HAL open science

Modèles alternatifs (6)

Laetitia Poirier, Eric Ghigo, David Daudé, Eric Chabriere

▶ **To cite this version:**

Laetitia Poirier, Eric Ghigo, David Daudé, Eric Chabriere. Modèles alternatifs (6). Médecine/Sciences, 2019, 35 (6-7), pp.544-548. 10.1051/medsci/2019110 . hal-02445611

HAL Id: hal-02445611

https://amu.hal.science/hal-02445611v1

Submitted on 17 Oct 2020

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

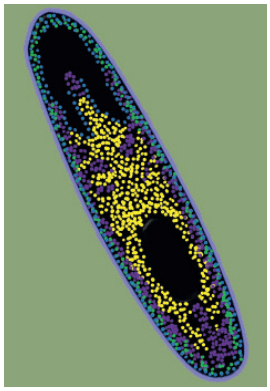
médecine/sciences 2019 ; 35 : 544-8

Modèles alternatifs (6)

La planaire, un modèle animal original pour la toxicologie

Laetitia Poirier[1], Éric Ghigo[2], David Daudé[3], Éric Chabrière[1]

> Depuis quelques dizaines d'années, un nouveau modèle animal invertébré a fait son apparition dans les études toxicologiques : la planaire. Ce ver plat non parasitaire, du phylum des Plathelminthes, possède une incroyable capacité de régénération : il a été décrit comme « immortel sous la lame du couteau » en 1814 par Dalyell. Cette impressionnante capacité est due à l'abondance de cellules souches, appelées néoblastes, qui permettent à un fragment équivalent à 1/279 de la taille de ce ver de générer un animal entier. La planaire dispose d'un système nerveux semblable à celui de l'homme. Elle a ainsi été utilisée pour évaluer les perturbations de développement et la neurotoxicité engendrées par différent composés. Cette revue rassemble les principales études de toxicité réalisées chez la planaire qui illustrent le fort potentiel de ce ver en recherche. <



[1]Aix-Marseille Université, IRD, APHM, MEPHI (Microbes, Évolution, Phylogénie et Infection), IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.
[2]IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.
[3]Gene&GreenTK, 19-21, boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.
david.daude@gene-greentk.com
eric.chabriere@univ-amu.fr

La planaire, un modèle récent

Depuis les années 1990, le nombre d'études faisant référence à la planaire, ce modèle animal original, n'a cessé d'augmenter [1]. La planaire est un ver plat du phylum des Plathelminthes (du grec ancien *platùs* : plat et *hélmins* : ver) qui vit dans l'eau douce, dans la mer ou même sur des sols très humides [2]. Dans son milieu naturel, la planaire est considérée comme un prédateur et un charognard : elle se nourrit de larves, de moustiques et de détritus [3] (➜).

(➜) Voir la Nouvelle de C. Torre et E. Ghigo, *m/s* n° 1, janvier 2015, page 20

« Planaire » est en fait un terme familier. Il fait référence aux membres non parasitaires de l'ordre des Triclades. L'une de ses caractéristiques les plus intéressantes est son excellente capacité de régénération conférée par une importante abondance de cellules souches pluripotentes appelées néoblastes. Un fragment d'une planaire, constitué d'un minimum de 10 000 cellules environ, peut en effet régénérer un animal entier [4, 5]. Parmi les diverses espèces existantes, deux ont été principalement étudiées : *Schmidtea mediterranea* (*Smed*) et *Dugesia japonica* (*Dj*) *(Figure 1)*. Ces planaires d'eau douce se reproduisent soit de manière sexuée (hermaphrodite à fertilisation croisée), soit asexuée, par fission transverse [6]. Leur corps est dépourvu de cœlome[1], de systèmes circulatoire et respiratoire, et de squelette. Il est assez fin pour permettre la diffusion passive dans les tissus de molécules telles que l'oxygène ou des nutriments [7]. Leur système digestif est connecté au pharynx, un orifice qui leur sert à la fois de bouche et d'anus. Les photorécepteurs et chimiorécepteurs, appelés aussi taches oculaires, constituent leur organe sensitif. Elles permettent par exemple de détecter la lumière. Elles sont aussi responsables des transmissions nerveuses en traitant les signaux et en ordonnant une réponse comportementale adéquate [7] *(Figure 2)*.

