

Azadirachta indica A. Juss.

Monographie scientifique réalisée par Lise Bessot 2008.



Synonymes : *Melia azadirachta* L., *M. indica* Brandis

Noms vernaculaires :

Mooré : *nim*

Lyélé : *nim*

Français : margousier, neem

Famille : *Meliaceae*

Risques de falsification : aucun

Description botanique

C'est un arbre pouvant atteindre 25 m de haut, à tronc droit, avec des feuilles alternes, paripennées avec environ 5 à 8 paires de folioles. Les petites fleurs blanches sont en grappes et très odorantes. Le fruit est une drupe jaune lorsqu'il est mûr et contient une seule graine (Arbonnier M., 2000).

Distribution géographique

Le neem est originaire des Indes d'où il a été importé comme arbres des avenues pour son ombrage. Comme il résiste à la sécheresse, il a été employé au Sahel pour le reboisement (Arbonnier M., 2000).

Utilisation en médecine traditionnelle

- Données bibliographiques.

En Inde, les différentes parties de l'arbre sont utilisées en médecine traditionnelle ayurvédique depuis la nuit des temps. L'usage médicinal est largement décrit, particulièrement pour les feuilles, les fruits et l'écorce (Thakur R.S. et al., 1981). L'huile de neem, l'extrait d'écorce et de feuille sont utilisés dans le soin de la lèpre, des helminthiases intestinales, des désordres respiratoires, de la constipation (Mukhtar H.M. et al., 2004). Son usage dans le traitement des rhumatismes, des inflammations syphilitiques chroniques et des ulcères a largement été relevé (Kirtikar K.R. et al., 1975). L'huile de neem est employée dans le soin de différentes affections cutanées (Chopra R.N. et al., 1956) ; l'écorce, les feuilles, les racines, les fleurs, en association, indiquées dans les maladies sanguines, les affections biliaires, les démangeaisons, les ulcères cutanés, les sensations de brûlures et la phtysis (Mitra C.R. et al. 1963). L'extrait d'écorce est un analgésique et un antipyrétique traditionnel ; les fruits sont indiqués dans les problèmes ophtalmiques, le diabète, les désordres urinaires et les vers intestinaux.

L'extrait de feuilles, *per os*, est prescrit en médecine ayurvédique dans le soin de la malaria. Les feuilles séchées en décoction sont utilisées au Nigeria et à Haiti dans la même indication (Washington D.C., 1992).

L'usage du neem dans différentes régions de l'Inde est très répandu dans le soin des désordres gastrointestinaux tels que les diarrhées et le choléra (Thakurta P. et al., 2007).

Au Kenya, dans les districts de Meru et Kilifi, le neem est utilisé dans le soin de la malaria (Kirira P.G. et al., 2006).

- Données issues de nos enquêtes.

La décoction de feuilles d'*Azadirachta indica* en mélange avec *Senna siamea* (feuilles et fleurs) *Citrus aurantifolia* (feuilles), *Senna alata* (feuilles), et *Psidium guajava* (feuilles) est préconisée dans une famille mooré de Koudougou, dans la province du Boulkiemdé pour soigner le paludisme. Le tout est mis à bouillir durant 30 minutes. La décoction est préparée chaque jour du traitement en utilisant les mêmes feuilles et en ajoutant juste la quantité d'eau nécessaire. Le malade boit cette préparation 2 fois par jour pendant 3 jours et se lave avec durant le traitement.

Dans une autre cour de Koudougou, une décoction de tiges feuillées en mélange avec *Senna siamea* (tige feuillée), *Eucalyptus camaldulensis* (tige feuillée) et *Mangifera indica* (écorce) est préparée en cas de crise de paludisme. Le tout est mis à bouillir dans un seau d'eau durant 2 heures. La préparation est refroidie et utilisée en bain, matin et soir, jusqu'à amélioration des symptômes.

Constituants chimiques

Le neem a fait l'objet de nombreuses investigations chimiques. Depuis l'isolement de la nimbine par Siddiqui B.S. (1942), premier composé amer isolé de l'huile de neem, plus de 135 composés sont isolés des différentes parties de la plante et de nombreuses études sont publiées

sur la chimie et la diversité structurale de ces composés (Chatterjee A. *et al.*, 1994) (Mitra C.R. *et al.*, 1963) (Govindachari T.R., 1992). Ces composés sont divisés en deux classes principales, les isoprénoïdes et les non-isoprénoïdes (Devakumar C. *et al.*, 1996).

Les isoprénoïdes incluent les diterpénoïdes et les triterpénoïdes, à savoir :

- les protoméliacines,
- les limonoïdes,
- l'azadirone et ses dérivés,
- la génudine et ses dérivés,
- les composés de type vilasinine et les C-sécoméliacines comme la nimbine, la salanine et l'azadirachtine.

Les autres types de composés regroupent :

- les protéines (aminoacides) et les carbohydrates (polysaccharides),
- les composés sulfurés,
- les composés polyphénoliques comme les flavonoïdes et leurs glycosides,
- la dihydrochalcone,
- les coumarines et les tanins,
- les composés aliphatiques, etc...

Les différentes parties de neem sont particulièrement riches en acides phénoliques, métabolites secondaires. L'analyse chimique montre un taux supérieur de ces acides dans les graines, suivi de l'épicarpe et de la pulpe (Singh U.P. *et al.*, 2005).

- Feuille

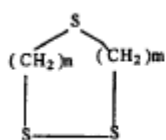
L'analyse chimique de jeunes feuilles met en évidence la présence d'acides galliques et féruliques ; le taux de ces acides phénoliques se montre 3 à 5 fois plus important dans les feuilles matures, respectivement (Singh U.P. *et al.*, 2005).

L'analyse qualitative de l'extrait méthanolique de feuilles a conduit à l'identification d'un nouveau triterpénoïde tétracyclique, le zeeshanol [25,26,27-trinor-apotirucalla-(apoeupha)-6alpha-, 21-dihydroxy, 7alpha-acetoxy, 1,14,22-tri-en-3, 16-dione] et du desfurano-6alpha-hydroxyazadiradione déjà connu (Siddiqui B.S. *et al.*, 2006).

Des composés sulfurés sont isolés de la feuille.

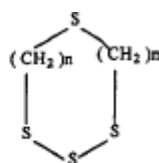
Composés sulfurés

Trisulfide
cyclique



n = 2 - 3
m = 1 - 4

Tétrasulfide cyclique

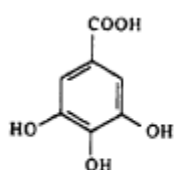


- **Ecorce**

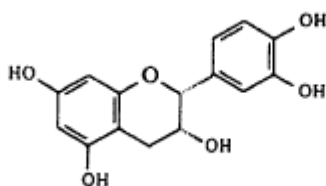
L'écorce séchée de neem contient des acides taniques. Trois acides phénoliques sont isolés de l'écorce fraîche, l'acide gallique, tanique et férulique (Singh U.P. et al., 2005).

Tanins condensés

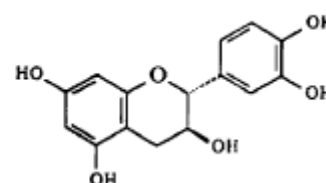
Acide gallique



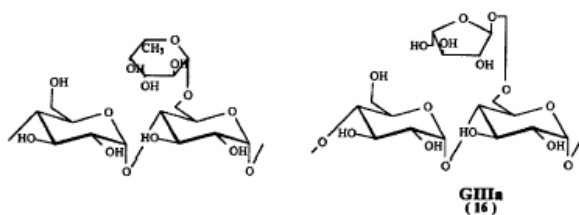
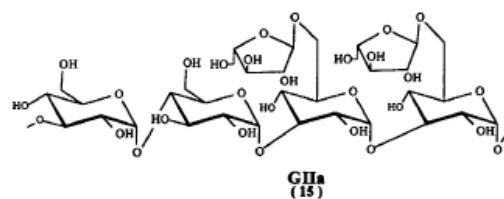
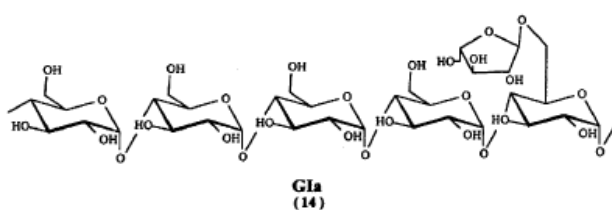
Epicatechine



Catéchine

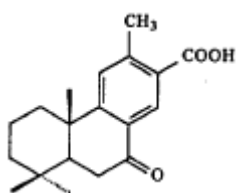


Polysaccharides

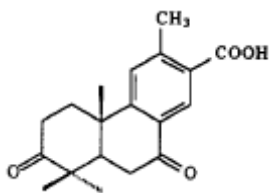


Diterpénoïdes (écorce de tige)

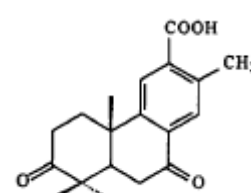
Margolone



Margolonone



Isomargolonone



- Graine

L'analyse chimique de la graine permis l'isolement de 7 tétratriterpénoïdes:

- l'azadirachtine A,
- l'azadirachtine B,
- l'azadirachtine H,
- la désacétylnimbine,
- la désacétylsalannine,
- la nimbine,
- et la salannine.

(Silva J.C. et al., 2007)

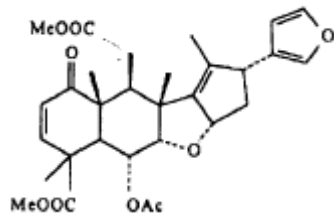
La quantification en azadirachtoides de l'extrait méthanolique de graine met en évidence :

- 10,9 % d'azadirachtine A,
- 5 % d'azadirachtine B,
- 10,4 % de nimbine,
- 19 % de salannine.

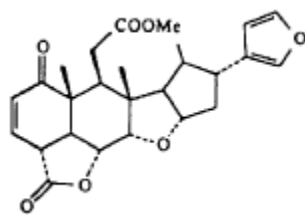
Des analyses complémentaires montrent une photodégradation des azadirachtines et des composés limonoïdes (Caboni P. et al., 2006).

Isoprénoïdes

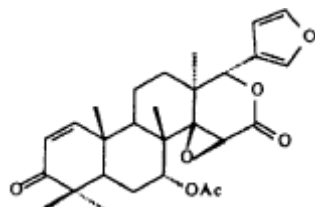
Nimbine (huile de graine)



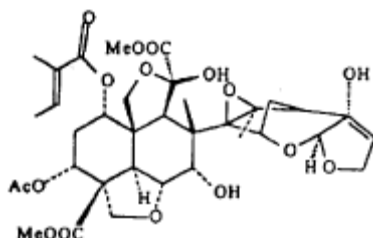
Nimbolide (huile de graine)



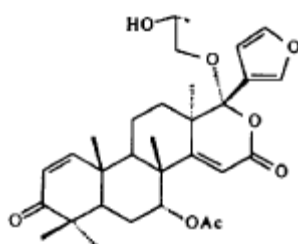
Génudine (huile de graine)



Azadirachtine (graine)



Mahmoodine (huile de graine)



- Fleur

L'analyse des constituants chimiques des fleurs conduit à l'isolement d'un nouvel flavanone, l'azharone (5,7,4'-trihydroxy-3'-(3"-methyl-2",3"-epoxybutyl)flavan-4-one) et de deux composants connus, l'azadirone, et l'isoazadirone (Siddiqui B.S. et *al.*, 2006).

Deux acides phénoliques, l'acide gallique majoritairement et l'acide chlorogénique, sont isolés des fleurs (Singh U.P. et *al.*, 2005).

