



HAL
open science

L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples

Nadia Aribi, Béatrice Denis, Samira Kilani-Morakchi, Dominique D. Joly

► To cite this version:

Nadia Aribi, Béatrice Denis, Samira Kilani-Morakchi, Dominique D. Joly. L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples. *Médecine/Sciences*, 2020, 36 (1), pp.44-49. <10.1051/medsci/2019268>. <hal-02366515>

HAL Id: hal-02366515

<https://hal.science/hal-02366515v1>

Submitted on 21 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples

Azadirachtin, a natural pesticide with multiple effects

N. Aribi¹, B. Denis², S. Kilani-Morakchi¹ et D. Joly²

¹*Laboratoire de Biologie Animale Appliquée. Faculté des Sciences. Université Badji Mokhtar Annaba. BP12, 23000, Annaba, Algérie.*

²*Laboratoire Evolution, Génomes, Comportement, Ecologie, UMR 9191, CNRS, IRD, Université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, avenue de la Terrasse, F- 91198 Gif-sur-Yvette, France.*

Auteur correspondant

Nadia Aribi

nadia.aribi@univ-annaba.dz.

Tel : 213551273853

Adresse :

Laboratoire de Biologie Animale Appliquée. Faculté des Sciences. Université Badji Mokhtar Annaba. BP12, 23000, Annaba, Algeria.

Résumé

Une littérature abondante traite de l'impact négatif des pesticides conventionnels, très efficaces dans la gestion des ravageurs, mais responsables d'une large pollution environnementale. Ainsi, les pesticides d'origine naturelle qui auraient un moindre impact environnemental suscitent un intérêt majeur. Parmi eux, l'azadirachtine, commercialisée sous diverses formulations (huile de neem, Neem-Azal, Bioneem, etc.) reste la molécule la plus recommandée dans les agro-écosystèmes. L'argument d'une innocuité environnementale de l'azadirachtine est nuancé par des effets collatéraux notables et controversés sur les organismes non cibles. Le présent travail fait le point des travaux dans le domaine.

Mots-clés : Azadirachtine, pesticide naturel, santé, environnement

Abstract

There are many studies devoted to the negative impact of conventional pesticides that effectively control pests, but cause widespread environmental pollution. As a result, interest is growing in pesticides of a natural origin with a lower environmental impact. Among them, azadirachtin, sold under various formulations (neem oil, Neem-Azal, Bioneem, etc.), is still the most widely recommended molecule in agricultural ecosystems. Azadirachtin has also been used in traditional medicine for centuries, and studies published over the past few years have tended to support its therapeutic use. Yet the argument that azadirachtin is harmless to the environment has been offset by its notable collateral and controversial effects on non-target organisms. The present paper resumes the work already done in this field.

Keys words: Azadirachtin, natural pesticide, health, environment

De nombreuses maladies et diverses affections chez l'être humain (respiratoires, immunitaires, cancers, autisme, hyperactivité, maladie de Parkinson, santé reproductive...) peuvent être attribuées, du moins en partie, à l'impact de polluants parmi lesquels les pesticides chimiques et/ou synthétiques induisant des effets néfastes sont largement documentés [1, 2]. En absence de pesticides, les vecteurs d'agents pathogènes (à l'Homme) tout comme les divers ravageurs des cultures (invertébrés, pathogènes, parasites, champignons,) peuvent causer de fortes nuisances [3]. Par conséquent, l'utilisation de produits phytopharmaceutiques est largement préconisée et leur choix doit se faire en conformité avec les objectifs du développement durable, tels que ceux adoptés par l'ONU en 1995. Ainsi, les composés naturels dotés d'un effet pesticide sont de plus en plus utilisés dans le cadre de stratégies de lutte intégrée [4,5]. Il existe des molécules naturelles (minéraux ou des organismes vivants comme les animaux, plantes et bactéries,) utilisées en protection des plantes [4]. Ces molécules sont apparues suite à des études toxicologiques conduites d'abord à petite échelle. Leur production et utilisation à grande échelle a été possible grâce à l'essor de la biotechnologie. Ces molécules prennent progressivement des parts plus importantes sur le marché des pesticides comparativement aux insecticides classiques, nocifs pour l'environnement [4] et connus pour leurs implications transgénérationnelles [5].