La planaire, à l'instar des autres vers plats, fait partie des organismes simples présentant une symétrie bilatérale avec un système nerveux centralisé, comprenant principalement les ganglions céphaliques et un système nerveux périphérique qui est constitué de cordes nerveuses, de branches latérales et de commissures transversales [7,8] *(Figure 2)*. Le cerveau de la planaire comprend entre 2 000 et 10 000 neurones. Ces neurones sont disposés en ganglions céphaliques bilobés et constituent des sous-types neuronaux hautement structurés [9].

[1] Cavité d'origine embryonnaire formée dans le mésoderme des animaux triploblastiques (formés de 3 feuillets cellulaires) durant l'embryogenèse. Elle est creuse chez l'immense majorité des animaux – elle contient alors les organes du tronc.

m/s n° 6-7, vol. 35, juin-juillet 2019
https://doi.org/10.1051/medsci/2019110

Figure 1. ***Espèces de planaires les plus utilisées en toxicologie.*** De gauche à droite : *Dugesia japonica*, *Dugesia tigrina*, *Schmidtea mediterranea*, *Schmidtea polychroa*.

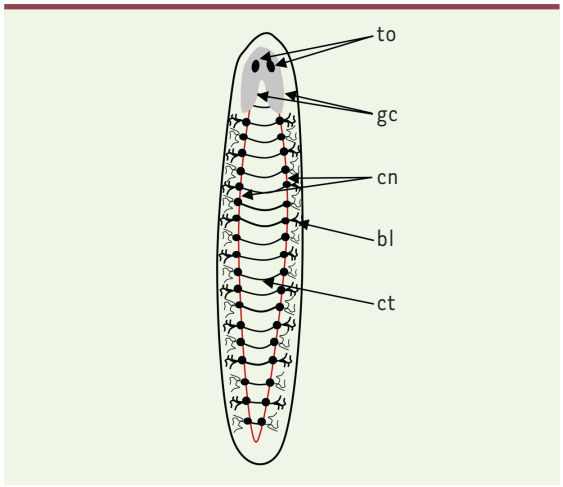


Figure 2. ***Schéma simplifié du système nerveux de la planaire Schmidtea mediterranea asexuée.*** Branches latérales (bl) ; Cordes nerveuses (cn, en rouge) ; Commissures transversales (ct) ; Ganglions céphaliques (gc, en gris) ; Taches oculaires (to, en noir).

Par rapport à des invertébrés plus développés, la planaire possède des neurones multipolaires et des épines dendritiques [10]. Elle est capable d'adapter en permanence son système nerveux par le renouvellement cellulaire (homéostasie) mais aussi par des périodes de croissance et de décroissance, en lien avec le nourrissage, qui peuvent faire varier la taille de son cerveau jusqu'à 10 fois [9]. Plusieurs neurotransmetteurs, identifiés chez l'homme, sont présents chez la planaire, comme la dopamine, la noradrénaline, l'épinéphrine, la sérotonine et l'acétylcholine [8, 10]. Comme chez les animaux dits supérieurs, son système nerveux central participe aux contrôles de la coordination et du comportement. Lors d'une amputation de son cerveau, la planaire n'est plus en mesure d'avoir un comportement habituel : les réflexes conditionnés ne sont plus observés. Les planaires décérébrées présentent ainsi un manque de locomotion, une perte de coordination et une altération de la capacité de s'orienter vers la nourriture [10].