Pharmacologie

✓ Pharmacologie humaine

L'extrait acétone-eau de feuilles, administré à 10 patients atteints du VIH, à une dose quotidienne de 1000 mg pendant 30 jours présente une activité antivirale, par une supposée inhibition de la cytoadhésion. Ces données peuvent constituer un nouvel axe de développement d'antirétroviral et d'anti-malarique (Udeinya I.J. et al., 2004).

Une récente étude clinique a évalué les effets hypoglycémisants de la graine de neem chez le diabétique de type 2. Dix patients, diabétiques de type 2 et sans médication ainsi que dix autres patients sous traitement hypoglycémiant ont reçu de faibles et de fortes doses d'extraits aqueux et alcooliques de graine pendant 14 jours. Au 15^{ème} jour, des échantillons de sang et d'urine ont été collectés. Les résultats montrent une activité hypoglycémisante significative pour les fortes doses d'extrait de graine. Le même extrait peut être combiné avec succès aux antidiabétiques oraux chez les patients diabétiques de type 2 non équilibrés (Waheed A. et al., 2006).

Une étude clinique de Bandyopadhyay U. et al. (2004) montre que l'extrait d'écorce, administré à la dose de 30-60 mg, deux fois par jour pendant 10 semaines conduit à la guérison complète d'ulcères duodénaux chez les patients testés. Un cas d'ulcère œsophagien et un autre d'ulcère gastrique ont guéris après 6 semaines de traitement à la dose de 30 mg, deux fois par jour. Les taux des différents paramètres sanguins indicateurs de toxicité, mesurés à la suite du traitement, ont été plus ou moins proches des valeurs normales, suggérant l'absence d'effets indésirables.

D'autres études cliniques démontrent l'efficacité d'extraits de feuilles séchées dans le soin de teignes, d'eczéma et de gâle :

- une lotion, dérivée de feuille de neem et appliquée localement, traite ces affections dermatologiques en 3-4 jours pour les stades aiguës et en 15 jours pour les cas chroniques (Kanungo D., 1996) (Anonymous, 1985),

- une pâte à base de neem et de curcuma est efficace dans le soin de la gâle chez près de 814 personnes (Charles V. et al., 1992). Dans 97 % des cas, la guérison est obtenue en 3 à 15 jours de traitement, sans aucun effet indésirable.

Une récente étude clinique a été menée sur l'efficacité d'extrait de neem dans le contrôle d'hyperlipidémie chez un groupe de patients sévèrement infectés par *Plasmodium falciparum* (Njoku O.U. et al., 2001). Le niveau de lipides plasmatiques, particulièrement le cholestérol, a été inférieur durant le traitement en comparaison à des patients non infectés.

L'huile de neem a fait l'objet de différents tests cliniques :

- l'application d'huile de neem sur le cuir chevelu permet d'éradiquer les poux (Washington D.C., 1992),

- des résultats sont disponibles concernant l'usage de neem dans le soin de patients souffrant de différentes formes de cancer. Un patient atteint d'une tumeur des parodontes ainsi qu'un autre souffrant d'un carcinome épidermoïde ont répondu avec succès à un traitement à l'huile de neem (Chatterjee K.K. et al., 1961),

- bien que l'huile de neem montre, *in vitro*, des effets antimicrobiens et inhibiteurs de nombreuses espèces de bactéries pathogènes, dont *Staphylococcus aureus* et *Salmonella*

typhora, elle n'est pas considérée comme antibiotique en raison des limites de son spectre d'activité (Washington D.C., 1992),

- de nombreux essais cliniques ont été menés sur les effets de l'huile de neem sur la fertilité :

NIM-16, un extrait raffiné d'huile de neem, est testé sur 10 volontaires en application vaginale avant les rapports sexuels ; ses propriétés contraceptives sont démontrées sans effets indésirables sur le vagin, le col et l'utérus (Washington D.C., 1992).

Après la démonstration des effets contraceptifs d'un traitement à l'huile de neem par voie intra-utérine (IUNT) chez le singe, sans effets indésirables apparents (Upadhyay S. et al., 1994), la phase I des tests cliniques est menée avec une préparation purifiée d'huile de neem, Praneem Vilci (PV), sur 18 femmes saines tubectomisées pour évaluer la sécurité de PV, après une simple instillation intra-utérine et déterminer les effets d'une co-administration avec les hétéroespèces de dimères (HSD) hCG vaccinales, sur la réponse anti-hCG. Les profils hématologiques et biochimiques, les taux sériques de progestérone ainsi que les statuts de l'ovulation sont déterminés avant et après le traitement intra-utérin avec PV. A l'exception d'une femme présentant une endométriose non spécifique, aucun effet indésirable significatif n'est observé chez les autres femmes. L'ensemble des femmes ayant reçu PV et les HSD vaccinaux produisent des anticorps dirigés contre les hCG. Ces résultats suggèrent que le traitement intra-utérin avec PV est sûr. Les auteurs ignorent si la phase II et III des tests cliniques ont été réalisées.

Un mélange polyherbal (Praneem polyherbal pessary) a été développé en utilisant des constituants purifiés de feuilles de neem, l'huile de *Sapindus mukerossi* et de *Mencitrata sp.* Il présente une activité spermicide, *in vitro*, sur le sperme humain et, *in vivo*, dans les tests post-coïtaux chez la femme (Talwar G.P. et al., 1997) (Raghuvanshi P. et al., 2001). La formulation possède également une activité antimicrobienne. La phase I des tests cliniques a été complétée en Inde, en Egypte et en République Dominicaine. Les résultats montrent la sécurité et le bénéfice de son usage dans les complications vaginales dues à une infection microbienne (Talwar G.P. et al., 1997). Chez la majorité des femmes, la préparation prévient également la migration des spermatozoïdes dans le mucus cervical (Raghuvanshi P. et al., 2001). Le mélange étudié présente ainsi un potentiel dans le développement d'une formule contraceptive.

Il n'existe que très peu de résultats d'essais cliniques réalisés avec des composants bioactifs isolés du neem. Le nimbidinate de sodium, sel de sodium de la nimbidine, principal composé amer isolé de l'huile de graine, présente une potentielle action diurétique, en fonction de différentes conditions cliniques (Shah M.P. et al., 1958). Dans un test clinique limité, une administration orale de 100 mg de nimbidine, trois fois par jour pendant 10 jours consécutifs, à des patients souffrant d'éosinophilie tropicales, provoque 25 % de réduction du taux d'éosinophile avec une amélioration marquée des symptômes (Gopinathan G. et al., 1973).

✓ Pharmacologie expérimentale *in vivo*

Les activités pharmacologiques et applications médicinales des différentes parties du neem, feuilles, écorces, racines, graines et huile, sont bien connues (Champagne D.E. et al., 1992) (Dymock, 1890)..

Les activités anti-pyrétiques et anti-inflammatoires des différents extraits ont été étudiées (Jacobson M., 1986) :

- l'extrait chloroformique d'écorce de tronc montre des propriétés anti-inflammatoires sur des modèles d'œdème de la patte du rat et d'inflammation de l'oreille de la souris, induits

par des carragénines (Tidjani M.A. et *al.*, 1989). Cette étude valide l'usage traditionnel de l'extrait d'écorce dans le soin des stomatites chez les enfants (Lorenz H.K.P., 1976),

- l'extrait aqueux lyophilisé de feuille, donné par voie orale à des rats, confirme cette action anti-inflammatoire (Tidjani M.A. et *al.*, 1989),

- une activité anti-pyrétique est reportée pour l'huile de neem (Murthy S.P. et *al.*, 1958) (Murthy S.P. et *al.*, 1958). L'extrait méthanolique de feuilles exerce également un effet antipyrétique chez le lapin mâle (Okpanyi S.N. et *al.*, 1981).

La plante présente une activité analgésique, via les récepteurs aux opioïdes sur l'animal de laboratoire (Vohra S.B. et *al.*, 1992).

Tabassam S.M. et *al.* (2008) ont évalué l'efficacité d'extrait bruts hydro-méthanolique et aqueux d'amandes de noyau contre le sarcopte de la gâle du mouton. Les extraits sont préparés sous forme d'onguent à 10 % et 20 %, la vaseline étant le véhicule. Les résultats montrent une disparition complète des signes cliniques de la gâle après 16 et 20 jours de traitement à l'ivermectine et à l'extrait hydrométhanolique à 20 %, respectivement. Seules les fortes concentrations (20 % d'extrait d'amande de noyau) traitent totalement la gâle clinique suggérant un effet dose-dépendant. Cette étude conforte l'usage de remèdes traditionnels comme moyen économique et efficace de combattre le sarcopte de gâle.

Les propriétés immunostimulantes ont été investiguées :

- l'extrait aqueux d'écorce de neem présente une activité anti-complément, agissant autant sur la voie alternative que sur la voie classique d'activation du complément dans le sérum humain (Vander Nat J.M., et *al.*, 1987),

- l'extrait aqueux d'écorce de tige augmente, chez la souris, la réponse immunitaire Balb-c à des cellules sanguines de mouton, *in vivo* (Njiro S.M. et *al.*, 1999),

- l'extrait aqueux de feuilles présente également une potentielle activité immunostimulante, mise en évidence par une réponse humorale ainsi qu'une réponse à médiation cellulaire (Sen P. et *al.*, 1992) (Ray A. et *al.*, 1996),

- l'extrait de feuilles, à la dose de 100 mg/kg et après 3 semaines d'administration orale, provoque une augmentation du taux des IgM et des IgG ainsi que du titre des anticorps antioalbumine (Ray A. et *al.*, 1996),

- l'huile de neem montre une activité immunostimulante par une activation sélective des mécanismes d'immunité cellulaire (Upadhyay S.N. et *al.*, 1992).

Plusieurs études établissent l'activité hypoglycémiant. :

- l'extrait aqueux de feuilles diminue significativement le niveau de sucre sanguin et prévient les effets de l'adrénaline sur un modèle d'hyperglycémie induite par le glucose. L'extrait aqueux de feuilles, administré oralement, produit également une hypoglycémie chez le rat normal et diminue la glycémie sanguine sur un modèle expérimental de rat diabétique (El-Hawary Z.M. et *al.*, 1990),

- l'extrait aqueux de feuilles réduit l'hyperglycémie de diabètes induits par la streptozotocine ; cet effet est attribué à la présence de la quercétine (Chakraborty T. et *al.*, 1989),

- un effet hypoglycémiant significatif est observé chez le lapin, sous régime d'huile de neem (Pillai N.R. et *al.*, 1981),

- un effet hypoglycémiant, sur le lapin normal et un modèle de lapin diabétique induit par l'alloxan, est attribué à l'extrait de feuille et l'huile de graine (Khosla P. et *al.*, 2000),

- les mécanismes possibles de l'activité hypoglycémiant de l'extrait aqueux sont discutés (Chattopadhyay R.R., 1996) (Chattopadhyay R.R., 1999).

L'extrait aqueux de feuilles produit un effet anti-ulcère chez le rat exposé à des contraintes (stress, éthanol), en prévenant la déplétion de mucus et la dégranulation des mastocytes (Garg G.P. *et al.*, 1993). L'extrait aqueux d'écorce présente un fort potentiel anti-acide et une activité anti-ulcéreuse. Les composés bioactifs sont désignés comme les glycosides (Bandyopadhyay U. *et al.*, 1998).

L'élucidation du mécanisme d'action de l'activité protectrice et cicatrisante d'ulcère de l'extrait de feuilles est complétée dans une étude ultérieure sur un modèle expérimental de rat. Les résultats montrent des propriétés anti-sécrétoires sur la sécrétion d'acide et de pepsine ainsi qu'une inhibition de l'activité des pompes à protons, comparable à celle de l'oméprazole. Aucun effet inhibiteur n'est relevé sur la sécrétion défensive de mucine (Dorababu M. *et al.*, 2006).