L'azadirachtine et ses usages en médecine humaine

Azadirachta indica A. Juss (encore appelé *Antelaea azadirachta* L. ou *Melia azadirachta* L ; margousier de son nom vernaculaire) est un arbre utilisé en médecine traditionnelle depuis plus de 2000 ans [6, 7]. Caractérisée par une croissance rapide, avec certaines variétés résistantes aux gelées, cette essence a connu un essor massif (*Figure 1*) pour ses différents usages (médecine traditionnelle, agronomie, ornementation). De cet arbre, plus de 300 composés phytochimiques ont été isolés [8, 9], notamment les limonoïdes (tétranortriterpènes :

azadirachtine, azadirone, azadiradione...etc), les protolimonoïdes du groupe gédunine (nimbine, nimboline, salanine...etc), les flavanoïdes (nimbaflavone) et d'autres constituants comme les tanins [10, 11]. La structure complexe des molécules extraites du neem et leurs propriétés électroniques en relation avec leur mode d'action ont été précisées par de Castro *et al.* [12]. L'azadirachtine constitue cependant la molécule prédominante, malgré des concentrations variables, dans les différentes parties du végétal [9-11-12-13]. L'azadirachtine peut aussi être isolée à partir de deux espèces proches d'*Azadirachta* que sont *A. excelsa* et *A. siamensis* [9]. L'azadirachtine suscite l'intérêt des chercheurs depuis longtemps du fait de la diversité de ses propriétés pharmacologiques mais aussi de son activité pesticide [6, 9].

A. Effets bénéfiques

Azadirachta indica, réputé dans la médecine traditionnelle en Asie et en Afrique, est utilisé pour traiter de multiples affections (*Figure 2*) : les allergies (antihistaminique), l'asthme, les céphalées, les infections microbiennes et virales, le paludisme, les calculs rénaux, le diabète mais aussi les maladies cardiovasculaires (hypertension, athérosclérose), gastriques (ulcères) et dermatologiques (plaies septiques, furoncles, démangeaisons dues à la varicelle, la gale, leishmaniose). *Azadirachta indica* présente aussi des propriétés fongicides, antiparasitaires (helminthes), antipyrétiques, anti-inflammatoires immunostimulantes, immunomodulatrices, neuroprotectives (maladie de Parkinson), contraceptives et anticancéreuses [8-11, 13-17]. Le potentiel fongicide semble lié à l'azadirachtine et à la nimbine [8] et l'effet anticarcinogène à l'azadirachtine et au nimbolide [9]. L'azadirachtine est également utilisée comme répulsif contre les insectes hématophages (moustiques) qui sont vecteurs de nombreux agents pathogènes à l'Homme [6].

Les composés à activité biologique agissent par de multiples modulations des voies de signalisation cellulaire et différentes bases moléculaires des actions de l'azadirachtine, du nimbolide et de la gédunine, sont précisées [9, 11]. Les substances actives d'*A. indica* agissent

au niveau des signaux cellulaires régulant les facteurs proapoptiques et antiapoptiques mais aussi ceux modulant le processus inflammatoire [9]. La littérature précise que l'azadirachtine peut interagir avec les récepteurs de l'acide rétinoïque et exercer des réponses antiinflammatoires et antimétastatiques dans les lignées cellulaires humaines [18]. Les effets anticancéreux des composés d'*A.indica* ont été démontrés pour les cancers gynécologiques [11, 16] mais aussi pour les cancers gastrointestinaux, du sein, de la prostate, de la peau et du sang [11]. L'azadirachtine est considérée comme non-toxique pour les humains et les vertébrés à sang chaud [6] et sans génotoxicité pour les mammifères [19].

B. Tests de toxicité

Koriam [14] et Ghedira et Goetz[10] listent les propriétés pharmacologiques, les tests de toxicité, les doses recommandées et les principales utilisations thérapeutiques traditionnelles et modernes pour les différentes parties de la plante d'*A. indica*. En application topique, l'étude toxicologique de l'huile de neem chez les lapins ne montre aucun effet significatif sur le poids du corps et des organes ou encore sur les marqueurs enzymatiques métaboliques [14]. Cependant, si l'azadirachtine est utilisée aux doses recommandées, aucun effet néfaste significatif n'est à noter [6]. Ceci est confirmé par Mossa *et al.* [20] qui montrent que, chez les petits mammifères (rats et chiots), l'azadirachtine ne présente aucun effet carcinogène et est sans impact sur la fonction reproductive, le système nerveux ou le stress oxydatif au cours de deux générations.