La planaire apparaît de plus en plus comme un organisme modèle pour la recherche, principalement pour sa capacité de régénération liée à la présence des néoblastes. Des méthodes variées et adaptées, associées à la disponibilité du génome d'une espèce de planaire (*Schmidtea mediterranea*) et/ou des transcriptomes d'autres espèces, permettent désormais de la considérer comme un organisme modèle permettant des études relativement complètes. Ce ver a ainsi été utilisé dans divers domaines comme la pharmacologie, la biologie des cellules souches, la cancérologie, la médecine régénérative ou l'immunologie, dans laquelle son fort potentiel pour les études d'interactions hôte-pathogène a été souligné [1, 3]. Parmi plusieurs modèles aquatiques (crustacés, bivalves, cnidaires et annélides d'eau douce), la planaire semble être le seul groupe d'invertébrés d'eau douce à avoir été utilisé pour des études de toxicité [1]. Ces études ont permis de montrer l'intérêt de ce modèle pour évaluer, de manière exhaustive, la toxicité de polluants environnementaux à différents niveaux biologiques *(Figure 3)*. Elles se sont focalisées plus particulièrement sur le système nerveux du ver et sur les cellules souches impliquées dans sa régénération. Elles ont permis d'appréhender les mécanismes impliqués dans certaines pathologies : les planaires sont notamment utilisées dans les recherches portant sur les maladies neurodégénératives, telle que la maladie de Parkinson [11, 12]. De par sa place dans la lignée phylogénétique, la planaire est également considérée comme un exemple primitif du cerveau des vertébrés, ce qui en fait un modèle pertinent pour des études de neurotoxicité [10].

La planaire en toxicologie

La planaire d'eau douce est souvent utilisée comme bioindicateur environnemental afin d'évaluer la toxicité des composés xénobiotiques provenant principalement de l'activité humaine. De nombreuses études se sont attachées à définir la toxicité de divers composés, des drogues utilisées pour le traitement des maladies neurodégénératives, des métaux et des composés organométalliques, des pesticides ou encore des polluants chimiques libérés dans l'environnement [1, 13]. La majorité des études mettent en évidence la toxicité de ces composés en évaluant le taux de survie, la mobilité (ou pLVM pour *planarian locomotor velocity*), le comportement et la régénération de la planaire *(Figure 3)*.

Toxicité des composés pharmaceutiques

La présence de produits pharmaceutiques dans les effluents ou les sédiments constitue un sujet de préoccupation majeur au regard de leur impact écologique et de leur accumulation dans l'environnement. La majorité de ces produits provient de déchets domestiques, hospitaliers et des eaux usées industrielles [14, 15]. En France, plus précisément en Dordogne, des prélèvements réalisés

