

Rôle de la sérotonine et des catécholamines dans la régénération de la planaire *Polycelis tenuis*

Par R. FRANQUINET¹

*U.E.R. de Sciences, Laboratoire de Biologie Animale,
Université Paris Val de Marne*

SUMMARY

During traumatic regeneration of Planaria *Polycelis tenuis*, determination of serotonin, noradrenaline and dopamine levels revealed important variations of serotonin and catecholamines from the time of excision. The use of specific inhibitors of these hormones delayed regeneration whereas simultaneous addition of an hormone and its antagonist restores a standard time of regeneration. Serotonin acts through adenylate cyclase system. Results allow us to assume that dopamine acts through the same mechanism. The action of noradrenaline is so far not elucidated although propranolol (β antagonist) delays or inhibits completely regeneration.

INTRODUCTION

Le système nerveux interviendrait au cours de la régénération par l'intermédiaire de neurohormones ou neuromédiateurs (Lender, 1974). Parmi ceux-ci, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine se sont révélées actives dans plusieurs cas de régénération (Lenicque & Jacobson, 1969; MacManus, Braceland, Youdale & Whitfield, 1973; Lenicque, 1973; Sicard, 1975; Lenicque, 1976; Taban, Schorderet & Cathieni, 1977a; Taban, Cathieni & Schoderet, 1977b). Or ces neuromédiateurs existent dans le système nerveux des Planaires (Welsh, 1972).

Le mode d'action de la sérotonine a déjà été abordé chez les Planaires (Franquinet, Stengel & Hanoune, 1976; Franquinet, Le Moigne & Hanoune, 1978; Franquinet & Le Moigne, 1979). Nous pensons qu'elle intervient dans la régénération par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase, qui catalyse la synthèse d'AMP cyclique. Cet enzyme membranaire peut être, chez la Planaire, l'intermédiaire entre les récepteurs de la sérotonine et les effecteurs cellulaires. Il en serait donc chez les Planaires comme dans d'autres groupes zoologiques où il est démontré qu'il y a des variations de la quantité de nucléotides cycliques pendant la régénération (McManus *et al.* 1973; Thorpe, Bond & Collins, 1974; Jarailly, Rall & Singer, 1975; Le Moigne, Martelly & Franquinet, 1976;

¹ Adresse de l'auteur: Laboratoire de Biologie Animale, Université Paris Val de Marne, Avenue du Général de Gaulle, 94010 Creteil Cedex, France.

Liversage, Rathbone & McLaughlin, 1977), et que des nucléotides exogènes peuvent avoir une action éventuelle sur celle-ci (Babich & Foret, 1973; Foret, 1973; Foret & Babich, 1973; Lenicque, 1976).

Notre interprétation du mode d'intervention de la sérotonine dans la régénération repose sur une série d'observations: (1) La sérotonine active fortement l'adénylate cyclase (Franquinet *et al.* 1978). (2) Les variations du taux de sérotonine et d'AMP cyclique semblent être en relation au cours de la régénération (Franquinet & Le Moigne, 1979). (3) L'emploi d'antagonistes de la sérotonine inhibe l'adénylate cyclase (Franquinet *et al.* 1978) et ralentit la régénération (Franquinet & Le Moigne, 1979), ce ralentissement est supprimé lorsque les Planaires régénèrent en présence simultanée d'inhibiteurs et de sérotonine.

Le rôle de la dopamine et de la noradrénaline dans la régénération et leurs modes d'action sont moins bien connus chez les Planaires. Elles ont, en présence de guanylimidodiphosphate (Franquinet *et al.* 1978), un effet stimulant sur l'activité adénylate cyclasique qui est deux fois plus faible que celui de la sérotonine; cet effet est à la limite de la signification statistique par rapport à l'activité basale de l'adénylate cyclase. Deux hypothèses peuvent être suggérées. Nous serions en présence d'une stimulation de l'adénylate cyclase par les catécholamines, mais cette stimulation interviendrait dans des régions de la Planaire trop restreintes pour qu'on puisse observer une augmentation nette et significative de l'activité enzymatique par rapport au niveau d'activité chez l'animal normal.

L'autre possibilité est que les catécholamines interviennent dans la régénération par d'autres mécanismes.