Néanmoins, chez le rat, à des doses létales médianes (DL 50) d'azadirachtine (5000 mg/kg), une mutagénicité et une génotoxicité ont pu être observées [20]. Chez cette espèce, de faibles doses d'azadirachtine ne produisent aucune malformation chez les fœtus ; cependant, une augmentation des aberrations chromosomiques des spermatoocytes a été observée à des doses d'azadirachtine supérieures à 5000 mg/kg [20]. Chez les poulets âgés de moins de 7 jours, l'administration quotidienne d'*A.indica* (durant 28 jours) montre une diminution du poids

corporel et de l'alimentation avec la présence d'un stress toxique [10]. En cas d'ingestion de doses excessives d'huile de neem, des cas d'empoisonnement, d'encéphalopathie et de syndrome de Reye ont été rapportés [14, 20].

L'azadirachtine n'est pas recommandée en cas de grossesse, d'allaitement ou chez les enfants de moins de 12 ans [14].

L'azadirachtine et son action biocide

L'azadirachtine est la molécule la plus performante et la plus commercialisée dans le monde [6, 21]. Ce pesticide naturel est usité avec succès dans les agroécosystèmes [6, 7, 22] d'autant qu'il n'induit aucun impact sur les organismes microbiens du sol [23]. L'organisation mondiale de la santé et le programme environnemental des nations unies préconise son utilisation [7].

A. Mécanismes d'action

Chez les espèces cibles, l'azadirachtine possède notamment des effets antiappétants, stérilisants et de régulateur de développement [6, 7, 13, 22]. Mordue *et al.* [6] notent que l'azadirachtine entraîne une cytotoxicité, l'apoptose des tissus, des effets antimitotiques et induit une anomalie dans la croissance (mues inhibées, anormales ou retardées). L'azadirachtine induit également une altération de différents processus reproductifs comme la fécondité, la fertilité, l'oviposition, la viabilité des œufs, l'oogénèse, la vitellogénèse, la spermiogénèse et le développement des gonades [6, 13, 24]. L'impact de cette molécule est aussi observé sur la modulation de l'expression des gènes liés au développement, au stress et à l'immunité [25, 26, 27] mais aussi sur la transcription des gènes liés à l'apoptose [28]. Les propriétés antiappétantes de l'azadirachtine, citées dans la littérature, sont reliées à l'incidence de cette molécule sur la chémoréception, à des dommages sur des tissus variés comme les muscles (suppression du péristaltisme), le corps gras ou les cellules intestinales [13, 29] mais aussi à une perturbation

des processus physiologiques et biochimiques digestifs [13]; en outre, l'induction d'une mémoire sensorielle aversive est notée [30].

L'azadirachtine agit en inhibant la signalisation de l'hormone juvénile (HJ) et la 20-hydroxyecdysone (20E), hormones essentielles dans la reproduction et le développement des Arthropodes [6, 22]. Ce biocide agit aussi sur la voie de signalisation de l'insuline connue pour interagir avec l'HJ et les ecdystéroïdes [28, 31]. En outre, l'azadirachtine interfère, également, avec le système nerveux central (SNC) par inhibition de la transmission cholinergique excitatrice *via* les canaux calciques [32]; par ailleurs, des liens entre l'insuline et la neuromodulation, comme la régulation du métabolisme de la dopamine, ont été mis en évidence [31]. Cependant, malgré toute la littérature citée et l'intérêt des scientifiques pour cette molécule ces quatre dernières décennies, le ou les mécanismes d'action de l'azadirachtine, induisant l'effet insecticide, restent encore à définir [6, 7]. La connaissance de l'inter-relation entre structure et activité semble cruciale afin de comprendre clairement les interactions moléculaires responsables des diverses bioactivités de l'azadirachtine [9].