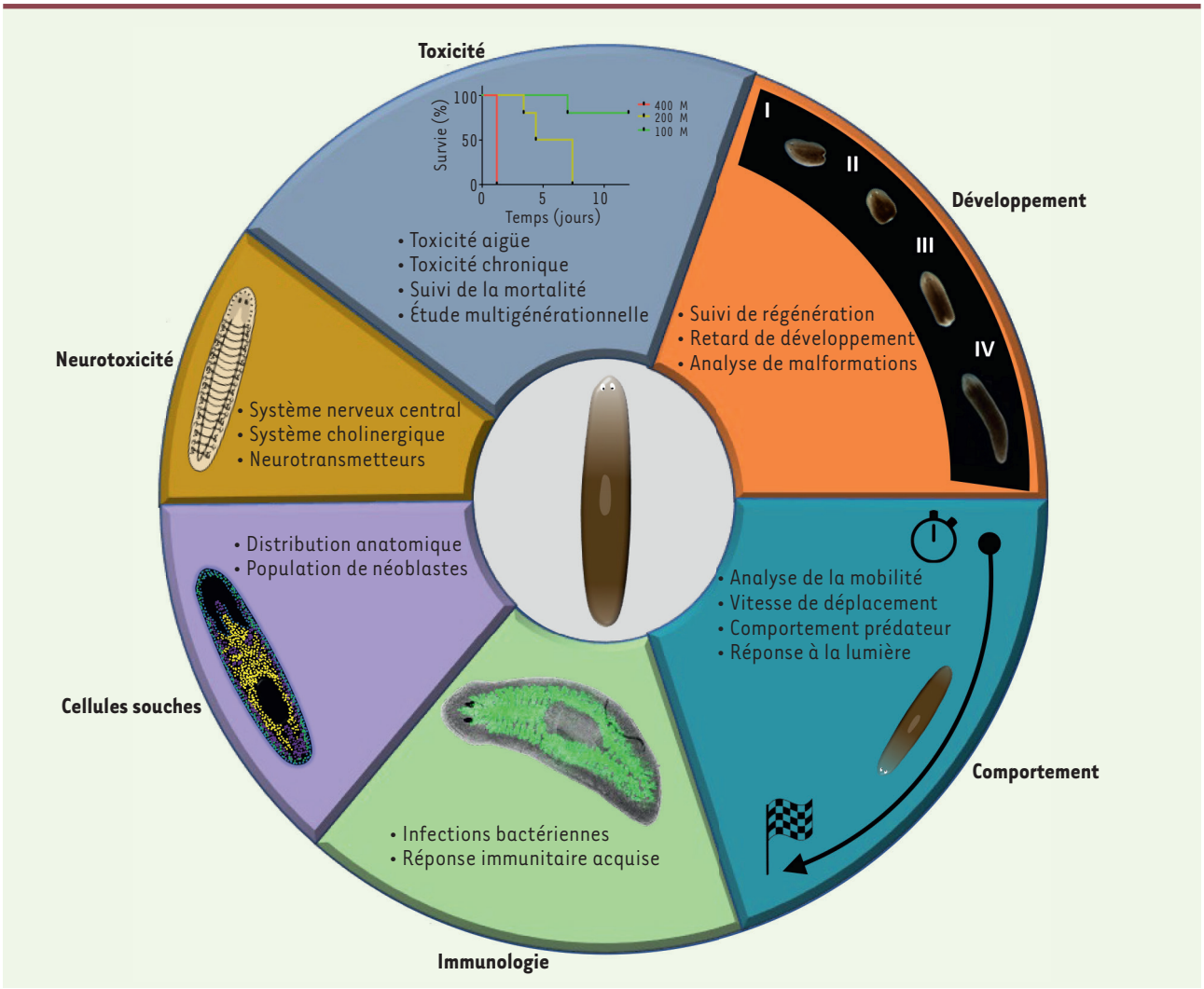


Figure 3. ***Domaines d'application de la planaire comme modèle animal.*** Pour chaque domaine, les études les plus fréquentes sont mentionnées (l'image de l'immunologie provient de [3]).

près d'un hôpital psychiatrique se sont avérés toxiques chez la planaire sexuée *Schmidtea polychroa* et sur d'autres organismes aquatiques [15] : des effets sur leur reproduction ont en effet été mis en évidence, avec une baisse du nombre d'ovocytes et de la production d'embryons. Des médicaments, connus pour avoir un impact sur le système nerveux chez l'homme, sont également fréquemment détectés dans les effluents parmi lesquels, la carbamazépine, notamment utilisée pour traiter l'épilepsie, et la fluoxétine, employée, entre autres, dans le traitement de la dépression. Ils ont été testés chez la planaire *Schmidtea mediterranea* [14, 16] : la carbamazépine ne provoque pas la mort du ver. En revanche, la fluoxétine peut être létale à une concentration (CL_{50}) de 357,93 µg/L après 48 h d'exposition. La fluoxétine agit aussi sur le comportement de la planaire, son nourrissage et sa fission lors de la reproduction asexuée. Une étude a également montré la très grande sensibilité de l'espèce *Schmidtea mediterranea* au chlorure de sodium (NaCl), qui est utilisé pour étudier l'impact de la salinité sur le ver, ainsi qu'un effet combiné du sel avec la fluoxétine [16]. Le médicament seul provoque en effet une hyperactivité de l'animal. Son utilisation combinée au NaCl induit une altération de sa mobilité, révélant les interférences possibles entre ces deux composés. La planaire, en l'occurrence *Dugesia japonica*, constitue également le premier exemple d'utilisation de vers plats pour l'étude des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, liée à une perte de dopamine [12]. *Dugesia tigrina* a été l'objet d'études pour la maladie d'Alzheimer chez laquelle la capacité d'inhibition de l'acétylcholineestérase (AChE) de quatre médicaments (donépézil, tacrine, galantamine et rivastigmine) utilisés au Brésil a été évaluée [17]. La galantamine s'est révélée comme le médicament le plus toxique pour le ver, avec une CL_{50} inférieure à 8,3 µg/mL. Elle induit une inhibition de l'acétylcholinestérase qui est la plus intense comparativement à celle provoquée par les trois autres composés. La cocaïne, puissant stimulant du système nerveux,

