

L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples

Nadia Aribi¹, Béatrice Denis²,
Samira Kilani-Morakchi¹, Dominique Joly²

► 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. Les pesticides d'origine naturelle qui auraient un moindre impact environnemental suscitent ainsi un intérêt majeur. Parmi ceux-ci, 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 cependant nuancé par des effets collatéraux qui bien que controversés sont notables sur des organismes non cibles. ◀



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

²Laboratoire Évolution, Génomes, Comportement, Écologie, UMR 9191, CNRS, IRD, Université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, avenue de la Terrasse, F- 91198 Gif-sur-Yvette, France. nadia.aribi@univ-annaba.dz.

De nombreuses maladies (cancers, autisme, hyperactivité, maladie de Parkinson, etc.) et affections (respiratoires, immunitaires, santé reproductive, etc.) touchant l'être humain peuvent être attribuées, du moins en partie, à l'impact de polluants, parmi lesquels les pesticides chimiques et/ou synthétiques dont les effets néfastes sont largement documentés [1, 2] (→). Cependant, en l'absence de ces pesticides, les vecteurs d'agents pathogènes pour l'homme (comme les moustiques porteurs de parasites ou de virus) tout comme les ravageurs de cultures (invertébrés, parasites, champignons, etc.) sont susceptibles de causer de fortes nuisances à l'homme et à son environnement économique [3]. L'utilisation de produits phytopharmaceutiques est donc largement préconisée, mais leur choix nécessite d'être en conformité avec les objectifs de développement durable, tels que définis et adoptés en 1995 par l'Organisation des Nations unies. Les composés naturels dotés d'un effet pesticide sont de plus en plus utilisés dans le cadre de stratégies de lutte intégrée¹ [4,5]. Différentes molé-

(→) Voir la Synthèse de S.H. Thany *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2013, page 273

cules naturelles (issues de minéraux ou d'organismes vivants, comme les animaux, les plantes et les bactéries) sont utilisées pour la protection des plantes [4]. Ces molécules ont été identifiées à la suite d'études toxicologiques qui avaient été conduites à petite échelle. Leur production et leur utilisation à grande échelle ont, par la suite, été rendues possible grâce à l'essor de la biotechnologie. Ces molécules naturelles prennent progressivement des parts plus importantes sur le marché des pesticides, comparativement aux insecticides classiques qui sont nocifs pour l'environnement [4] et connus pour leurs potentielles implications dans des affections qui se révèlent transgénérationnelles [5].

L'azadirachtine et ses usages en médecine humaine

Azadirachta indica A. Juss (encore appelé *Antelaea azadirachta* L ou *Melia azadirachta* L ; ou plus communément de son nom vernaculaire margousier ou, en anglais, neem) est un arbre utilisé en médecine traditionnelle depuis plus de 2 000 ans [6, 7]. Caractérisée par une croissance rapide et 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 des limonoïdes (ou tétranortriterpènes : azadirachtine, azadirone, azadiradione, etc.), des protolimonoïdes du groupe gédunine (nimbine, nimboline, salanine, etc.), des flavanoïdes (nimbaflavone) et d'autres constituants, comme les tanins [10, 11]. La structure complexe des molécules extraites du margousier et leurs modes d'action en relation avec leurs propriétés électroniques ont été précisées par de Castro *et al.* [12]. Malgré des concentrations qui varient selon les

Vignette (Photo © Wikimedia commons).

¹ La notion de lutte ou de protection intégrée a été introduite afin de réduire l'utilisation des pesticides pour minimiser l'impact environnemental et son coût tout en maximisant les résultats économiques de l'agriculteur.