B. Organismes visés

Les organismes visés représentent toutes les espèces cibles pouvant causer des ravages dans les cultures ou transmettre des maladies à l'Homme ou à l'animal. L'azadirachtine est utilisée, pour lutter contre divers fléaux (*Figure 3*) comme les insectes (lépidoptères, diptères, coléoptères, hyménoptères, hétéroptères, homoptères et hémiptères), les acariens et autres arthropodes [6, 7, 22] mais aussi contre les nématodes, les annélides et les champignons pathogènes [6, 8, 17]. L'azadirachtine est particulièrement efficace contre la majorité des insectes phytophages comme les aleurodes, pucerons, doryphores, thrips, charençons, larves de papillons, pyrale, cochenilles, noctuelle de la tomate et diverses espèces de mouches. L'azadirachtine provoque des effets extrêmement divers, d'intensité variable, affectant la plupart des fonctions vitales chez les arthropodes.

L'azadirachtine est également utilisée comme antiacariens dans la literie humaine, depuis 1985 aux États Unis, et plus récemment en Europe [21]. La société française qui a développé le brevet Proneem® est la seule technologie anti-acarienne à base d'extrait de margousier à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché par la commission européenne (règlement biocide 528/2012). La technologie de micro-encapsulation utilisée permet d'isoler les principes actifs 100% naturels, de les protéger des agressions extérieures (lumière, oxydation, humidité.). Des tests cliniques ont montré l'innocuité de cette technologie et la plupart des grandes marques française de literie utilise ce procédé.

C. Organismes non visés

Les organismes non visés représentent toutes les espèces non ciblés pouvant être impactées par l'utilisation de l'azadirachtine. Ce biocide naturel est cité comme moins nocif pour l'environnement et les organismes non visés par rapport à la plupart des insecticides conventionnels [6, 7, 22]. En effet, parallèlement à une rapide biodégradabilité, l'absence de phénomène de résistance est appréciée [6, 7]; ceci est liée non seulement à la complexité de la structure chimique mais aussi à ses multiples modes d'action [6, 7]. La photodégradation de l'azadirachtine (du fait des limonoïdes), principal composé du neem et de ses autres dérivés limonoïdes, induit une faible persistance de ces produits et par conséquent, un moindre impact environnemental [7]. Cependant, le terme naturel n'est pas synonyme de « sans danger » et la sélectivité et la non toxicité des insecticides naturels n'est pas absolue [20].

L'azadirachtine agit de manière similaire à un régulateur de croissance, encore appelé perturbateur du développement (comme les agonistes ou antagonistes des ecdystéroïdes et de l'hormone juvénile) [6, 7] et par conséquent, un impact sur les arthropodes utiles n'est pas à écarter [33]. Plusieurs études ont pu noter la toxicité des produits du neem sur des espèces non visées, mais des contradictions apparaissent dans la littérature [34-37].

Chez les abeilles, des altérations comportementales et morphologiques ont été observées mais aucun effet sur la mortalité des abeilles ouvrières, le vol, ou encore la respiration n'a été mis en évidence [36, 37]. Par ailleurs, ces travaux précisent que la sensibilité à l'azadirachtine est étroitement liée à divers facteurs comme la voie d'exposition, la concentration du pesticide et les espèces d'abeilles ; en outre, l'azadirachtine est considérée comme le pesticide le moins nocif vis-à-vis d'*Apis mellifera* [38].

Chez les organismes aquatiques, l'azadirachtine, citée comme relativement inoffensive, et dotée d'un potentiel immunostimulant, est considérée comme un agent prometteur contre les parasites et les infections bactériennes [35, 39]. Néanmoins, des effets nocifs peuvent également apparaître chez des espèces de poissons [39]. Par conséquent, ces auteurs préconisent une utilisation prudente de ce pesticide à proximité des zones de pisciculture. Chez les drosophiles, l'azadirachtine affecte la reproduction des mâles et des femelles en altérant la fécondité par des troubles de la gamétogenèse et en diminuant leur succès à l'accouplement [24].

Les effets de l'azadirachtine, chez les organismes non ciblés, peuvent aussi varier en fonction de sa formulation. Ainsi, l'huile de neem entraîne une infertilité et des effets tératogènes chez le rat mais aucune altération n'est observée avec le principe actif qui est l'azadirachtine [40]. Similairement, les formulations commerciales d'huile de neem restent aussi plus toxiques chez les acariens, les parasitoïdes et les abeilles [36, 37].