a également été étudiée chez une autre planaire, *Dugesia gonocephala* : elle provoque chez cette espèce une première phase d'hyperactivité, puis une immobilisation possiblement liée à une perte de dopamine, révélant un puissant effet neurotoxique du médicament [18].

Toxicité des métaux et des dérivés organométalliques

L'activité humaine est responsable de pollutions environnementales avec, par exemple, la contamination des sols et des effluents par des métaux lourds issus de son activité [19]. La planaire est sensible à plusieurs de ces métaux et composés organométalliques, notamment, le cadmium, le cuivre ou le mercure [1, 20]. Ces composés constituent les contaminants environnementaux les plus couramment rencontrés. Ils sont particulièrement toxiques à forte concentration pour les organismes vivants. Pour la planaire *Girardia tigrina*, après 96 h d'exposition au cuivre, les CL_{50} mesurées à différentes étapes de sa vie (« nouveau-né », adulte et en régénération), sont ainsi respectivement de 12 mg/L, 42 mg/L et 48 mg/L [21]. La sensibilité de *Dugesia dorotocephala* au cadmium est nettement plus importante, avec une CL_{50} de 0,69 mg/L [22]. Une perturbation de la mobilité pLVM [21, 23], du processus de régénération [21], et de la reproduction (avec une baisse de fécondité et de fertilité) [21] ainsi que des dommages à l'ADN (évalués par les tests des comètes, *comet assay*, et des micronoyaux, *micronucleus assay*) [21, 22] ont été observés chez différentes espèces de planaire. En présence de ces métaux, les activités de certaines enzymes intervenant dans les processus neurologiques, telles que l'AChE, l'adénosine triphosphatase (ATPase) ou encore la catalase (CAT), sont inhibées *in vivo* et *in vitro* chez les planaires *Dugesia dorotocephala* et *japonica* [22, 23].

La planaire a également été utilisée pour étudier l'impact de nanoparticules d'argent, des nanomatériaux largement répandus dans des produits de consommation courante mais aussi dans des applications médicales, dont la toxicité reste encore méconnue. Récemment, une étude a mis en évidence une forte influence de ces nanoparticules sur la régénération de la planaire *Schmidtea mediterranea* avec, notamment, un retard d'apparition des taches oculaires et une altération significative de la prolifération des cellules souches pour des fragments de tête en régénération [24].