Une étude *in vitro* démontre l'activité spermicide de l'huile de neem contre les spermatozoïdes humains et de singes. *In vivo*, les études prouvent que l'application intravaginale d'huile de neem, avant le coït, prévient les risques de grossesse (Sinha K.C. *et al.*, 1984).

Les effets sur la fertilité de l'huile de neem ouvrent une voie dans la recherche de nouvelles méthodes de contraception (Upadhyay S.N. *et al.*, 1984) (Kaushic C. *et al.*, 1995) :

- une administration orale d'extrait aqueux de feuilles de neem montre des effets anti-fertilité chez la souris (Despande V.Y. *et al.*, 1980),

- l'extrait de graine purifié, Praneem, prévient également les risques de grossesse chez le babouin et le singe, lorsqu'il est administré oralement (Mukherjee S. *et al.*, 1996),

- la fraction active, issue de l'extrait hexanique de graine et contenant six composants, abolit complètement les risques de grossesse chez le rongeur, lorsqu'elle est administrée oralement à une concentration supérieure à 10 % et ceci sans effets indésirables apparents (Mukherjee S. *et al.*, 1999) ; cet effet est probablement attribuable à l'activation de réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Le mécanisme d'action de l'huile de neem apparaît comme non hormonal et probablement attribuable à un effet spermicide. Elle présente a priori moins d'effets indésirables que les contraceptifs stéroïdiens.

Des activités anti-carcinogénétiques sont mises en évidence sur différents modèles expérimentaux :

- l'extrait aqueux de feuille supprime efficacement le carcinome des cellules squameuses orales, induit par le 7,12-diméthylbenz[a]anthracène (DMBA), effet révélé par la réduction de l'incidence des néoplasmes (Balasenthil S. *et al.*, 1999). Le neem exerce cet effet chemopréventif sur la muqueuse orale par une modulation de la glutathione et de ses enzymes métabolisantes,

- l'extrait de feuille montre un effet protecteur dans un modèle de stress oxydatif induit par le *N* méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) (molécule carcinogène). Il réduit la formation de lipides peroxydés et augmente le niveau d'antioxydants et d'enzymes détoxifiantes dans l'estomac (premier organe cible du MNNG) , dans le foie et la circulation (Arivazhagan S. *et al.*, 2000),

- une étude récente démontre les effets protecteurs d'un extrait méthanolique de feuilles contre la génotoxicité et le stress oxydatif induits par le DMBA sur un modèle expérimental de souris (dose de 200 mg/kg de poids corporel), en améliorant le statut anti-oxydant (Subapriya R. *et al.*, 2005),

- une inhibition significative de la croissance du carcinome d'Ehrlich est observée en administrant à des souris un traitement prophylactique à base de préparation de feuilles, une fois par semaine pendant 4 semaines. Les restrictions de croissance des tumeurs sont observées chez les souris ayant reçu, par voie injectable, les doses immunostimulantes de préparation à base de feuilles de neem (définie dans l'expérience comme 0,5 et 1 unité) (Haque E. et al., 2006).

Différentes études ont investiguées les propriétés hépatoprotectrice du neem :

- l'extrait aqueux de feuilles présente des effets protecteurs contre les nécroses du foie induites par le paracétamol chez le rat (Bhanwra S. et al., 2000). L'élévation du taux des ASAT, des ALAT et des GGT, indicateurs des dégâts hépatiques, est significativement réduite par une administration d'extrait aqueux de feuilles,

- l'extrait aqueux de feuilles montre des effets hépatoprotecteurs contre la toxicité induite chez la souris ; il diminue la fréquence des cellules micronuclées, le niveau de peroxydation lipidique et l'activité de la lactate déshydrogénase (Koul A. et al., 2007),

- le jus de feuilles fraîches, à la dose de 200 mg/kg de poids corporel, inhibe la peroxydation lipidique induite par le paracétamol chez le rat et prévient la déplétion en groupe sulfhydryles dans les cellules hépatiques. Le pré-traitement au neem stabilise également le taux sériques en ASAT, ALAT et alcalines phosphatases (Yanpallewar S.U. et al., 2003).

L'activité anti-oxydante de l'extrait de graine est démontrée, *in vivo*, sur la germination de *Dolichos biflorus* (Rao A.D. et al., 1998). Un principe antioxydant, potentiellement inhibiteur de la lipooxygénation végétal, est isolé.

Une étude a investigué les effets préventifs des extraits à l'éther de l'amande et de la gousse de la graine dans un modèle de stress oxydatif induit chez le rat. Les résultats suggèrent que les deux extraits préviennent le stress oxydatif au niveau du cœur et des érythrocytes. Les mêmes effets préventifs sont observés sur les modèles de toxicité rénale et hépatique (Gupta S. et al., 2004).

L'étude de Peer P.A. et al. (2007) met en évidence les propriétés cardioprotectrices de l'extrait de feuille (dose de 250, 500 et 1000 mg/kg, *per os*) sur un modèle expérimental de nécrose myocardique, induite chez le rat par l'isoprénaline, en comparaison à la vitamine E, un antioxydant cardioprotecteur connu.

Des degrés variables d'effets dépresseurs du système nerveux central chez la souris sont observés avec l'extrait de feuille (Singh S.D. et al., 1987) :

- les fractions à l'acétone de feuille montrent une activité significative de dépression du système nerveux central (Singh P.P. et al., 1980),

- l'extrait de feuille, à une dose supérieure à 200 mg/kg du poids corporel, produit un effet anxiolytique significatif chez le rat (Jaiswal A.K. et al., 1994),

- les extraits bruts éthanoliques d'écorce de tige et d'écorce de racine présentent une activité hypotensive, spasmolytique et diurétique (Bhakuni D.S. et al., 1971) (Abraham Z. et al., 1986).

Une étude a investiguée les propriétés antihelminthiques de feuilles séchées de neem chez le mouton. Le protocole utilisé ne montre aucun effet du matériel végétal (Costa C.T. et al., 2006).

✓ Pharmacologie expérimentale *in vitro*

Les effets anti-malariques sont investigués :

- les extraits de graine et de feuille sont actifs contre le plasmodium (Khalid S.A. et al., 1989) (Khalid S.A. et al., 1986),
- les composants de l'extrait alcoolique de feuille et de graine sont actifs aussi bien sur les souches de parasites sensibles que résistantes à la chloroquine (Badani L. et al., 1987),
- l'extrait de graine et ses fractions purifiées inhibent la croissance et le développement des stades asexués et sexués de souches de *Plasmodium falciparum*, sensibles et résistantes aux traitements (Dhar R. et al., 1998),

- deux fractions d'extrait de feuilles montrent une sécurité et une efficacité de l'action anti-malarique, *in vitro*. Les CI_{50} mesurées sont de 10^{-5} et 10^{-3} $\mu\text{g/ml}$ pour les deux fractions A et B, respectivement, testées sur les souches sensibles à la chloroquine et de 10^{-5} $\mu\text{g/ml}$ pour la fraction A, testée sur les souches résistantes à la chloroquine. Les fractions étudiées constituent une nouvelle perspective de drogue anti-malarique, active aussi bien sur les souches sensibles que résistantes à la chloroquine. Elles sont également capables de réduire la transmission du parasite en diminuant le développement de gamétocytes (Udeinya I.J. et al., 2006).

Une étude *in vitro* démontre la meilleure efficacité d'un shampoing à base d'extrait de graines de neem contre les poux de tête, par rapport à une préparation à base de perméthrine. Il est envisageable que les préparations complexes végétales supplantent dans un avenir proche les pédiculicides chimiques si la résistance aux principaux composés ne cesse d'augmenter (Heukelbach J. et al., 2006). De fortes activités antimycosiques sont reportées avec des extraits de différentes parties du neem (Jacobson M., 1986).

Les extraits de feuille, d'huile de neem et de noyau présentent un effet antifongique contre les genres (Khan M. et al., 1987) :

- *Trichophyton*,
- *Microsporum*,
- *Epidermophyton*,
- *Trichosporon*,
- *Geotricum*
- et *Candida*.

Les effets d'extraits de feuilles et de graines de neem sur les dermatophytes du genre *Trichophyton* et *Microsporum* dont *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum nanum* ont été étudiés plus particulièrement :

- la Concentration minimale inhibitrice de l'extrait de feuilles est de 31 $\mu\text{g/ml}$ pour l'ensemble des dermatophytes testés,
- l'extrait de graine, à une concentration de 15 $\mu\text{g/ml}$, inhibe la croissance des organismes testés (Natarajan V. et al., 2003).

Une étude a été menée sur l'effet d'extrait de feuilles sur la croissance d'*Aspergillus* et leur production d'aflatoxines, métabolites secondaires produit par les souches toxigéniques de certaines espèces d'*Aspergillus* dans la nourriture. Les résultats ne montrent aucun effet évident sur la croissance des champignons. En revanche, une inhibition de la production d'aflatoxines est mise en évidence, temps et dose-dépendante. L'effet inhibiteur maximum est de 80-90 % en présence d'une concentration de 50 %, en comparaison des échantillons contrôles (Ghorbanian M. et al., 2008).

L'huile extraite des feuilles, des graines et de l'écorce présente un large spectre d'activité contre les bactéries Gram⁻ et Gram⁺, incluant *M. tuberculosis* et les souches streptomycine-résistantes (Chopra I.C. et al., 1952) :

- *in vitro*, elle inhibe *Vibrio cholerae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Micrococcus pyogenes* (Satyavati G.V. et al., 1976),
- les effets anti-microbiens des extraits de neem sont également dirigés contre *Streptococcus mutans* et *S. faecalis* (Almas K., 1999),
- NIM-76, un contraceptif par voie vaginale provenant de l'huile de neem inhibe la croissance de nombreux agents pathogènes, bactéries, champignons, virus, tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* et le virus de la poliomyélite (SaiRam M. et al., 2000),
- l'activité antibactérienne de l'huile de neem a été testée *in vitro* contre 14 souches de bactéries pathogènes (Baswa M. et al., 2001).

L'extrait d'écorce a un effet bactéricide contre *Mycobacterium smegmatis* à la concentration de 250 µg/ml (Chea A. et al., 2007).

Une étude a évalué l'activité antibactérienne et anti-sécrétoire de l'extrait méthanolique de feuilles de neem contre *Vibrio cholerae*, agent responsable de diarrhées aqueuses (choléra). Les résultats mettent en évidence :

- une activité antibactérienne significative contre des souches de *Vibrio cholerae* multidrogues résistantes,
- une activité anti-sécrétoire sur la sécrétion de fluides intestinaux chez la souris (inhibition de 57 % à la dose de 450 mg/kg),
- une inhibition des hémorragies induites par *Vibrio cholerae* dans l'intestin de souris à une dose supérieure ou égale à 300 mg/kg, *per os*.

Les résultats posent les bases scientifiques de l'usage du neem en Inde dans le soin des diarrhées et du choléra (Thakurta P. et al., 2007).

L'extrait aqueux de feuille présente, *in vitro*, une activité antivirale contre les virus Vaccinia (Rao A.R. et al., 1969), Chikungemya et de la rougeole (Gogati S.S. et al., 1989). Les effets antiviraux et virucides de l'extrait méthanolique de feuille (NCL-11) (1 mg/ml) sont également mis en évidence contre le groupe B des Coxsackies virus (Badam L. et al., 1999).

Le Praneem, préparation à base d'extraits purifiés de neem, présente une activité contre le VIH et les pathogènes responsables de maladies sexuellement transmissibles dans des études *in vitro* (Joshi S.N. et al., 2005).

Fatima et al. (2005) ont mis en évidence l'activité anti-leishmaniose d'un extrait méthanolique, *in vitro*, sur *Leishmania major* promastigotes avec une DL₅₀ de 10,2 µg/ml.

L'extrait méthanolique de feuilles à la concentration de 0,1 à 40 µg/ml montre, *in vitro*, une activité stimulatrice de la reproduction des cellules souches. Ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'extrait étudié sur la santé (González-Garza M.T. et al., 2007).