Conclusion

La dualité d'impact vis-à-vis des organismes non ciblés et la possibilité de risques futurs ne doivent pas être ignorées. En outre, les effets transgénérationnels par implication des facteurs épigénétiques restent également possibles [5]. Ainsi, la préparation de l'azadirachtine en micro et nanoparticules (argent ou silice) pourrait offrir un produit plus efficace avec des coûts revus à la baisse et une meilleure sécurité environnementale [13, 33]. De cette manière, le produit actif

peut être utilisé à de faibles doses afin d’agir sur les populations ciblées tout en induisant peu d’effets sur les espèces non visées et les ennemis naturels [13, 33]. En général, les nouvelles techniques précitées, faciles à produire, améliorent l’efficacité biologique afin d’optimiser la libération du produit actif vers les sites d’action [33]. Par conséquent, ces stratégies récentes permettent une amélioration de la stabilité [33] et de la durabilité de la molécule [13].

Il n’en demeure pas moins que l’utilisation de molécules naturelles pour supprimer ou limiter le développement d’espèces visées peut avoir des impacts collatéraux importants sur la faune non cible et notamment sur les communautés entomologiques et les pollinisateurs. Dans le contexte alarmant de l’érosion de la biodiversité, telle qu’elle a été constatée lors de la 7^{ème} réunion plénière de la Plateforme Intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les Services Ecosystémiques (IPBES, Paris, mai 2019), une évaluation qualitative et quantitative de l’utilisation massive de telles molécules en agronomie reste à approfondir.

Références

- [1] Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides. Quel impact sur les maladies neurodégénératives? *Med Sci* 2013; 29 : 273-8
- [2] Vrijheid M, Casas M, Gascon M, *et al.* Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219 (4): 331-42.
- [3] Birch ANE, Begg GS, Squire GR. How agro-ecological research helps to address food security issues under new IPM and pesticide reduction policies for global crop production systems. *J Exp Bot* 2011; 62(10): 3251-61.
- [4] Cantrell CL, Dayan FE, Duke SO. Natural products as sources for new pesticides. *J. Nat. Prod* 2012; 75: 1231-42.

- [5] Brevik K, Lindström L, McKay SD, Chen YH. Transgenerational effects of insecticides-implications for rapid pest evolution in agroecosystems. *Curr Opin Insect Sci* 2018; 26: 34-40.
- [6] Mordue LAJ, Morgan ED, Nisbet AJ. Azadirachtin, a natural product in insect control. In: Gilbert LI, Iatrou K and Gill SS eds. *Comprehensive Molecular Insect Science*. Oxford, UK: Elsevier, 2005: 117-35.
- [7] Benelli G, Canale A, Toniolo C *et al.* Neem (*Azadirachta indica*): toward the ideal insecticide? *Nat Prod Res*. 017; 31(4): 369-86.
- [8] Saleem S, Muhammad G, Hussain MA, Bukhari SNA. A comprehensive review of phytochemical profile, bioactives for pharmaceuticals, and pharmacological attributes of *Azadirachta indica*. *Phytother Res* 2018; 32 (7): 1241-72.
- [9] Fernandez SR, Barreiros L, Oliveira RF *et al.* Chemistry, bioactivities, extraction and analysis of azadirachtin: State of the art. *Fitoterapia* 2019; 134: 141-50.
- [10] Ghedira K, Goetz P. *Azadirachta indica* A. Juss. Neem, Meliaceae. *Phytothérapie* 2014; 12: 252-7.
- [11] Gupta SC, Prasad S, Tyagi AK *et al.* Neem (*Azadirachta indica*): An indian traditional panacea with modern molecular basis. *Phytomedicine* 2017; 34: 14-20.
- [12] de Castro EA, de Oliveira DA, Farias SA *et al.* Structure and electronic properties of azadirachtin. *J Mol Model* 2014; 20 (2): 2084.
- [13] Chaudhary S, Kanwar RK, Sehgal A *et al.* Progress on *Azadirachta indica* based biopesticides in replacing synthetic toxic pesticides. *Front Plant Sci* 2017; 8: 610.
- [14] Koriem K M. Review on pharmacological and toxicological effects of oleum azadirachtin oil. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3: 834-40.
- [15] Hummel H E, Langner S, Hein D F *et al.* Unusually versatile plant genus *Azadirachta* with many useful and so far incompletely exploited properties for agriculture, medicine and industry. *Acta Fytotechn Zootechn* 2016; 18: 169-75.