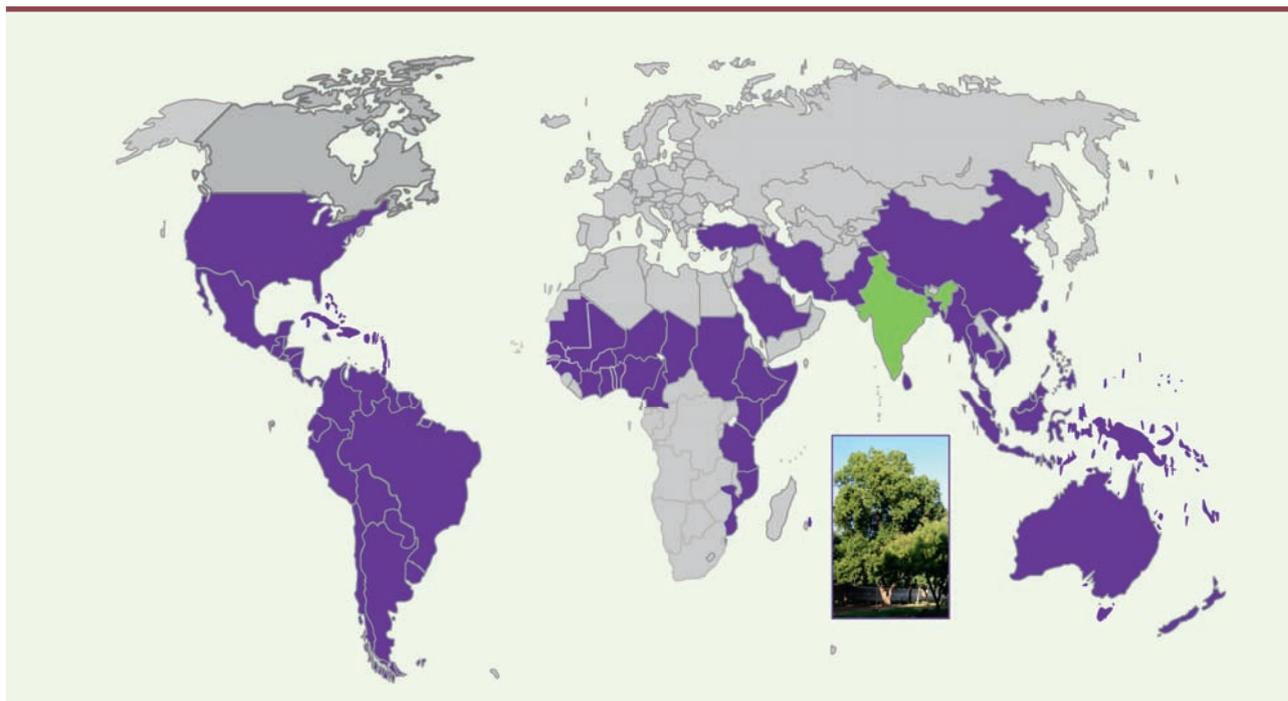


Figure 1. Carte de répartition du margousier (en violet) à partir de sa région d'origine en Inde (en vert) [7] (modifiée d'après Fernandez et al. [9]).

différents segments du végétal, l'azadirachtine en constitue la molécule prédominante [9, 11-13]. Elle peut être isolée à partir de deux autres espèces proches d'*Azadirachta* : *A. excelsa* et *A. siamensis* [9]. L'azadirachtine a suscité l'intérêt des chercheurs depuis longtemps, de par la diversité de ses propriétés pharmacologiques, mais aussi par son activité pesticide [6, 9].

Effets bénéfiques de *Azadirachta indica*

Azadirachta indica, réputé dans la médecine traditionnelle en Asie et en Afrique, est utilisé pour traiter de multiples affections (Figure 2) : les allergies (comme 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, gale, leishmaniose). *Azadirachta indica* présente aussi des propriétés fongicides, antiparasitaires (helminthes), antipyrétiques, anti-inflammatoires immunostimulantes, immunomodulatrices, neuroprotectrices (dans la maladie de Parkinson), contraceptives et anticancéreuses [8-11, 13-17]. Le potentiel fongicide du margousier semble lié à la présence d'azadirachtine et de nimbolide [8] ; son effet anticarcinogène reposerait sur l'azadirachtine et le nimbolide [9]. L'azadirachtine est également utilisée comme répulsif contre les insectes hématophages (les moustiques) qui sont vecteurs de nombreux agents pathogènes pour l'homme [6].