Les extraits alcooliques et aqueux de fleurs sont testés *in vitro* pour leur activité anti-filariose. Les deux extraits, alcooliques et aqueux, présentent un effet létal similaire sur les microfilaires de *Setaria cervi*, avec une DL₅₀ de 15 et 18 ng/ml ; respectivement (Mishra V. et al., 2005).

✓ Pharmacologie moléculaire

L'intérêt du neem réside également dans ses propriétés insecticides, principalement liées à l'azadirachtine, C-sécomélicine hautement oxygénée isolée de la graine :

- l'huile de neem montre de bonnes propriétés larvicides sur *Anopheles gambiae* s.s, vecteur du paludisme, et supprime la génération d'adultes à de très faibles concentrations (50 % d'inhibition à la dose de 6 ppm). La DL₅₀ est de 11 ppm, après 8 jours, approximativement 5 fois plus toxique que dans le groupe contrôle. Etant donné la large distribution et disponibilité du neem en Afrique, il est imaginable d'en faire une alternative possible et bon marché aux larvicides conventionnels (Okumu F.O. et al., 2007),

- l'extrait éthanolique de noyaux de fruit est testé sur les larves d'*Aedes aegypti*, moustique vecteur de la dengue. L'extrait (doses variant de 0,0033 à 0,05 g%) montre un effet létal du 3^{ème} au 4^{ème} stade larvaire, létalité supérieure à une température de 30°C. La CL₅₀ mesurée est de 0,034 g%. L'extrait utilisé n'étant pas purifié en agents actifs, ces données mettent en évidence un fort potentiel. On peut envisager d'augmenter l'activité larvicide en améliorant l'extraction et le fractionnement des composés linonoïdes bruts (Wandscheer C.B. et al., 2004).

- les effets insecticides de NeemAzal, préparation à base de neem, sont mesurés dans le riz et l'avoine sur les adultes des espèces *Rhizopertha dominica* (F.), *Sitophilus oryzae* (L.) et *Tribolium confusum* Jacquelin du Val, parasite des denrées. L'insecticide est testé à 3 doses (équivalentes à 50, 100, et 200 ppm d'azadirachtine A). Dans toutes les conditions testées, la mortalité augmente en même temps que la dose et la durée d'exposition, à l'exception de *T. confusum* dans l'avoine (Athanassiou C.G. et al., 2005).

Bien qu'un large nombre de composés soit isolé des différentes parties du neem, seuls quelques uns sont étudiés pour leur activité biologique.

L'azadirachtine se comporte comme un facteur anti-nutritif à l'encontre des insectes. Par son amertume, elle empêche les criquets de dévorer les cultures sur lesquelles une macération aqueuse de graines est pulvérisée. D'autre part, par une action complexe au niveau des régulations hormonales de l'insecte, elle bloque, à des doses très faibles, la croissance larvaire et nymphale, elle décourage les femelles de pondre leurs œufs et empêche la formation de chitine (J-L Pousset, 2004) (Kraus W., 1995) (Govindachari T.R., 1992) (Butterworth J.H. et al., 1968).

L'azadirachtine présente des propriétés anti-malariques en inhibant le développement des parasites (Jones I. et al., 1994).

La nimbidine, le principe brut amer, extrait majoritairement de l'huile de noyau, présente différentes activités biologiques. De ce principe brut, sont isolés des tétranortriterpènes, incluant la nimbine, la nimbinine, la nimbidinine, la nimbolide et l'acide nimbidique (Siddiqui S., 1942) (Mitra C.R. et al., 1971).

- La nimbidine et le nimbidate de sodium montrent une activité anti-inflammatoire significative dose-dépendante contre un modèle d'œdème aiguë de l'oreille induit par les carragénines chez le rat et contre une arthrite induite par la formaline (Bhargava K.P. et al., 1970) (Pillai N.R. et al., 1981). Dans des études moléculaires *in vitro* et *in vivo*, la nimbidine inhibe les fonctions des macrophages et des neutrophiles lors de la réponse inflammatoire, à la dose de 5-25 mg/kg *per os*. La nimbidine peut être envisagée dans le soin des maladies inflammatoires (Kaur G. et al., 2004).

- Une activité anti-pyrétique est reportée et confirmée pour la nimbidine (David S.N., 1969).
- Une administration orale de nimbidine provoque un effet hypoglycémiant chez le lapin à jeun (Pillai N.R. et al., 1981).
- Un effet anti-ulcèreux est observé pour la nimbidine tant dans la prévention des lésions gastriques induites que dans celle des ulcères duodénaux induits (Pillai N.R. et al., 1984) (Pillai N.R. et al., 1978). La nimbidine supprime également la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que celle induite par l'histamine et le carbachol. Il semble qu'elle agisse comme un anti-histaminique en bloquant les récepteurs H2, la rendant ainsi efficace comme agent anti-ulcèreux (Pillai N.R. et al., 1985).
- L'activité spermicide de la nimbidine et de la nimbine est reportée chez le rat et chez l'homme dès 1959 (Sharma V.N. et al., 1959).
- La nimbidine présente une activité antifongique en inhibant la croissance de *Tinea rubrum*. *In vitro*, elle inhibe totalement la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et est également bactéricide (Murthy S.P. et al., 1958).
- Une activité diurétique est décrite pour le nimbidinate de sodium chez le chien (Bhide N.K. et al., 1958).
- La nimbolide, triterpénoïde extrait de la fleur, exerce un effet anti-malarique en inhibant la croissance de *Plasmodium falciparum* (Rochanakij S. et al., 1985) (Khalid S.A. et al., 1989). Elle possède également une activité antibactérienne contre *S. aureus* et *S. coagulase* (Rojanapo W. et al., 1985). Ses propriétés anti-prolifératives contre certaines lignées de cellules cancéreuses sont, par ailleurs, démontrées (Roy M.K. et al., 2007).

La génudine, isolée de l'huile de graine, présente une activité anti-fongique (Rao B.S. et al., 1977) et anti-malarique (Khalid S.A. et al., 1989).

La mahmoodine, déoxygédunine isolée de l'huile de graine, possède une activité antibactérienne modérée contre certaines souches de bactéries pathogènes humaines (Devakumar C. et al., 1996).

Les tanins condensés, isolés de l'écorce, sont composés d'acide gallique, de gallocatéchine, d'épicatéchine, de catéchine et d'épigallocatéchine. Parmi eux, l'acide gallique, l'épicatéchine et la catéchine sont essentiellement responsables de l'inhibition de la génération de chemiluminescence par activation des polymorphonucléaires neutrophiles humains (PMN) (Van der Nat J.M. et al., 1991). Ces données indiquent que les composants cités inhibent l'explosion oxydative des PMN durant l'inflammation.

Trois diterpénoïdes tricycliques, la margolone, la margolonone et l'isomargolonone, isolés de l'écorce de tige sont actifs contre les espèces des genres *Klebsiella*, *Staphylococcus* et *Serratia* (Ara I. et al., 1989).

Les composés sulfurés tels que le trisulphide cyclique et le tétrasulphide, isolés du distillat de feuilles fraîches et mures, présentent une activité antifongique contre *Trichophyton mentagrophytes* (Pant N. et al., 1986).

Les différents polysaccharides du neem sont testés pour leurs différents effets biologiques. Un polysaccharide, extrait de l'écorce, montre un effet inhibiteur sur un modèle d'inflammation induite par les carragénines chez la souris (Kakai Tokkyo Koho J.P., 1984).

Deux polysaccharides solubles dans l'eau, GIa et GIb, isolés de l'écorce, présente un fort pouvoir anti-tumoral, avec une régression complète des tumeurs lorsqu'ils sont administrés chez la souris (dose journalière de 50 mg/kg) durant les 4 jours suivants l'inoculation par voie sous-cutanée de cellules Sarcome-180 (Fujiwara T. et *al.*, 1982).

Deux polysaccharides supplémentaires, GIIa et GIIIa, isolés de l'écorce sont anti-inflammatoires sur un modèle d'œdème induit par les carragénines chez la souris (Fujiwara T. et *al.*, 1984).

Deux polymères, isolés de l'extrait aqueux d'écorce de neem, ont une activité anti-complément (Vander Nat J.M. et *al.*, 1987) (Vander Nat J.M. et *al.*, 1989).

Certains composés actifs (fraction phytostérolique), isolés de la partie lipidique des fruits de neem, ont été démontrés comme anti-ulcéreux sur des lésions gastriques induites par un stress (Moursi S.A.H. et *al.*, 1984).

Toxicologie

Différentes études ont été menées sur la sécurité des différentes parties du neem en même temps que leur activité biologique. (Kanungo D., 1996) (Jacobson M., 1995) (Van der Nat J.M. et *al.*, 1991).

- Chez l'animal

Ecorce

L'extrait d'écorce de tige a des effets létaux sur trois espèces communes de mollusques, *Biomphalaria pfeifferi*, *Bulinus truncatus* et *Lymnaea natalensis* et sur le poisson, *Aphyosemon giardneri* (Osuala F.O. et *al.*, 1993).

L'extrait méthanolique d'écorce a une DL₅₀ d'environ 13 g/kg dans les études de toxicité aiguë chez la souris (Kanungo D., 1996).

Une étude de la toxicité de l'extrait aqueux d'écorce est menée chez le rat (Bandyopadhyay U. et *al.*, 1998).

- L'extrait, testé pendant 14 jours à 2 g/kg de poids corporel, ne présente aucun effet léthal. Aucun changement n'est relevé dans le poids des organes, dans les paramètres hématologiques ou dans le niveau des enzymes. L'histopathologie des différents organes est normale.

- La toxicité orale subaiguë, testée pendant 28 jours aux doses de 0,005 et 0,1 g/kg de poids corporel, ne révèle aucune anomalie dans les mêmes paramètres.

Les études de toxicité aiguë et subaiguë de l'extrait d'écorce sur la souris, pendant 14 jours et aux doses de 1 et 0,6 g/kg de poids corporel, ne montrent aucun effet léthal.

Graine

Différentes préparations de graine, comme l'extrait d'amande de la graine, présentent une toxicité sur *Oreochromis niloticus* (le tilapia du Nil) et *Cyprinus carpio* (carpe) (Jacobson M., 1995).

Près de 60 % de mortalité est relevée chez des poulets, moins d'un jour après le commencement d'une diète à l'extrait aqueux de baies mures, séché et pulvérisé (Jacobson M., 1995) (Singh Y.P. et al., 1985). D'autres tests sur les effets de diète à base de graines (2,5 %) chez le poulet (Jacobson M., 1995) indiquent des modifications moyennes à sévères au niveau rénal, hépatique, de la rate, des intestins et du cœur.

Un extrait aqueux d'amande de noyau (1 ml/100g de poids corporel, quotidiennement, 50 g/L de solution) présente une activité inhibitrice de la trypsine chez le rat sevré (Jacobson M., 1995) (Rao P.U., 1987).

Un retard de la spermatogénèse est observable chez le rat nourri aux graines de neem (Jacobson M., 1995).

Des veaux, alimentés par des préparations à base de graines de neem, présentent une diminution du taux d'hémoglobine sanguine accompagnée d'un retard de croissance (Jacobson M., 1995).

Huile de neem

L'huile de neem montre une toxicité sur les poissons, tels que le tilapia et la carpe, avec une DL₅₀ de 1 124,6 et 302,7 ppm, respectivement (Jacobson M., 1995).

Une administration orale d'huile de neem à la dose de 200 mg/ rat entraîne un sévère effet hypoglycémiant (Jacobson M., 1995).

L'huile de noyau provoque une toxicité aiguë chez le rat et le lapin, avec des DL₅₀ de 14 ml/kg et 24 ml/kg, respectivement. Les organes cibles des effets toxiques sont le système nerveux central et les poumons (Gandhi M. et al., 1988).