Impacts des insecticides organophosphorés et autres neurotoxiques

La toxicité de différents pesticides a été évaluée chez les planaires révélant qu'elles sont généralement plus sensibles aux insecticides qu'aux herbicides et fongicides [1]. La toxicité des insecticides organophosphorés (OP), fréquemment retrouvés dans les effluents, a en particulier été étudiée [25, 26] sur la survie, la mobilité et le processus de régénération des planaires. Ainsi, les OP présentent un fort impact sur la survie de *Dugesia tigrina*, avec des CL_{50} allant respectivement de 2,9 mg/L à 4,1 mg/L pour le fénitrothion et le parathion-méthyl [25]. Des concentrations sans effet observé (CSEO), allant de 10 µM pour le paraoxon-éthyl, à 100 µM pour le parathion-éthyl, le diazinon et le fénitrothion, ont de la même manière été déterminées chez *Schmidtea mediterranea* [26]. L'utilisation d'une enzyme, SsoPox, une *phosphotriesterase-like lactonase* capable de dégrader ces insecticides OP, a permis d'améliorer d'un facteur 8 les concentrations sans effet observé pour le parathion-éthyl et le diazinon [26]. La mobilité et le comportement prédateur lors du nourrissage sont fortement perturbés en présence d'insecticides [26-28] tout comme le processus de régénération, provoquant même l'apparition d'anormalités chez *Dugesia tigrina* [25, 26, 29]. Une réduction de l'activité AChE a été observée *in vitro* pour plusieurs espèces, allant jusqu'à son inhibition quasi-complète par le paraoxon-éthyl pour la planaire *Schmidtea mediterranea* [25, 26, 29]. Chez *Dugesia tigrina,* une perturbation de l'activité AChE a été mise en évidence en présence d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique, un herbicide, entraînant une hausse de 6 à 34 % de l'activité AChE [30].

La planaire a été utilisée pour évaluer la toxicité de différents composés neurotoxiques, comme les solvants ou les détergents. Parmi les solvants étudiés, le diméthylsulfoxide (DMSO), l'éthanol et le méthanol se sont révélés présenter une certaine létalité pour la planaire *Dugesia japonica*, avec des CL_{50} après 4 jours de respectivement 7,03 %, 1,92 % et 5,31 % [28]. Des anomalies de développement, liées à une diminution de la taille du cerveau du ver en régénération, ont également été observées. Le DMSO induit ainsi un retard de régénération. Il en est de même pour le Triton X-100, le dodécylsulfate de sodium (SDS) et l'acide perfluoro-octanesulfonique (PFOS), qui sont des détergents couramment utilisés, notamment dans les produits ménagers, et sont connus pour avoir des impacts sur les organismes aquatiques [28]. *Dugesia japonica* est plus sensible au SDS qu'au Triton X-100 [28]. L'exposition de cette planaire au PFOS provoque des perturbations de la régulation de gènes impliqués dans le neurodéveloppement, une altération de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, et une inhibition de l'activité AChE [31].

Conclusion

La planaire apparaît donc comme un modèle intéressant pour l'étude de la toxicité de nombreux composés polluants. Elle permet également d'évaluer l'efficacité de certaines molécules utilisées dans le traitement de maladies du système nerveux chez l'homme. Son utilisation en toxicologie doit cependant prendre en compte certaines problématiques : le manque d'uniformisation des tests utilisés ; la nécessité de travailler sur une, voire deux espèces, pour limiter les biais de spécificité ; et le besoin d'approfondir les connaissances en ce qui concerne les cibles neurologiques impliquées chez la planaire par rapport à celles qui sont importantes dans

les pathologies humaines [1]. Récemment, des tests ont été étendus et automatisés afin de faciliter les études de toxicologie [13, 32, 33]. Des banques de molécules, rassemblant les données de neurotoxicité avérée ou suspectée, ont été développées pour regrouper et rendre plus accessible les informations toxicologiques obtenues.