Les composés à activité biologique agissent en modulant de multiples voies de signalisation cellulaire et différents mécanismes moléculaires

des actions observées avec l'azadirachtine, le nimbolide et la gédunine, sont maintenant connues [9, 11]. Les substances actives d'*A. indica* agissent au niveau des signaux cellulaires qui régulent l'expression de facteurs proapoptiques et antiapoptiques, mais aussi de ceux qui modulent le processus inflammatoire [9]. L'azadirachtine peut ainsi interagir avec les récepteurs de l'acide rétinoïque et exercer des réponses anti-inflammatoires et antimétastatiques dans des lignées de cellules humaines [18]. Les effets anticancéreux des composés issus d'*A. indica* ont été démontrés dans les cancers gynécologiques [11, 16] mais aussi dans les cancers gastrointestinaux, du sein, de la prostate, de la peau et du sang [11]. L'azadirachtine est considérée comme non-toxique pour les hommes et les vertébrés à sang chaud [6] et sans génotoxicité pour les mammifères [19].

Toxicité

Koriem [14] ainsi que Ghedira et Goetz [10] ont établi une liste des propriétés pharmacologiques, des résultats de tests de toxicité, et des doses recommandées pour les différentes fractions d'*A. indica*. Ils décrivent également les principales utilisations thérapeutiques traditionnelles et modernes de la plante. Ainsi, en application topique chez le lapin, l'huile de margousier ne montre aucun effet significatif sur le poids du corps