Feuilles

Les études de toxicité aiguës et subaiguës de l'extrait de feuilles n'indiquent aucune mortalité à la dose de 2,5 g/kg d'extrait chez la souris et aucune altération significative du poids, du profil hématologique, des fonctions hépatiques et rénales chez le rat traité pendant 28 jours avec 1g/kg du même extrait (Dorababu M. et al., 2006).

L'extrait méthanolique de feuille présente une toxicité orale chez la souris (Kanungo D., 1996) avec des signes d'affection et d'inconfort, des spasmes intestinaux, une apathie, une hypothermie et des convulsions conduisant à la mort.

L'administration intraveineuse d'extrait aqueux de feuilles (dose supérieure à 40 mg/kg de poids corporel) produit des manifestations toxiques, entraînant la mort de cochon d'Inde (Kanungo D., 1996).

Des doses successives de 5 à 200 mg/kg d'extrait de feuille réduisent le rythme cardiaque et augmentent la tension artérielle chez le cochon d'Inde (Jacobson M., 1995).

L'extrait aqueux de feuilles montre également des effets d'anti-fertilité sur la souris par voie orale (Despande V.Y. et al., 1980) (Kanungo D., 1996).

Des poulets, soumis à une diète composée de 2 % et 5 % de feuilles de neem, du 7^{ème} au 35^{ème} jours de leur vie, développe une hépatonéphropathie et des changements significatifs dans les paramètres sanguins (Ibrahim I.A. et al., 1992).

Un extrait brut de feuilles entraîne des effets génotoxiques sur les cellules germinales de souris mâles, à la dose de 0,5-2 g/kg de poids corporel pendant 6 semaines.

Certaines modifications structurales de chromosomes méiotiques accompagnées de cassures de brins ou de perturbations des fuseaux ainsi qu'une régulation anormale des gènes contrôlant la forme des spermatozoïdes sont observées (Awasthy K.S., 2001).

L'extrait de feuilles, administré pendant 48 jours au rat albinos, diminue le taux de spermatozoïdes, leur mobilité et leur vélocité, probablement attribuables à un déficit en androgènes (Aladakatti R.H. et al., 2001).

In vitro, l'extrait aqueux de feuilles de neem induit chez le rat une apoptose des oocytes (Chauhan S.K. et al., 2006).

L'administration orale au rat (20-60 mg de poudre sèche de feuilles pendant 24 jours) provoque une diminution du poids des vésicules séminales et de la prostate ainsi qu'une régression des paramètres histologiques, effets attribuables aux propriétés anti-androgènes (Kasutri M. et al., 1997).

- Chez l'homme

Les effets et la sécurité d'un extrait acétone-eau de feuilles sur les cellules CD4 ont été investigués chez 60 patients atteints du VIH dans le but de déterminer l'influence du neem sur l'immunité ainsi que sur la charge virale. Les patients, tous VIH1 ou VIH2 positifs (taux de CD4 inférieurs à 300 cellules/microlitres), ont reçus oralement l'extrait acétone-eau de feuille, à la dose de 1 gramme quotidiennement pendant 12 semaines. Les résultats ne montrent aucun effet indésirable sur les fonctions rénales et hépatiques. En revanche une influence significative sur cellules CD4 est mise en évidence. L'extrait peut ainsi être utile dans une formulation multi-drogues dans le traitement du VIH (Mbah A.U. et al., 2007).

L'huile de graine produit des effets toxiques chez l'homme dans différents cas isolés (Kanungo D., 1996) (Jacobson M., 1995) (Sinniah D. et al., 1981). L'intoxication à l'huile de neem chez l'homme entraîne des diarrhées, des nausées, des vomissements, une acidose, une encéphalopathie, etc. (Jacobson M., 1995) (Sinniah D. et al., 1981). Ces effets toxiques sont probablement attribuables à la présence d'aflatoxines et d'autres composés toxiques présents dans l'huile de neem.

Des investigations biochimiques indiquent que l'huile de neem découple la phosphorylation oxydative au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cet effet entraîne également une diminution du taux intramitochondrial d'acétyl CoA, d'esters d'acides CoA solubles ainsi qu'une réduction de taux d'ATP mitochondrial (Kanungo D., 1996) (Jacobson M., 1995) (Koga Y. et al., 1987).

Une publication a résumé les différentes données de toxicité issues d'études menées chez l'homme et l'animal :

- les extraits non aqueux apparaissent comme les plus toxiques des préparations à base de neem, avec une estimation des doses non toxiques de 0,002 et 12,5 µg/kg poids corporel/jour,
- les préparations les moins toxiques sont les produits non transformés issus de l'huile de graine et les extraits aqueux (doses non toxiques de 0,26 et 0,3 mg/kg de poids corporel/jour, 2 µg/kg de poids corporel/jour, respectivement),
- pour l'ensemble des préparations, les effets réversibles sur la reproduction des mammifères mâles et femelles sont les plus importants effets toxiques relevés lors d'expositions sub-aiguës et chroniques.

Partant de ces conclusions, des études complémentaires de sécurité sont menées avec des préparations dérivées du neem et les résultats obtenus, comparés avec l'ingestion de résidus alimentaires traités par des insecticides à base de neem. Toutes ces données permettent de conclure que l'usage de pesticides dérivés du neem ne doit pas être découragé (Boeke S.J. et *al.*, 2004).

✓ Toxicité avérée ou potentielle de certains constituants de la plante

L'azadirachtine

L'azadirachtine, biopesticide, est étudié pour ses effets toxiques possibles dans le développement postnatal de rats, durant 2 générations. Les rats sont soumis à une diète d'azadirachtine équivalente à 5, 25 et 50 mg/kg du poids corporel des rats. Les résultats ne mettent en évidence aucun signe d'effet cumulatif sur le développement postnatal et la capacité de reproduction sur les deux générations. L'absence de la plupart des effets indésirables sur la reproduction sur les adultes et sur les générations suivantes suggère une sécurité de l'usage de l'azadirachtine comme biopesticide. (Srivastava M.K. et *al.*, 2007).

Nimbidine

La nimbidine produit une toxicité chez le rat adulte après une administration quotidienne de 25, 50 ou 100 mg/kg pendant 6 semaines (Kanungo D., 1996).

La nimbidine présente également une activité spermicide (Sharma V.N. et *al.*, 1959).

Nimbolide et acide nimbique

La nimbolide, composant majeur de l'huile de graine et l'acide nimbique sont toxiques lorsqu'ils sont administrés à la souris par voie intraveineuse ou intrapéritonéale (Jacobson M., 1995) (Glinsukon T. et *al.*, 1986). Ils sont cependant moins toxiques pour la raie et le hamster (Glinsukon T. et *al.*, 1986). La nimbolide et l'acide nimbique, à la dose létale, entraînent la mort de la plupart des animaux testés, par dysfonctionnement des reins, du petit intestin et du foie ainsi qu'une chute de la pression artérielle.

La nimbolide présente des effets cytotoxiques sur les cellules N1E-115 de neuroblastes de souris (Cohen E. et *al.*, 1996), sur les cellules 143B.TK d'ostéosarcomes humains et sur les cellules Sf9 d'insectes avec des CI_{50} de 4 à 10 μ M.

Autres

D'autres limonoïdes comme l'époxyazadiradione et la salanine ont des effets cytotoxiques avec des CI_{50} de 27 et 112 μ M, respectivement.

L'activité de l'acétylcholine estérase, de la Na^+-K^+ et de la Ca^{++} -ATPase sont significativement inhibée et le niveau de Mg^{++} -ATPase augmenté, dans le cerveau de rat traité oralement pendant 90 jours avec de la vépacide (80, 160 et 320 mg/kg, quotidiennement), composant actif de l'huile de neem (Rahman M.F. et *al.*, 1999).

Praneem

La phase 1 des essais cliniques menés par Joshi S.N. et *al.* (2005) démontre l'innocuité de comprimés d'un mélange polyherbal à base de neem, Praneem, administré quotidiennement pendant 14 jours, par voie vaginale, chez des femmes non infectées par le VIH. Les études de phases II doivent nécessairement compléter ces données.

Margosan « O »

Différentes études sont menées sur le Margosan « O », extrait de graines de neem. Aucune manifestation toxique n'est relevée chez le rat et la souris (Jacobson M., 1995). La CL_{50} du Margosan « O » est évaluée à plus de 2 ml/kg chez le lapin albinos dans les tests de toxicité dermatologique aiguë. De plus, le Margosan « O », appliqué pendant 7 jours dans les deux yeux de lapin albinos, n'entraîne que des irritations mineures (Kanungo D., 1996).

NIM-76

Le NIM-76, fraction volatile d'huile de neem, présente une activité d'anti-fertilité lorsqu'il est appliqué avant le coït chez le rat, le lapin et le singe (Riar S.S. et *al.*, 1991).

Préparation et posologie

Recette préconisée par l'association Jardins du Monde contre les candidoses buccales des enfants

✓ Préparation

Dès le début de l'enduit blanchâtre dans la bouche et sur la langue, le champignon doit être traité en faisant des bains de bouche ou en appliquant sur les taches la décoction concentrée à base de neem.

Pour 1 litre d'eau, on prendra les quantités de plantes suivantes :

- 1 poignée d'écorces de *Cassia alata*
- 10 feuilles pilées d'*Ocimum gratissimum*
- 10 feuilles pilées de *Solanum nigrum*

- 20 feuilles pilées d'*Azadirachta indica*
- 2 cuillères à café de cendre légère

Après avoir porté l'eau à ébullition, les feuilles pilées ainsi que l'ensemble des plantes sont mis à cuire pendant 10 minutes sur feu réduit. La préparation est refroidie. On ajoute de la fleur de cendres.

✓ Posologie

On badigeonne les endroits de la bouche atteints, matin et soir. Il faut éviter que l'enfant n'avale la décoction.

Recette préconisée par Jardins du Monde dans les cas de mycoses cutanées et du cuir chevelu (teignes)

✓ Préparation

Un cataplasme à base de neem est recommandé. On prendra les quantités de plantes suivantes :

- 10 feuilles de *Cassia alata*
- 20 feuilles d'*Azadirachta indica*
- 10 feuilles de *Kalanchoe pinnata*
- 10 feuilles d'*Ocimum gratissimum*

Une pâte est préparée à partir de ces plantes en les pilant.

✓ Posologie

La pâte est appliquée directement sur la partie affectée. On couvre avec un linge et renouveler l'application matin et soir.

Pour la teigne, on applique cette pâte le soir sur la tête de l'enfant. On laisse en contact toute la nuit et lave la tête le matin. On recommence tous les soirs le traitement, jusqu'à guérison.

Recette préconisée par Jardins du Monde dans les cas de gales

✓ Préparation

Une décoction à base de neem est préparée. Pour un litre d'eau, on prendra les quantités de plantes suivantes pour en faire une décoction très concentrée :

- 20 feuilles de *Cassia alata*
- 20 feuilles d'*Azadirachta indica*
- 3 clous de clou de girofle

Après avoir porté l'eau à ébullition, les plantes sont mises à cuire durant 10 minutes. La préparation est filtrée puis refroidie.

✓ Posologie

On badigeonne les parties affectées 3 fois par jour et renouveler le traitement le temps nécessaire jusqu'à la guérison.

Recette préconisée par Jean-Louis Pousset dans le soin des fièvres, des ulcères gastriques et du paludisme

✓ Préparation

30 grammes de feuilles sont mis à bouillir dans un litre d'eau pendant 15 minutes. La préparation est filtrée après avoir été refroidie.

✓ Posologie

Le patient boit la préparation à raison d'un demi-litre par jour.

Recette préconisée par Jean-Louis Pousset comme insecticide et anti-nutritif

Les fruits sont écrasés et dilué avec de l'eau. On pulvérise le tout sur les cultures pour les protéger des insectes.