- [16] Moga MA, Bălan A, Anastasiu CV *et al.* An overview on the anticancer activity of *Azadirachta indica* (neem) in gynecological cancers. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (12): 3898.
- [17] Chutulo EC, Chalannavar RK. Endophytic mycoflora and their bioactive compounds from *Azadirachta indica*: a comprehensive review. *J Fungi (Basel)* 2018; 4 (2): 42.
- [18] Lim TK. *Azadirachta indica* In: Lim TK eds. *Edible Medicinal and Non Medicinal Plants*. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2014; 8: 409-455.
- [19] Saxena A, Kesari VP. Lack of genotoxic potential of pesticides, spinosad, imidacloprid and neem oil in mice (*Mus musculus*). *J Environ Biol* 2016; 37: 291-5.
- [20] Mossa AH, Mohafrash SMM, Chandrasekaran N. Safety of natural insecticides: toxic effects on experimental animals. *Biomed Res Int* 2018; 4308054.
- [21] Prakash G, Bhojwani SS, Srivastava AK. Production of azadirachtin from plant tissue culture: State of the art and future prospects. *Biotechnol Bioprocess Eng* 2002; 7:185-93.
- [22] Morgan ED. Azadirachtin, a scientific gold mine. *Bioorg Med Chem* 2009; 17 (12): 4096-105.
- [23] Spyrou IM, Karpouzas DG, Menkissoglu-Spiroudi U. Do botanical pesticides alter the structure of the soil microbial community? *Microb Ecol* 2009; 58 (4): 715-27.
- [24] Aribi, N, Oulhaci C M, Kilani-Morakchi S *et al.* Azadirachtin impact on mate choice, female sexual receptivity and male activity in *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Pest Biochem Physiol* 2017; 143: 95-101.
- [25] Lai D, Jin X, Wang H *et al.* Gene expression profile change and growth inhibition in *Drosophila* larvae treated with azadirachtin. *J Biotechnol* 2014; 185: 51-6.
- [26] Koodalingam A, Deepalakshmi R, Ammu M, Rajalakshmi A. Effects of NeemAzal on marker enzymes and hemocyte phagocytic activity of larvae and pupae of the vector mosquito *Aedes aegypti*. *J Asia-Pac Entomol* 2014; 17: 175-81.

- [27] Shaurub ESH, El-Meguid AA, El-Aziz NMA. Quantitative and ultrastructural changes in the haemocytes of *Spodoptera littoralis* (Boisd.) treated individually or in combination with *Spodoptera littoralis* multicapsid nucleopolyhedrovirus (SpliMNPV) and azadirachtin. *Micron* 2014; 65: 62-8.
- [28] Shao X, Lai D, Zhang L, Xu H. Induction of autophagy and apoptosis via PI3K/AKT/TOR pathways by Azadirachtin A in *Spodoptera litura* Cells. *SciRep* 2016; 6: 35-48.
- [29] Shu B, Zhang J, Cui G, *et al.* Azadirachtin affects the growth of *Spodopteralitura* fabricius by inducing apoptosis in larval midgut. *Front Physiol* 2018; 9: 137.
- [30] Yan Y, Gu HY, Xu HH, Zhang ZX. Induction of aversive taste memory by azadirachtin and its effects on dopaminergic neurons of *Drosophila*. *J South China Agric Univ* 2017; 38 (4): 12-18.
- [31] Nässel D R, Broeck J V. Insulin/IGF signaling in *Drosophila* and other insects: factors that regulate production, release and post-release action of the insulin-like peptides. *Cell MolLife Sci* 2016; 73: 271-90.
- [32] Qiao J, Zou X, Lai D *et al.* Azadirachtin blocks the calcium channel and modulates the cholinergic miniature synaptic current in the central nervous system of *Drosophila*. *Pest Manag Sci* 2014; 70: 104-47.
- [33] da Costa JT, Forim MR, Costa ES *et al.* Effects of different formulations of neem oil-based products on control *Zabrotes subfasciatus* Boheman, 1833 (Coleoptera: Bruchidae) on beans. *J Stored Prod Res* 2014; 56: 49-53.
- [34] Scudeler EL, Santos DCD. Effects of neem oil (*Azadirachtaindica* A. Juss) on midgut cells of predatory larvae *Ceraeochrysaclaveri* (Navás, 1911) (Neuroptera: Chrysopidae). *Micron* 2013; 44: 125-32.
- [35] Banerjee A, Manna S, Saha S K. Effect of aqueous extract of *Azadirachta indica* A.Juss (neem) leaf on oocyte maturation, oviposition, reproductive potentials and embryonic

development of a freshwater fish ectoparasite *Argulus bengalensis* Ramakrishna, 1951(Crustacea: Branchiura). *ParasitolRes* 2014; 113: 4641-50.