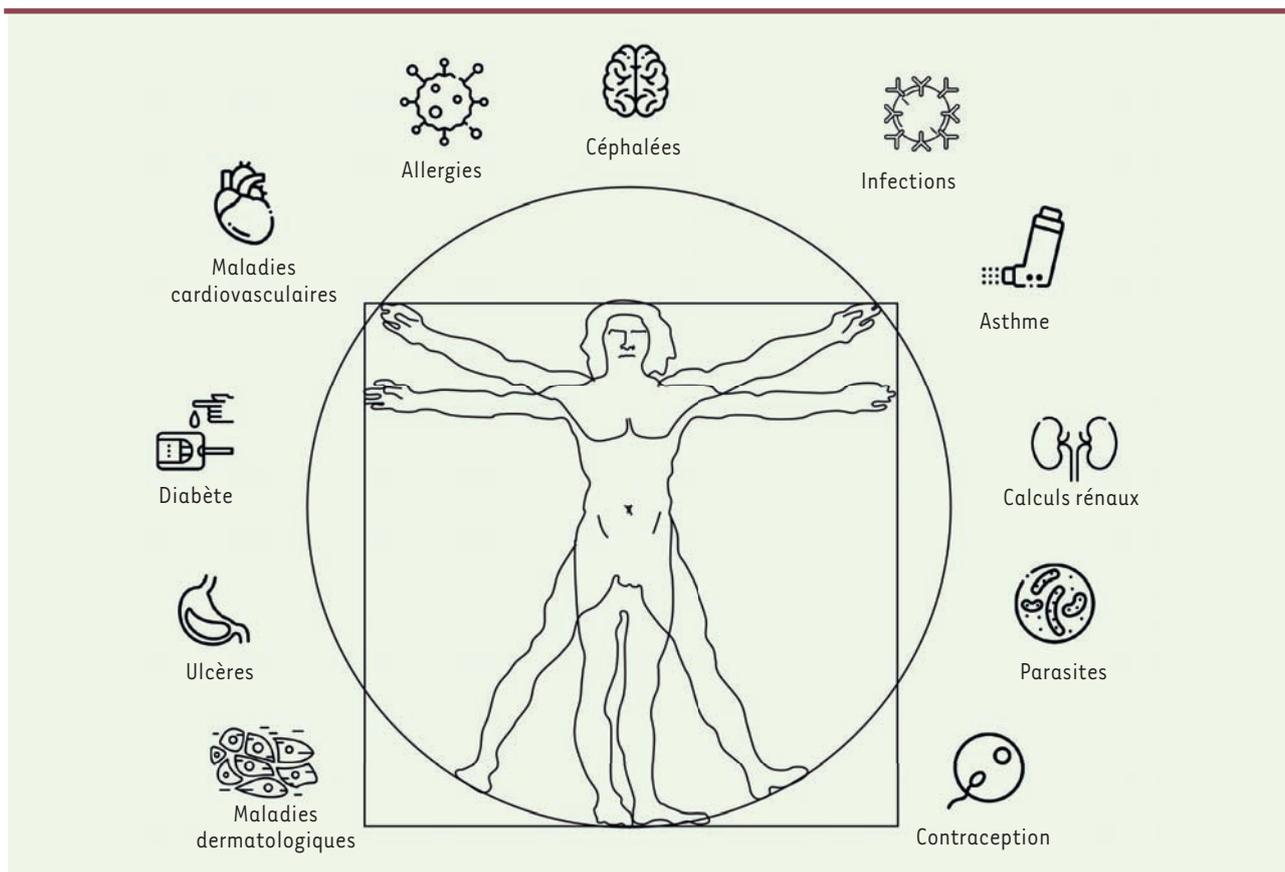


Figure 2. Les usages multiples de l'azadirachtine en pharmacopée traditionnelle (schéma réalisé à partir d'images de www.flaticon.com.)

et des organes, ou sur des marqueurs enzymatiques métaboliques [14]. Pour l'azadirachtine, l'un des composants purifiés du margousier, si elle est utilisée aux doses recommandées, aucun effet néfaste significatif n'est observé [6]. Chez les petits mammifères (rats et chiens), elle ne présente pas, non plus, d'effet carcinogène et est sans impact sur la fonction reproductive, le système nerveux ou le stress oxydatif au cours de deux générations [20]. Les deux formulations testées ne présentent donc pas d'effet significatif sur le métabolisme lorsqu'elles sont utilisées aux doses préconisées. Chez le rat, de faibles doses d'azadirachtine ne produisent en effet aucune malformation chez les fœtus. Pourtant, aux doses létales médianes (DL 50) (soit 5 g/kg), une mutagénicité et une génotoxicité ont pu être observées [20] et des doses supérieures conduisent à une augmentation des aberrations chromosomiques des spermatozoïdes [20]. Chez les poulets âgés de moins de 7 jours, l'administration quotidienne d'extraits d'*A. indica* (durant 28 jours) est à l'origine d'une diminution du poids corporel et de la prise alimentaire, avec la présence d'un stress toxique [10]. En cas d'ingestion de doses excessives d'huile de margousier, des cas d'empoisonnement, d'encéphalopathie et de syndrome de Reye² ont été rapportés [14, 20]. Chez l'homme, l'azadirachtine n'est donc 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 le biocide le plus performant et le plus commercialisé dans le monde [6, 21]. Ce pesticide naturel est utilisé avec succès dans les agroécosystèmes [6, 7, 22], d'autant qu'il n'induit aucun impact sur les organismes microbiens présents dans le sol [23]. D'ailleurs, l'OMS et le programme environnemental des nations unies préconise son utilisation [7].

Mécanismes d'action

Chez les espèces cibles, l'azadirachtine possède notamment des effets antiappétants, stérilisants et régulateurs du développement [6, 7, 13, 22]. Mordue *et al.* [6] notent en particulier qu'elle entraîne une cytotoxicité, l'apoptose des cellules, des effets antimitotiques, et une anomalie de la croissance (muees inhibées, anormales ou retardées). Elle induit également une altération de différents processus reproductifs, comme la fécondité, la fertilité, l'oviposition, la viabilité des œufs, l'oogénèse,

² Le syndrome de Reye est une forme d'encéphalopathie aiguë associée à une infiltration graisseuse du foie.

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 de gènes liés au développement, au stress et à l'immunité [25-27] et sur la transcription de gènes liés à l'apoptose [28]. Les propriétés antiappétantes de l'azadirachtine sont liées à son incidence sur la chémoréception, à des dommages sur différents tissus, 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]. L'induction d'une mémoire sensorielle aversive est également notée [30].