Discussion

Le bénéfice de son usage traditionnel dans le soin du paludisme est démontré à de multiples reprises.

La plante est largement étudiée *in vivo* et *in vitro* pour ses propriétés antifongique, antibactérienne, antiparasitaire, anti-inflammatoire, qui la rendent particulièrement intéressante dans les cas d'affections cutanées diverses, mycoses, teignes, blessures, gale, rhumatismes, etc. L'ensemble de la bibliographie scientifique valide sur ce point l'usage traditionnel étendu d'*Azadirachta indica* dans ces indications.

Les données de toxicologie concernant la sécurité de l'usage des préparations dérivées du neem comme biopesticides permettent de conclure que, utilisées avec précaution, leur emploi ne doit pas être découragé.

Les formulations commerciales à visée insecticides dérivées de la graine présenteront, en fonction de l'extrait utilisé pour sa préparation, des taux différents en azadirachtoïdes. Ces composés possédant des propriétés insecticides, une différence d'efficacité des formulations est à prévoir. Une analyse comparative de l'efficacité de différents extraits et de leurs sécurités d'emploi serait à envisager afin de développer le bioinsecticide le plus sûr et le plus efficace.

L'effet anti-prolifératif de la nimbolide, couplé à son pouvoir d'induction de l'apoptose peut encourager son usage dans les thérapies anticancéreuses en améliorant l'efficacité des perturbations du cycle cellulaire.

Suite aux résultats des études pharmacologiques et cliniques démontrant son efficacité et sa sécurité, l'extrait d'écorce présente un réel potentiel thérapeutique dans le contrôle de l'hypersécrétion gastrique et gastro-oesophagienne ainsi que dans le soin des ulcères gastroduodénaux.

Bibliographie

Abraham Z., Bhakuni D.S., Garg H.S., Goel A.K., Mehrotra B.N., Patnaik G.K.

Screening of Indian plants for biological activity: Part XII.

Journal of Indian Experimental Biology, 1986, vol. 24, n°1, p. 48–68.

Aladakatti R.H., Nazeer Ahmed R., Ahmed M., Ghosewami M.G.

Sperm parameters changes induced by *Azadirachta indica* in albino rats.

Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 2001, vol. 12, p. 69–76.

Almas K., Mahmoud A.S., Dahlan A.A.

The effect of propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital Riyadh, Saudi Arabia.

Indian Journal of Dental Research, 1999, vol. 10, n°4, p. 23–26.

Anonymous,

Doctors Find Neem Good for Skin Diseases. New Delhi.

Evening News, 1985.

Arbonnier M.

Arbres Arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. 2eme éd. Paris

La librairie du Cirad, Montpellier et Muséum national d'histoire naturelle, 2000.

Ara I., Siddiqui B.S., Faizi S., Siddiqui S.

Structurally novel diterpenoid constituents from the stem bark of *Azadirachta indica* (meliaceae).

Journal of the chemical society Perkin Transactions, 1989, vol. 1, p. 343–345.

Arivazhagan S., Balasenthil S., Nagini S.

Garlic and neem leaf extracts enhance hepatic glutathione and glutathione dependent enzymes during N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-induced gastric carcinogenesis in rats.

Phytotherapy Research, 2000, vol. 14, n°4, p. 291–293.

Athanassiou C.G., Kontodimas D.C., Kavallieratos N.G., Veroniki M.A.

Insecticidal effect of NeemAzal against three stored-product beetle species on rye and oats. Journal of Economic Entomology, 2005, vol. 98, n°5, p. 1733-8.

Awasthy K. S.

Genotoxicity of a crude leaf extract of neem in male germ cells of mice.

Cytobios, 2001, vol. 106, suppl. 2, p. 151–164.

Badam L., Joshi S.P., Bedekar S.S.

*In vitro' antiviral activity of neem (*Azadirachta indica*. A. Juss) leaf extract against group B coxsackieviruses.*

Journal of Communicable Diseases, 1999, vol. 31, n°2, p. 79–90.

Badani L., Deolankar R.P., Kulkarni M.M., Nagsampgi B.A., Wagh, U.V.

Indian Journal of Malarology, 1987, vol. 24, p. 111–117.

Balasenthil S., Arivazhagan S., Ramachandran C.R., Nagini, S.

*Chemopreventive potential of neem (*Azadirachta indica*) on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced hamster buccal pouch carcinogenesis.*

Journal of Ethnopharmacology, 1999, vol. 67, n°2, p. 189–195.

Bandyopadhyay U., Biswas K., Sengupta A., Moitra P., Dutta P., Sarkar D., Debnath P.,

Ganguly C.K., Banerjee R.K.

*Clinical studies on the effect of Neem (*Azadirachta indica*) bark extract on gastric secretion and gastroduodenal ulcer.*

Life Sciences, 2004, vol. 75, n°24, p. 2867-78.

Bandyopadhyay U., Chatterjee R., Bandyopadhyay R.,

*Process for the isolation of an active principle from *Azadirachta indica* useful for controlling gastric hyperacidity and gastric ulceration.*

Patent No US05730986, 1998, Serial No 596637, U.S. CLASS: 424/195.

Baswa M., Rath C.C., Dash S.K., Mishra R.K.

*Antibacterial activity of Karanj (*Pongamia pinnata*) and Neem (*Azadirachta indica*) seed oil: a preliminary report.*

Microbios, 2001, vol. 105, n°412, p. 183–189.

Bhakuni D.S., Dhar M.L., Dhar M., Dhawan B.N., Gupta B., Srimal R.C.

Screening of Indian plants for biological activity. 3.

Journal of Indian Experimental Biology, 1971, vol. 9, n°1, p. 91–102.

Bhanwra S., Singh J., Khosla P.

Effect of Azadirachta indica (Neem) leaf aqueous extract on paracetamol-induced liver damage in rats.
Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 2000, vol. 44, n°1, p. 64–68.

Bhanwra S., Singh J., Khosla P.

Effect of Azadirachta indica (Neem) leaf aqueous extract on paracetamol-induced liver damage in rats.
Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 2000, vol. 44, n°1, p. 64–68.

Bhargava K.P., Gupta M.B., Gupta G. P., Mitra C.R.

Anti-inflammatory activity of saponins and other natural products.
Indian Journal of Medical Research, 1970, vol. 58, n°6, p. 724–730.

Bhide N. K., Mehta D.J., Lewis R.A.

Diuretic action of sodium nimbinate.
Indian journal of medical sciences, 1958, vol. 12, n°3, p. 141–145.

Boeke S.J., Boersma M.G., Alink G.M., van Loon J.J., van Huis A., Dicke M., Rietjens I.M.

Safety evaluation of neem (Azadirachta indica) derived pesticides.
Journal of Ethnopharmacology, 2004, vol. 94, n°1, p. 25–41.

Butterworth J.H., Morgan E.D.

Isolation of a Substance that Suppresses Feeding in Locusts.
Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1968, p. 23–24.

Caboni P., Sarais G., Angioni A., Garcia A.J., Lai F., Dedola F., Cabras P.

Residues and persistence of neem formulations on strawberry after field treatment.
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, vol. 54, n°26, p. 10 026–32.

Champagne D.E., Koul O., Isman M.B., Scudder G.G.E., Towers G.H.N.

Biological activity of limonoids from the rutales.
Phytochemistry, 1992, vol. 31, p. 377–394.

Chakraborty T., Uerotta L., Poddar G.

Phytotherapy Research, 1989, vol. 3, p. 30–32.

Charles V., Charles S.X.

The use and efficacy of Azadirachta indica ADR ('Neem') and Curcuma longa ('Turmeric') in scabies. A pilot study.
Tropical and geography medicine, 1992, vol. 44, p. 178–181.

Chatterjee A., Pakrashi S.

The Treatise on Indian Medicinal Plants, 1994, vol. 3, p. 76.

Chatterjee K.K.

Treatment of cancer: a prelude.
Indian Medical Record, Calcutta, 1961, vol. 81, p. 101.

Chattopadhyay R.R.

Possible mechanism of antihyperglycemic effect of Azadirachta indica leaf extract: part V.
Journal of Ethnopharmacology, 1999, vol. 67, n°3, p. 373–376.

Chattopadhyay R.R.

Possible mechanism of antihyperglycemic effect of Azadirachta indica leaf extract. Part IV.
General Pharmacology, 1996, vol. 27, n°3, p. 431–434.

Chaube S.K., Prasad P.V., Khillare B., Shrivastav T.G.

Extract of Azadirachta indica (neem) leaf induces apoptosis in rat oocytes cultured in vitro. Fertility and sterility, 2006, vol. 85 Suppl 1, p. 1223–31.

Chea A., Jonville M.C., Bun S.S., Laget M., Elias R., Duménil G., Balansard G.

In vitro antimicrobial activity of plants used in Cambodian traditional medicine.
American Journal of Chinese Medicine, 2007, vol. 35, n°5, p. 867–73.

Chopra I.C., Gupta K.C., Nazir B.N.

Preliminary study of anti-bacterial substances from Melia azadirachta.
Indian Journal of Medical Research, 1952, vol. 40, n°4, 511–515.

Chopra R.N., Nayer S. L., Chopra I.C.

Glossary of Indian Medicinal Plants. New Delhi.
CSIR, 1956.

Cohen E., Quistad G.B., Casida J.E.

Cytotoxicity of nimbolide, epoxyazadiradione and other limonoids from neem insecticide.
Life Science, 1996, vol. 58, n°13, p. 1075–1081.

Costa C.T., Bevilacqua C.M., Maciel M.V., Camurça-Vasconcelos A.L., Morais S.M., Monteiro M.V., Farias V.M., Da Silva M.V., Souza M.M.

Anthelmintic activity of Azadirachta indica A. Juss against sheep gastrointestinal nematodes.
Veterinary Parasitology, 2006, vol. 137, n°3-4, p. 306-10.

David S.N.

Anti-pyretic of neem oil and its constituents
Mediscope, 1969, vol. 12, p. 25–27.

Despande V.Y., Mendulkar K.N., Sadre N.L.

Male antifertility activity of Azadirachta Indica in mice.
Journal of Postgraduate Medicine, 1980, vol. 26, n°3, p. 167–170.

Devakumar C., SukhDev.

Neem. 2nd ed.
Eds Randhawa N.S. and Parmar B.S., 1996, p. 77–110.

Dhar R., Zhang K., Talwar G.P., Garg S., Kumar N.

Inhibition of the growth and development of asexual and sexual stages of drug-sensitive and resistant strains of the human malaria parasite Plasmodium falciparum by Neem (Azadirachta indica) fractions
Journal of Ethnopharmacology, 1998, vol. 61, n°1, p. 31–39.

Dorababu M., Joshi M.C., Bhawani G., Kumar M.M., Chaturvedi A., Goel R.K.

Effect of aqueous extract of neem (Azadirachta indica) leaves on offensive and diffensive gastric mucosal factors in rats.
Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 2006, vol. 50, n°3, p. 241-9.

Dymock.

Pharmacogr. Ind., 1890, vol. 1, p. 324.

El-Hawary Z.M., Kholief T.S.

Biochemical Studies on Hypoglycemic Agents (I) Effect of Azadirachta indica leaf extract
The Pharmaceutical Society of Korea, 1990, vol. 13, p. 108–112.

Fatima F., Khalid A., Nazar N., Abdalla M., Mohamed H., Toum AM., Magzoub M., Ali M.S.

In vitro assessment of anti - cutaneous leishmaniasis activity of some Sudanese plants. *Turkiye Parazitolojii Dergisi*, 2005, vol. 29, n°1, p. 3-6.

Fujiwara T., Sugishita E., Takeda T., Ogihara Y., Shimizu M.

Nomura T., Tomita Y.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1984, vol. 32, p. 1385–1391.