[36] Barbosa WF, Tomé HV, Bernardes RC *et al.* Biopesticide-induced behavioral and morphological alterations in the stingless bee *Melipona quadrifasciata*. *Environ Toxicol Chem* 2015; 34: 2149-58.

[37] Bernardes RC, Tomé HVV, Barbosa WF *et al.* Azadirachtin-induced antifeeding in Neotropical stingless bees. *Apidologie* 2017; 48 (3): 275-85.

[38] Efrom CFS, Redaelli LR, Meirelles R N, Ourique CB. Side-effects of pesticides used in the organic system of production on *Apis mellifera* Linnaeus, 1758. *Braz Arch BiolTechnol* 2012; 55: 47-53.

[39] Kumar A, Prasad M, Suzuki N *et al.* Influence of a botanical pesticide, azadirachtin, on ultimobranchial gland of the freshwater catfish *Heteropneustes fossilis*. *Toxicol Environ Chem* 2013; 95 (10): 1702-11.

[40] Dallaqua B, Saito FH, Rodrigues T *et al.* *Azadirachta indica* treatment on the congenital malformations of fetuses from rats. *J Ethnopharmacol* 2013;150 (3):1109-13.

Légendes des figures

Figure 1. Carte de répartition du neem en violet à partir de son centre d'origine en Inde en vert [7]. Photo du neem modifiée d'après Fernandez *et al.*[9].

Figure 2. Les usages multiples de l'azadirachtine en pharmacopée traditionnelle. Schéma réalisé à partir d'images de www.flaticon.com.

Figure 3. Usage de l'azadirachtine dans le monde (jaune), d'après le Global Azadirachtin Market Forecast 2024. Photos de quelques espèces cibles, de haut en bas et de gauche à droite : champignon : *Plasmopara viticola* sur feuille de vigne ; nématode: *Meloidogyne incognita*, acarien : *Panonychus sulmi* ; insectes : coléoptère: *Leptinotarsa decemlineata*, diptère : *Deliaradicum*, lépidoptère : *Spodoptera frugiperda*, hyménoptère : *Athalia rosae*, thysanoptère : *Frankliniella occidentalis*, hémiptère : *Kalidasa lanata*. Photos @Wikipedia.

Fig 2.

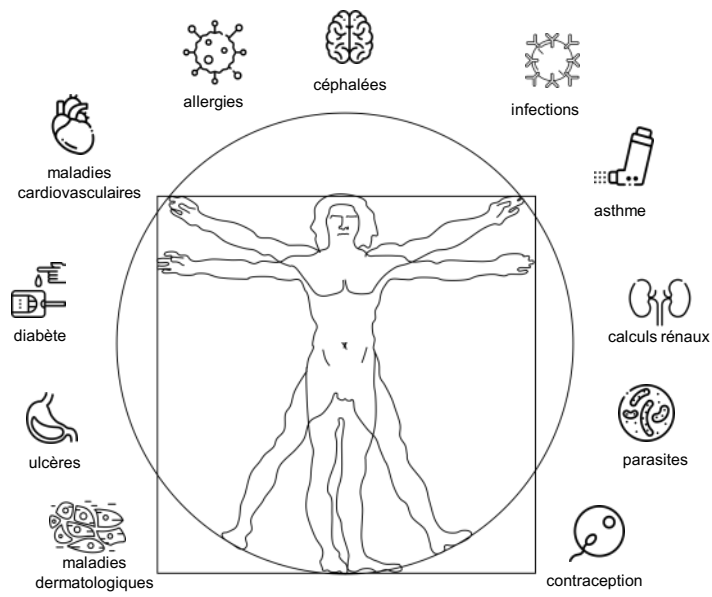


Fig 3.