L'azadirachtine agit en inhibant la signalisation de l'hormone juvénile (HJ) et de la 20-hydroxyecdysone (20E), des hormones essentielles à la reproduction et au développement des arthropodes [6, 22]. Elle interfère aussi avec la voie de signalisation de l'insuline, connue pour interagir avec l'HJ et les ecdystéroïdes, les hormones impliquées dans le processus de mue des arthropodes [28, 31]. L'azadirachtine agit également sur le système nerveux central (SNC) en inhibant la transmission cholinergique excitatrice *via* les canaux calciques [32]. À noter que des liens entre insuline et neuromodulation, comme la régulation du métabolisme de la dopamine, ont été mis en évidence [31]. Néanmoins, malgré l'intérêt que cette molécule a suscité ces quatre dernières décennies, le ou les mécanismes d'action de l'azadirachtine à l'origine de son effet insecticide restent encore à définir [6, 7] et la définition de l'inter-relation entre structure de la molécule et son activité semble cruciale afin de comprendre les interactions moléculaires effectivement responsables des différentes bioactivités de l'azadirachtine [9].

Les organismes visés...

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

Depuis 1985 aux États Unis, et plus récemment en Europe, l'azadirachtine est utilisée comme antiacariens dans la literie humaine [21]. Une société française est la seule à avoir développé une technologie antiacarienne brevetée fondée sur des extraits naturels de margousier, et à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché par la commission européenne (règlement biocide 528/2012). La technologie utilisée, de micro-encapsulation, permet d'isoler les principes actifs et de les protéger (lumière, oxydation, humidité). Des tests cliniques ont par ailleurs montré l'innocuité de cette technologie, et la plupart des grandes marques française de literie utilise ce procédé...

... et les organismes non visés

Les organismes « non visés » regroupent toutes les espèces qui ne sont pas ciblées par le produit mais qui peuvent être impactées. Comparée à la plupart des insecticides conventionnels, l'azadirachtine, biocide naturel, est citée comme étant le moins nocif pour l'environnement et les organismes non visés [6, 7, 22]. Elle présente en effet, en plus d'une rapide biodégradabilité, une absence de phénomène de résistance qui est appréciée [6, 7] ; ceci est liée non seulement à la complexité de la structure chimique de la molécule, mais aussi à ses multiples modes d'action [6, 7]. La photodégradation de l'azadirachtine et des autres dérivés limonoïdes du margousier³, est à l'origine de leur faible persistance et, par conséquent, d'un moindre impact environnemental [7]. Pourtant, le terme « naturel » associé à ces produits 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 en effet comme un régulateur de croissance, ou perturbateur du développement (comme les agonistes ou antagonistes des ecdystéroïdes et de l'hormone juvénile) [6, 7]. Un impact de ce type de produits sur les arthropodes utiles n'est donc pas à écarter [33] et plusieurs études, bien que controversées, ont révélé la toxicité des produits issus du margousier sur des espèces non visées [34-37]. Ainsi, chez les abeilles, des altérations comportementales et morphologiques ont été observées chez les individus soumis à l'azadirachtine, mais aucun effet sur la viabilité (pour les abeilles ouvrières), le vol ou sur la respiration n'a été mis en évidence [36, 37]. La sensibilité des insectes à l'azadirachtine est étroitement liée à divers facteurs, comme le mode d'exposition, la concentration de la molécule et l'espèce d'abeilles... L'azadirachtine reste ainsi considérée comme le pesticide le moins nocif vis-à-vis d'*Apis mellifera*, l'abeille mellifère commune [38]. Chez la drosophile, pourtant, l'azadirachtine affecte la reproduction des mâles et des femelles, en altérant la fécondité en induisant des troubles de la gamétogénèse et en diminuant leur fertilité post-accouplement [24]. Chez les organismes aquatiques, l'azadirachtine est considérée comme un agent prometteur contre les parasites et les infections bactériennes [35, 39]. Elle est considérée comme relativement inoffensive et dotée d'un potentiel immunostimulant. Mais là encore, des effets nocifs ont été observés chez certaines espèces de poissons, comme le poisson chat *Heteropneustes fossilis* [39]. Une utilisation prudente est d'ailleurs préconisée à proximité des zones de pisciculture.

³ Les limonoïdes sont des composés phytochimiques, abondants dans les agrumes.