Fujiwara T., Takeda T., Ogihara Y., Shimizu M., Nomura T., Tomita, Y.

Studies on the structure of polysaccharides from the bark of Melia azadirachta.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1982, vol. 30, n°11, p. 4025–4030.

Gandhi M., Lal R., Sankaranarayanan A., Banerjee C.K., Sharma, P.L.

Acute toxicity study of the oil from Azadirachta indica seed (neem oil).
Journal of Ethnopharmacology, 1988, vol. 23, n°1, p. 39–51.

Garg G.P., Nigam S.K., Ogle C.W.

The gastric antiulcer effects of the leaves of the neem tree.
Planta Medica, 1993, vol. 59, n°3, p. 215–217.

Ghorbanian M., Razzaghi-Abyaneh M., Allameh A., Shams-Ghahfarokhi M., Qorbani M.

Study on the effect of neem (Azadirachta indica A. juss) leaf extract on the growth of Aspergillus parasiticus and production of aflatoxin by it at different incubation times. *Mycoses*, 2008, vol. 51, n°1, p. 35-9.

Glinsukon T., Somjaree R., Piyachaturawat P., Thebtaranonth Y.

Acute toxicity of nimbolide and nimbic acid in mice, rats and hamsters.
Toxicology Letters, 1986, vol. 30, n°2, p. 159–166.

Gogati S.S., Marathe A.D.

Anti-Viral effect of Neem leaf. (Azadirachta indica)
The Journal of Research and Education in Indian Medicine, 1989, vol. 8, p. 1–5.

González-Garza M.T., Codinach M., Alcaraz C., Moreno-Cuevas J., Carranza-Rosales P., Cruz-Vega D.E.

Effect of Azadirachta indica leaf methanol extracts on stem cell reproduction.
Fitoterapia, 2007, vol. 78, n°3, p. 235-7.

Gopinathan G.

Thesis, University of Kerala, 1973.

Govindachari T.R.

Chemical and biological investigation on Azadirachta indica. (the neem tree).
Current Science, 1992, vol. 63, p. 117–122.

Gupta S., Kataria M., Gupta P.K., Murganandan S., Yashroy R.C.

Protective role of extracts of neem seeds in diabetes caused by streptozotocin in rats.
Journal of Ethnopharmacology, 2004, vol. 90, n°2-3, p. 185-9.

Haque E., Mandal I., Pal S., Baral R.

Prophylactic dose of neem (Azadirachta indica) leaf preparation restricting murine tumor growth is nontoxic, hematostimulatory and immunostimulatory.
Immunopharmacology Immunotoxicology, 2006, vol. 28, n°1, p. 33-50.

Heukelbach J., Oliveira F.A., Speare R.

A new shampoo based on neem (Azadirachta indica) is highly effective against head lice in vitro.
Parasitology Research, 2006, vol. 99, n°4, p. 353-6.

Ibrahim I.A., Khalid S.A., Omer S.A., Adam S. E.

On the toxicology of Azadirachta indica leaves.
Journal of

Jacobson M.

Neem Newsletter, 1986, vol. 3, p. 39–43.

Jacobson M.

The Neem Tree: Source of Unique Natural Products for Integrated Pest Management, Medicine, Industry and Other Purposes.
Ed. Schmutterer, H., 1995, p. 484–495.

Jaiswal A.K., Bhattacharya S.K., Acharya S.B.

Anxiolytic activity of Azadirachta indica leaf extract in rats.
Indian Journal of Experimental Biology, 1994, vol. 32, n°7, p. 489–491.

Jones I., Ley S.V., Denholm A.A., Lovell H., Wood A., Sinden R.E.

Sexual development of malaria parasites is inhibited in vitro by the neem extract azadirachtin, and its semi-synthetic analogues.
FEMS Microbiology letters, 1994, vol. 120, n°3, p. 267–273.

Joshi S.N., Katti U., Godbole S., Bharucha K., B.K.K., Kulkarni S., Risbud A., Mehendale S.

Phase I safety study of Praneem polyherbal vaginal tablet use among HIV-uninfected women in Pune, India.
Transactions of the Royal Society in Tropical Medicine and Hygiene, 2005, vol. 99, n°10, p. 769-74.

Kakai Tokkyo Koho J.P.

Chemical abstracts, 1984, vol. 100, p. 913-50.

Kanungo D.

Neem. 2nd eds.
Eds Randhawa and Parmar B.S., 1996, p. 77–110.

Kasutri M., Ahmed R.N., Pathan K.M., Shaikh P.D., Manivannan B.

Effects of Azadirachta indica leaves on the seminal vesicles and ventral prostate in albino rats
Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 1997, vol. 41, n°3, p. 234–240.

Kaur G., Sarwar Alam M., Athar M.

Nimbidin suppresses functions of macrophages and neutrophils: relevance to its antiinflammatory mechanisms.
Phytotherapy Research, 2004, vol. 18, n°5, p. 419-24.

Kaushic C., Upadhyay S.

Mode of long-term antifertility effect of intrauterine neem treatment (IUNT).
Contraception, 1995, vol. 51, n°3, p. 203–207.

Khalid S.A., Duddect H., Gonzalez-Sierra M.J.

Isolation and characterization of an antimalarial agent of the neem tree Azadirachta indica.
Journal of Natural Products, 1989, vol. 52, n°5, p. 922–927.

Khalid S.A., Farouk A., Geary T.G., Jensen J.B.

Potential antimalarial candidates from African plants: and in vitro approach using Plasmodium falciparum.
Journal of Ethnopharmacology, 1986, vol. 15, n°2, p. 201–209.

Khan M., Wassilew S.W.

Natural Pesticides from the Neem Tree and Other Tropical Plants. Germany.
Eds Schmutterer, H. And Asher, K. R. S., 1987, p. 645–650.

- Khosla P., Bhanwra S., Singh J., Seth S., Srivastava R.K.
A study of hypoglycaemic effects of Azadirachta indica (Neem) in normal and alloxan diabetic rabbits.
Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 2000, vol. 44, n°1, p. 69–74.
- Kirira P.G., Rukunga G.M., Wanyonyi A.W., Muregi F.M., Gathirwa J.W., Muthaura C.N., Omar S.A., Tolo F., Mungai G.M., Ndiege I.O.
Anti-plasmodial activity and toxicity of extracts of plants used in traditional malaria therapy in Meru and Kilifi Districts of Kenya.
Journal of Ethnopharmacology, 2006, vol. 106, n°3, p. 403–7.
- Kirtikar, K.R., Basu, B.D.
Medicinal Plants. New Delhi.
Eds Blatter, 1975, p. 536.
- Koga Y., Yoshida I., Kimura A., Yoshino M., Yamashita F., Sinniah D.
Inhibition of mitochondrial functions by margosa oil: possible implications in the pathogenesis of Reye's syndrome.
Pediatric Research, 1987, vol. 22, n°2, p. 184–187.
- Koul A., Binopal G., Gangar S.C.
Impediment of diethylnitrosamine induced hepatotoxicity in male Balb/c mice by pretreatment with aqueous Azadirachta indica leaf extract.
Indian Journal of Experimental Biology, 2007, vol. 45, n°4, p. 359–66.
- Kraus W.
The Neem Tree: Source of Unique Natural Products for Integrated Pest Management, Medicine, Industry and Other Purposes
Ed. Schmutterer, H., 1995, p. 35–88.
- Lorenz H.K.P.
J. Praxis, 1976, vol. 8, p. 231–233.
- Mbah A.U., Udeinya I.J., Shu E.N., Chijioke C.P., Nubila T., Udeinya F., Muobuie A., Mmuobieri A., Obioma M.S.
Fractionated neem leaf extract is safe and increases CD4+ cell levels in HIV/AIDS patients. *American Journal of Therapeutics*, 2007, vol. 14, n°4, p. 369–74.
- Mishra V., Parveen N., Singhal K.C., Khan N.U.
Antifilarial activity of Azadirachta indica on cattle filarial parasite Setaria cervi.
Fitoterapia, 2005, vol. 76, n°1, p. 54–61.
- Mitra C.R., Garg H.S., Pandey G.N.
Phytochemistry, 1971, vol. 10, p. 857–864. *pas d'article ?*
- Mitra, C. R., Patel M.S.
Neem.
Committee, Hyderabad, 1963, p. 69–94.
- Moursi S.A.H., Al-Khatib I. M.
Japanese Journal of Pharmacology, 1984, vol. 36, p. 527–533.
- Mukherjee S., Lohiya N.K., Pal R., Sharma M.G., Talwar G.P.
Purified neem (Azadirachta indica) seed extracts (Praneem) abrogate pregnancy in primates.
Contraception, 1996, vol. 53, n°6, p. 375–378.
- Mukherjee S., Garg S., Talwar G. P.
Early post implantation contraceptive effects of a purified fraction of neem (Azadirachta indica) seeds, given orally in rats: possible mechanisms involved.
Journal of Ethnopharmacology, 1999, vol. 67, n°3, p. 287–296.
- Mukhtar H.M., Ansari S.H., Ali M., Naved T., Bhat Z.A.
Effect of water extract of Psidium guajava leaves on alloxan-induced diabetic rats.
Pharmazie, 2004, vol. 59, n°9, p.734–5.
- Murthy S.P, Sirsi M.
Pharmacological studies on Melia azadirachta L. Indian
Journal of Physiology and Pharmacology, 1958, vol. 2, p. 387–396.
- Murthy S. P, Sirsi M.
Pharmacological studies on Melia azadirachta L. Indian
Journal of Physiology and Pharmacology, 1958, vol. 2, p. 456–460.
- Natarajan V., Venugopal P.V., Menon T.
Effect of azadirachta indica (neem) on the growth pattern of dermatophytes.
Indian Journal of Medical Microbiology, 2003, vol. 21, n°2, p. 98–101.
- Njiro S.M., Kafi-Tsekpo M.W.
Effect of an aqueous extract of Azadirachta indica on the immune response in mice.
Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 1999, vol. 66, n°1, p. 59–62.