Ce modèle animal miniature, aisément manipulable et facile d'entretien, qui possède des propriétés de régénération exceptionnelles et montre des homologies avec les organismes supérieurs, pourrait donc devenir un outil pertinent pour les études de toxicité, de neurotoxicité ou de perturbation du développement. ◊

SUMMARY

Planarian, an emerging animal model for toxicology studies

Since a few decades, a new invertebrate animal model has emerged in toxicology studies: the planarian. This non-parasitic flatworm, from phylum Platyhelminthes, has an amazing regenerative capacity and has been described as "immortal under the edge of the knife" in 1814 by Dalyell. This formidable capacity is due to the abundance of stem cells called neoblasts, allowing for a tiny fragment equivalent to 1/279th of the size of the planarian to generate a whole animal. The planarian has also a human-like nervous system with several neurotransmitters and has been used to evaluate developmental perturbations and neurotoxicity. This review summarizes the main planarian toxicology studies and highlights the potential of this original animal model for research. ◊

REMERCIEMENTS

L. Poirier est une doctorante financée par la Direction générale de l'armement (DGA). Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme « Investissement d'avenir » (Méditerranée Infection 10-IAHU-03).

LIENS D'INTÉRÊT

D. Daudé et E. Chabrière ont des intérêts financiers dans l'entreprise Gene&GreenTK.

E. Chabrière a un brevet WO2014167140 A1 licencié à Gene&GreenTK.

L. Poirier et E. Ghigo déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wu JP, Li MH. The use of freshwater planarians in environmental toxicology studies: advantages and potential. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018 ; 161 : 45-56.
2. Rink JC. Stem cell systems and regeneration in planaria. *Dev Genes Evol* 2013 ; 223 : 67-84.
3. Torre C, Ghigo E. La planaire : un ver immortel pour élucider la réponse immunitaire de l'homme. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 20-2.
4. Morgan TH. Experimental studies of the regeneration of *Planaria maculata*. *Rouxs Arch Dev Biol* 1898 ; 7 : 364-97.
5. Saló E. The power of regeneration and the stem-cell kingdom: freshwater planarians (Platyhelminthes). *BioEssays* 2006 ; 28 : 546-59.
6. Reddien PW, Alvarado AS. Fundamentals of planarian regeneration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004 ; 20 : 725-57.
7. Newmark PA, Alvarado AS. Not your father's planarian: a classic model enters the era of functional genomics. *Nat Rev Genet* 2002 ; 3 : 210-9.
8. Byrne JH. *The Oxford handbook of invertebrate neurobiology*. Oxford : Oxford University Press, 2019 : 778 p.
9. Brown DDR, Molinaro AM, Pearson BJ. The planarian TCF/LEF factor Smed-tcf1 is required for the regeneration of dorsal-lateral neuronal subtypes. *Dev Biol* 2018 ; 433 : 374-83.
10. Sarnat HB, Netsky MG. The brain of the planarian as the ancestor of the human brain. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 1985 ; 12 : 296-302.
11. Kitamura Y, Kakimura J, Taniguchi T. Protective effect of talipexole on MPTP-treated planarian, a unique parkinsonian worm model. *Jpn J Pharmacol* 1998 ; 78 : 23-9.
12. Inden M, Kitamura Y, Taniguchi T, *et al.* Parkinsonian model of planarian, an invertebrate flatworm. *Int Congr Ser* 2004 ; 1260 : 291-5.
13. Zhang S, Hagstrom D, Hayes P, *et al.* Multi-behavioral endpoint testing of an 87-chemical compound library in freshwater planarians. *Toxicol Sci* 2019 ; 167 : 26-44.
14. Ofoegbu PU, Lourenço J, Mendo S, *et al.* Effects of low concentrations of psychiatric drugs (carbamazepine and fluoxetine) on the freshwater planarian, Schmidtea mediterranea. *Chemosphere* 2019 ; 217 : 542-9.