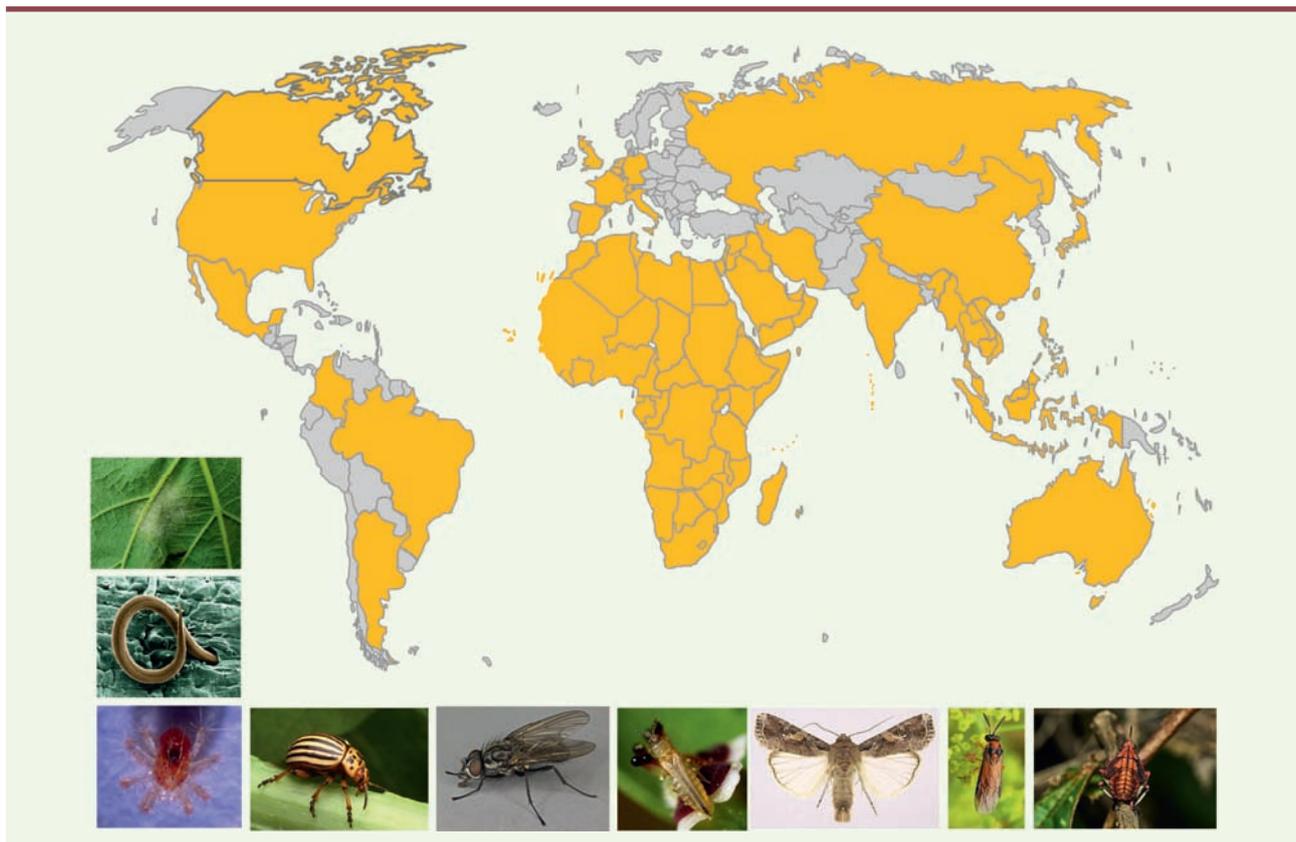


Figure 3. Usage de l'azadirachtine dans le monde (zone en jaune) (d'après le Global Azadirachtin Market Forecast 2024). Photographies de quelques espèces cibles. De haut en bas et de gauche à droite : champignon : *Plasmopara viticola* sur feuille de vigne ; nématode : *Meloidogyne incognita*, acarien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

Chez les organismes non ciblés, les effets de l'azadirachtine peuvent aussi varier en fonction de sa formulation. Si l'huile de margousier peut entraîner une infertilité et des effets tératogènes chez le rat, ou si ses formulations commerciales restent plus toxiques pour les acariens, les parasitoïdes et les abeilles [36, 37], aucune altération n'a été rapportée pour son principe actif qu'est l'azadirachtine [40].