- Njoku O.U., Alumanah E.O., Meremikwu C.U.
Effect of Azadirachta indica extract on plasma lipid levels in human malaria.
Bollettino Chimico Farmaceutico, 2001, vol. 140, vol. 5, p. 367–370.
- Okpanyi S.N., Ezeukwu G.C.
Anti-inflammatory and antipyretic activities of Azadirachta indica.
Planta medica, 1981, vol. 41, n°1, p. 34–39.
- Okumu F.O., Knols B.G., Fillinger U.
Larvicidal effects of a neem (Azadirachta indica) oil formulation on the malaria vector Anopheles gambiae.
Malaria journal, 2007, vol. 22, n°6, p. 63.
- Osuala F.O., Okwuosa V.N.
Toxicity of Azadirachta indica to freshwater snails and fish, with reference to the physicochemical factor effect on potency.
Applied Parasitology, 1993, vol. 34, n°1, p. 63–68.
- Pant N., Garg H.S., Madhusudana K. P., Bhakuni D.S.
Sulfurous compounds from Azadirachta indica leaves.
Fitoterapia, 1986, vol. 57, p. 302–304.
- Peer PA, Trivedi PC, Nigade PB, Ghaisas MM, Deshpande AD.
Cardioprotective effect of Azadirachta indica A. Juss. on isoprenaline induced myocardial infarction in rats.
International Journal of Cardiology, 2007, vol. 126, n°1, p. 123–6.
- Pillai N.R., Santhakumari G.
Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of nimbidin.
Planta Medica, 1981, vol. 43, n°9, p. 59–63
- Pillai N. R., Santhakumari G.
Effects of nimbidin on acute and chronic gastro-duodenal ulcer models in experimental animals.
Planta Medica, 1984, vol. 50, n°2, p. 143–146.
- Pillai N.R., Santhakumari G.
Ancient Science of Life, 1985, vol. 5, p. 91–97. pas d'article ?
- Pillai N.R., Seshadri D.S., Santhakumari G.
Hypoglycaemic activity of the root bark of Salacia prenioides.
Indian Journal of Experimental biology, 1979, vol. 17, n°11, p. 1279–80.
- Pousset J.L.
Plantes médicinales d'Afrique. Comment les reconnaître et les utiliser ?
Secum/Edisud, 2004
- Raghuvanshi P., Bagga R., Malhotra D., Gopalan S., Talwar G.P.
Spermicidal & contraceptive properties of Praneem polyherbal pessary.
The Indian Journal of Medical Research., 2001, vol. 113, p. 135–141.
- Rahman M.F., Siddiqui M.K., Jamil K.
Sub-chronic effect of neem based pesticide (Vepacide) on acetylcholinesterase and ATPases in rat.
Journal of Environmental Science and Health B, 1999, vol. 34, n°5, p. 873–884.
- Rao A.D., Devi, K.N., Thyagaraju K.
Isolation of antioxidant principle from Azadirachta seed kernels: determination of its role on plant lipoxygenases.
Journal of Enzyme Inhibition, 1998, vol. 14, n°1, p. 85–86.
- Rao A.R., Kumar S., Paramsivam T.B., Kamalakshi S., Parashuram A.R., Shantha M.
Study of antiviral activity of tender leaves of margosa tree (Melia azadirachta) on vaccinia and variola virus: a preliminary report.
Indian Journal of Medical Research, 1969, vol. 57, p. 495–502. pas d'article ?
- Rao B.S., Nazma, Rao J.M.
Current sciences, 1977, vol. 46, p. 714–716.
- Rao P.U.
Journal of the American Oil Chemists Society, 1987, vol. 64, p. 1348–1351.
- Ray A., Banerjee B.D., Sen P.
Modulation of humoral and cell-mediated immune responses by Azadirachta indica (Neem) in mice.
Indian Journal of Experimental Biology, 1996, vol. 34, n°7, p. 698–701.
- Report, Board on Science and Technology for International
Development, National Research Council, National Academy Press,
Washington DC, 1992, pp. 60–113.
- Riar S.S., Devakumar C., Sawhney R.C., Ilavazhagan G., Bardhan J., Kain A.K., Thomas P., Singh R., Singh B., Parshad R.

Antifertility activity of volatile fraction of neem oil.

Contraception, 1991, vol. 44, n°3, p. 319–326.

Rochanakij S., Thebtaranonth Y., Yenjal C.H., Yuthavong Y.

Nimbolide, a constituent of Azadirachta indica, inhibits Plasmodium falciparum in culture.

Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 1985, vol. 16, n°1, p. 66–72.

Rojanapo W., Suwanno S., Somaree R., Glinsukon T., Thebtaranonth Y.

Journal of the Science Society of Thailand, 1985, vol. 11, p. 177–188.

Roy M.K., Kobori M., Takenaka M., Nakahara K., Shinmoto H., Isobe S., Tsushida T. *Antiproliferative effect on human cancer cell lines after treatment with nimbolide extracted from an edible part of the neem tree (Azadirachta indica).*

Phytotherapy Research, 2007, vol. 21, n°3, p. 245-50.

SaiRam M., Ilavazhagan G., Sharma S.K., Dhanraj S.A., Suresh B., Parida M.M., Jana A.M., Devendra K., Selvamurthy W.

Anti-microbial activity of a new vaginal contraceptive NIM-76 from neem oil (Azadirachta indica).

Journal of Ethnopharmacology, 2000, vol. 71, n°3, p. 377–382.

Satyavati G.V., Raina M.K., Sharma M.

Medicinal Plants of India, 1976, vol. I.

Sen P., Mediratta P.K., Ray A.

Effects of Azadirachta indica A Juss on some biochemical, immunological and visceral parameters in normal and stressed rats.

Indian Journal of Experimental Biology, 1992, vol. 30, n°12, p. 1170–1175.

Shah M.P., Seth U.K., Bhide N.K., Shah M.J.

The Indian Journal of Medical Sciences, 1958, vol. 12, p. 150.

Sharma V.N., Saksena K.P.

Sodium-nimbidinate--in vitro study of its spermicidal action.

Indian Journal of Medical Research, 1959, vol. 13, p. 1038-42.

Siddiqui S.

Current Science, 1942, vol. 11, p. 278–279.

Siddiqui B.S., Afshan F., Sham-Sul-Arfeen, Gulzar T.

A new tetracyclic triterpenoid from the leaves of Azadirachta indica.

Natural Product Research, 2006, 20, n°12, p. 1036-40.

Siddiqui B.S., Tariq Ali S., Kashif Ali S.

A new flavanoid from the flowers of Azadirachta indica.

Natural Product Research, 2006, vol. 20, n° 3, p. 241-5.

Silva J.C., Jham G.N., Oliveira R.D., Brown L.

Purification of the seven tetranortriterpenoids in neem (Azadirachta indica) seed by counter-current chromatography sequentially followed by isocratic preparative reversed-phase high-performance liquid chromatography.

Journal of Chromatography A, 2007, 1151, vol. 1-2, p. 203-10.

Singh P.P., Junnarkar A.Y., Thomas G.P., Tripathi R.M., Varma R. K.

Biological activities and medicinal properties of neem (Azadirachta indica).

Current science, 2002, n°11, p. 1336-45.

Singh S.D., Junnarkar A.Y., Reddi G. S., Singh K. V.

Fitoterapia, 1987, vol. 58, p. 235–238.

Singh U.P., Maurya S., Singh D.P.

Phenolic acids in neem (Azadirachta indica): a major pre-existing secondary metabolites. Journal of Herbal Pharmacotherapy, 2005, vol. 5, n°1, p. 35-43.

Singh Y.P., Bahga H.S., Vijjan V.K.

Neem Newsletters, 1985, vol. 2, p. 17.

Sinha K.C., Riar S.S., Tiwary R.S., Dhawan A.K., Bardhan J., Thomas P., Kain A.K., Jain R.K.

Neem oil as a vaginal contraceptive.

Indian Journal of Medical Research, 1984, vol. 79, p. 131–136.

Sinniah D., Baskaran G.

Margosa oil poisoning as a cause of Reye's syndrome.

The Lancet, 1981, vol. 28 n°8218, p. 487–489.

Subapriya R., Kumaraguruparan R., Abraham S.K., Nagini S.

Protective effects of ethanolic neem leaf extract on DMBA-induced genotoxicity and oxidative stress in mice.

Journal of Herbal Pharmacotherapy, 2005, vol. 5, n°4, p. 39-50.

Srivastava M.K., Raizada R.B.

Lack of toxic effect of technical azadirachtin during postnatal development of rats.
Food and Chemical Toxicology, 2007, vol. 45, n°3, p. 465-71.

Tabassam S.M., Iqbal Z., Jabbar A., Sindhu Z.U., Chattha A.I.

*Efficacy of crude neem seed kernel extracts against natural infestation of *Sarcoptes scabiei* var. *ovis*.*
Journal of Ethnopharmacology, 2008, vol. 115, n°2, p. 284-7.

Talwar G.P., Raghuvanshi P., Misra R., Mukherjee S., Shah, S.

Plant immunomodulators for termination of unwanted pregnancy and for contraception and reproductive health.
Immunology and Cell Biology, 1997, vol. 75, n°2, p. 190-192.

Thakur R.S., Singh S.B., Goswami A.

Aromatic Plants.

Current Research Medical, 1981, vol. 3, p. 135-140.

Thakurta P., Bhowmik P., Mukherjee S., Hajra T.K., Patra A., Bag P.K.

*Antibacterial, antisecretory and antihemorrhagic activity of *Azadirachta indica* used to treat cholera and diarrhea in India.*
Journal of Ethnopharmacology, 2007, vol. 111, n°3, p. 607-12.

Tidjani M.A., Dupont C., Wepierre J.

Azadirachta-Indica Stem Bark Extract Anti-Inflammatory Activity.
Plantes Medicinales et Phytotherapie, 1989, vol. 23, p. 259-266.

Udeinya I.J., Brown N., Shu E.N., Udeinya F.I., Quakeyie I.

Fractions of an antimalarial neem-leaf extract have activities superior to chloroquine, and are gametocytocidal.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 2006, vol. 100, n°1, p. 17-22.

Udeinya I.J., Mbah A.U., Chijioke C.P., Shu E.N.

An antimalarial extract from neem leaves is antiretroviral.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2004, vol. 98, n°7, p. 435-7.

Upadhyay S.N., Dhawan S., Garg S., Talwar G.P.

*Immunomodulatory effects of neem (*Azadirachta indica*) oil.*
International Journal of Immunopharmacology, 1992, vol. 14, n°7, p. 1187-1193.

Upadhyay S., Dhawan S., Sharma M.G., Talwar, G.P.

Long-term contraceptive effects of intrauterine neem treatment (IUNT) in bonnet monkeys: an alternate to intrauterine contraceptive devices (IUCD).
Contraception, 1994, vol. 49, n°2, p. 161-169.

Upadhyay S.N., Kaushic C., Talwar G.P.

*Antifertility effects of neem (*Azadirachta indica*) oil by single intrauterine administration: a novel method for contraception.*
Proceedings. Biological Sciences, 1990, vol. 242, n°1305, p. 175-179.

Vander Nat J.M., Hart L.A.T., Vander Sluis W.G., Van Dijk H., Vander Berg A.J.J., De Silva K.T.D., Labadie R.P.

*Immunomodulatory activity of an aqueous extract of *Azadirachta indica* stem bark.*
Journal of Ethnopharmacology, 1989, vol. 19, n°2, p. 125-131.

Vander Nat J.M., Kierx J.P.A.M., Van Dijk H., De Silva K.T.D., Labadie R.P.

*Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*).*
Journal of Ethnopharmacology, 1987, vol. 19, p. 125-131.

Van der Nat J.M., Van der Sluis, W.G., Hart L.A., Van Disk H., de Silva K.T.D., Labadie R.P.

*Activity-guided isolation and identification of *Azadirachta indica* bark extract constituents which specifically inhibit chemiluminescence production by activated human polymorphonuclear leukocytes.*
Planta Medica, 1991, vol. 57, n°1, p. 65-68.

Van der Nat J.M., Van der Sluis W.G., de Silva K.T., Labadie R.P.

*Ethnopharmacognostical survey of *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae).*
Journal of Ethnopharmacology, 1991, vol. 35, n°1, p. 1-24

Van der Nat J.M., Van der Sluis, W.G., Hart L.A., Van Disk H., de Silva K.T.D., Labadie R.P.

*Activity-guided isolation and identification of *Azadirachta indica* bark extract constituents which specifically inhibit chemiluminescence production by activated human polymorphonuclear leukocytes.*
Planta Medica, 1991, vol. 57, n°1, p. 65-68.

Vohra S.B., Dandiya P.C.

Herbal analgesic drugs.

Fitoterapia, 1992, vol. 63, n°3, p. 195-207.

Waheed A., Miana G.A., Ahmad S.I.

*Clinical investigation of hypoglycemic effect of seeds of *Azadirachta-indica* in type-2 (NIDDM) diabetes mellitus.*

Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, vol. 19, n°4, p. 322-5.

Wandscheer C.B., Duque J.E., da Silva M.A., Fukuyama Y., Wohlke J.L., Adelman J., Fontana J.D.

Larvicidal action of ethanolic extracts from fruit endocarps of Melia azedarach and Azadirachta indica against the dengue mosquito Aedes aegypti.

Toxicon, 2004, vol. 44, n°8, p. 829-35

Yanpallewar S.U., Sen S., Tapas S., Kumar M., Raju S.S., Acharya S.B.

Effect of Azadirachta indica on paracetamol-induced hepatic damage in albino rats.

Phytomedicine, 2003, vol. 10, n°5, p. 391-6.