15. Mazzitelli J-Y, Budzinski H, Cachot J, *et al.* Evaluation of psychiatric hospital wastewater toxicity: what is its impact on aquatic organisms? *Environ Sci Pollut Res* 2018 ; 25 : 26090-102.
16. Ofoegbu PU, Campos D, Soares AMVM, *et al.* Combined effects of NaCl and fluoxetine on the freshwater planarian, Schmidtea mediterranea (Platyhelminthes: Dugesiidae). *Environ Sci Pollut Res* 2019 ; Feb 23. doi: 10.1007/s11356-019-04532-4.
17. Bezerra da Silva C, Pott A, Elifio-Esposito S, *et al.* Effect of Donepezil, Tacrine, Galantamine and Rivastigmine on acetylcholinesterase inhibition in *Dugesia tigrina*. *Molecules* 2016 ; 21 : 53.
18. Margotta V, Caronti B, Meco G, *et al.* Effects of cocaine treatment on the nervous system of planaria (*Dugesia gonocephala* s. l.). Histochemical and ultrastructural observations. *Eur J Histochem* 1997 ; 41 : 223-30.
19. Duruibe J., Ogwuegbu MO., Egwurugwu J. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *Int J Phys Sci* 2007 ; 2 : 112-8.
20. Medvedev IV. Regeneration in two freshwater planarian species exposed to methylmercury compounds. *Russ J Dev Biol* 2008 ; 39 : 232-5.
21. Knakievicz T, Ferreira HB. Evaluation of copper effects upon Girardia tigrina freshwater planarians based on a set of biomarkers. *Chemosphere* 2008 ; 71 : 419-28.
22. García-Medin S, García-Medina L, Galar-Martinez M, *et al.* Genotoxicity and oxidative stress induced by cadmium and zinc in the planarian, *Dugesia dorotocephala*. *Afr J Biotechnol* 2013 ; 12 : 4028-38.
23. Wu JP, Lee HL, Li MH. Cadmium neurotoxicity to a freshwater planarian. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014 ; 67 : 639-50.
24. Leynen N, Bellegem FGAJV, Wouters A, *et al.* In vivo toxicity assessment of silver nanoparticles in homeostatic versus regenerating planarians. *Nanotoxicology* 2019 ; 0 : 1-16.
25. Villar D, Gonzalez M, Gualda MJ, *et al.* Effects of organophosphorus insecticides on Dugesia tigrina: cholinesterase activity and head regeneration. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994 ; 52 : 319-24.
26. Poirier L, Brun L, Jacquet P, *et al.* Enzymatic degradation of organophosphorus insecticides decreases toxicity in planarians and enhances survival. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 15194.
27. Rodrigues ACM, Henriques JF, Domingues I, *et al.* Behavioural responses of freshwater planarians after short-term exposure to the insecticide chlorantraniliprole. *Aquat Toxicol* 2016 ; 170 : 371-6.
28. Hagstrom D, Cochet-Escartin O, Zhang S, *et al.* Freshwater planarians as an alternative animal model for neurotoxicology. *Toxicol Sci* 2015 ; 147 : 270-85.
29. Hagstrom D, Hirokawa H, Zhang L, *et al.* Planarian cholinesterase: in vitro characterization of an evolutionarily ancient enzyme to study organophosphorus pesticide toxicity and reactivation. *Arch Toxicol* 2017 ; 91 : 2837-47.
30. Feldhaus JM, Feldhaus AJ, Ace LN, *et al.* Interactive effects of pesticide mixtures on the neurobehavioral responses and ache levels of Planaria. *Environ Toxicol Risk Assess* 1998 ; 1333 : 140-50.
31. Yuan Z, Shao X, Miao Z, *et al.* Perfluorooctane sulfonate induced neurotoxicity responses associated with neural genes expression, neurotransmitter levels and acetylcholinesterase activity in planarians Dugesia japonica. *Chemosphere* 2018 ; 206 : 150-6.
32. Zhang S, Ireland D, Sipes NS, *et al.* Screening for neurotoxic potential of 15 flame retardants using freshwater planarians. *bioRxiv* 2019 ; doi: https://doi.org/10.1101/538280.
33. Hagstrom D, Truong L, Zhang S, *et al.* Comparative analysis of zebrafish and planarian model systems for developmental neurotoxicity screens using an 87-compound library. *Toxicol Sci* 2019 ; 167 : 15-25.

TIRÉS À PART

D. Daudé