Conclusion

L'appréhension des impacts de biocides sur des organismes non ciblés et la possibilité de risques futurs ne doit pas être ignorée. Les effets transgénérationnels, impliquant la modulation de facteurs épigénétiques, restent également une possibilité à prendre en considération [5]. Selon sa préparation et sa formulation, un même produit peut, ou pas, présenter des effets délétères pour des organismes non ciblés. La préparation de l'azadirachtine en micro ou nanoparticules (d'argent ou de silice) pourrait ainsi offrir un produit qui soit plus efficace avec des coûts moindres et une meilleure sécurité environnementale [13, 33]. Le produit actif peut alors être utilisé à doses faibles afin d'agir sur les populations ciblées tout en induisant peu d'effets sur les espèces non visées et les ennemis naturels [13, 33]. Les nouvelles techniques de production fondées sur la précipitation des produits

actifs, qui sont facile à mettre en œuvre, améliorent l'efficacité biologique de la molécule et permettent d'optimiser une libération du produit actif spécifiquement vers les sites d'action [33] tout en améliorant sa stabilité [33] et 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 ciblée, notamment sur les communautés entomologiques et les pollinisateurs. Dans le contexte actuel alarmant de l'érosion de la biodiversité, telle qu'elle a été constatée lors de la 7^e réunion plénière de la Plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les Services écosystémiques⁴, une évaluation qualitative et quantitative de l'utilisation massive de telles molécules en agronomie reste à approfondir. ♦

⁴ Organe intergouvernemental indépendant créé par les États membres de l'Unesco en 2012. Il fournit aux décideurs des évaluations scientifiques objectives de l'état des connaissances sur la biodiversité de la planète, les écosystèmes et leurs bénéfices pour les individus, ainsi que les outils et les méthodes pour protéger et utiliser de manière durable ces ressources naturelles vitales (IPBES, Paris, mai 2019).

SUMMARY

Azadirachtin, a natural pesticide with multiple effects

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 summarizes the work already done in this field. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides : quel impact sur les maladies neurodégénératives ? *Med Sci (Paris)* 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 : 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 : 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, 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* 2017 ; 31 : 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 : 1241-72.
9. Farnazed 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 : 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 HE, Langner S, Hein DF et al. Unusually versatile plant genus *Azadirachta* with many useful and so far incompletely exploited properties for agriculture, medicine and industry. *Acta Fytotechn Zootecn* 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 : 3898.
17. Chutulo EC, Chalannavar RK. Endophytic mycoflora and their bioactive compounds from *Azadirachta indica* : a comprehensive review. *J Fungi* 2018 ; 4 : 42.
18. Lim TK. *Azadirachta indica* In : Lim TK eds. *Edible medicinal and non medicinal plants*. Dordrecht, Netherlands : Springer, 2014 ; 8 : 409-55.
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, Mohafra 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 : 4096-105.
23. Spyrou IM, Karpouzias DG, Menkissoglou-Spiroudi U. Do botanical pesticides alter the structure of the soil microbial community? *Microb Ecol* 2009 ; 58 : 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. *Sci Rep* 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 : 12-18.
31. Nüssel 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 Mol Life 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 (*Azadirachta indica* A. Juss) on midgut cells of predatory larvae *Ceraeochrysa claveri* (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). *Parasitol Res* 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 HV, Barbosa WF et al. Azadirachtin-induced antifeeding in neotropical stingless bees. *Apidologie* 2017 ; 48 : 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 Biol Technol* 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 : 1702-11.
40. Dallaqua B, Saito FH, Rodrigues Tet al. *Azadirachta indica* treatment on the congenital malformations of fetuses from rats. *J Ethnopharmacol* 2013 ; 150 : 1109-13.

TIRÉS À PART

N. Aribi