Pour tester ces deux hypothèses nous avons premièrement dosé les variations des quantités de dopamine et de noradrénaline au cours de la régénération. Nous avons ensuite étudié l'effet, sur la régénération, de ces substances et d'inhibiteurs connus pour intervenir au niveau des récepteurs noradrénergiques et dopaminergiques liés à l'adénylate cyclase.

MATERIEL ET METHODES

Dosage des catécholamines

Les Planaires *Polycelis tenuis* sont élevées à raison de 20 animaux par 10 ml d'eau douce à 18 °C et sont mises à jeûner 6 jours avant d'être sectionnées en deux parties en avant du pharynx. Des Planaires intactes sont utilisées comme témoins. Les taux de noradrénaline et de dopamine sont déterminés à différents moments après la section.

Les catécholamines sont dosées selon la technique de Anton & Sayre (1972). Les Planaires sont homogénéisées dans 4 ml d'HCl 0,01 N. A 3 ml de l'homogénat sont ajoutés 4 gr de NaCl, 20 ml de butanol et 0,1 ml d'EDTA 300 mM. Les essais sont agités pendant 5 mn, puis centrifugés à 1000 g pendant 5 min;

15 ml de la phase organique sont prélevés et mélangés avec 30 ml d'heptane contenant 0,1 N d'HCL. Ils sont centrifugés à nouveau à 1000 g pendant 5 min après une agitation de 5 min. La phase organique est éliminée. Des aliquots (0,5 ml) de la phase aqueuse serviront au dosage simultané de la noradrénaline et de la dopamine. A 0,5 ml de la phase aqueuse sont ajoutés successivement 0,5 ml de tampon acétate 2 M pH 6,8; 0,1 ml d'iode 0,1 M avec 0,36 M d'INa dans l'eau distillée; après 2 min 0,2 ml de 0,05 M- Na_2SO_4 et 3 mM d'EDTA dans NaOH 5 N; enfin après 1 min 0,2 ml d'un mélange d'acide acétique glacial-HCl fumant (1/1). Ce mélange est porté à ébullition pendant 2 min.

L'excitation de la fluorescence est obtenue à 320 μm pour la dopamine et à 380 μm pour la noradrénaline. Ces deux substances émettent respectivement un rayonnement à 380 μm et 480 μm . Le taux de chaque hormone est estimé par comparaison avec une gamme de concentrations connues traitée dans les mêmes conditions que les aliquots de 0,5 ml. Nous avons vérifié pour chacune des hormones recherchées la spécificité des longueurs d'onde d'excitation et d'émission de la fluorescence et constaté que, lors du dosage de l'une d'entre elles, l'autre hormone n'émet aucune fluorescence. La technique de dosage de la sérotonine a été publiée par ailleurs (Franquinet *et al.* 1979).

Effets des inhibiteurs et des hormones sur le temps de régénération

Les Planaires en expérience régénèrent dans les mêmes conditions que précédemment à raison de 50 Planaires par 30 ml d' H_2O , dans trois types de milieux:

Dans de l'eau avec l'une des hormones: noradrénaline, dopamine, sérotonine (Sigma) à 0,5 mM.

Dans de l'eau additionnée d'un des inhibiteurs suivants: inhibiteur anti α : 3 μM de phénoxybenzamine ou de phentolamine (Ciba, Suisse); anti dopaminergique: 0,3 μM d'haloperidol (Rhône-Poulenc, France), 0,6 μM de fluphénazine (Squibb, U.S.A.); inhibiteur anti β : 1 μM de propranolol (I.C.I., U.K.); inhibiteur à action antisérotoninergique: 0,3 μM de méthiothépine (Rhône-Poulenc, France).

Dans le troisième type de milieu d'élevage nous avons utilisé simultanément l'une des trois hormones étudiées (même concentration) avec l'un des inhibiteurs (même concentration).

Le temps de régénération est estimé en fonction de l'apparition des yeux dans les blastèmes de région postérieure régénérant une nouvelle tête. Les temps de régénération sont comparés statistiquement (test de Student). Les doses d'inhibiteurs utilisées sont telles qu'elles ne provoquent pas une mortalité supérieure à 25 %.

Les substances sont renouvelées toutes les 12 heures.

RESULTATS

Variations des taux d'hormones (Fig. 1)

Nous constatons des modifications dans les quantités d'hormones dosées après section. Ne sont prises en considération dans l'analyse des résultats que les différences à la normale statistiquement significatives.

La noradrénaline augmente entre 2 h et 15 h de régénération (+ 30 %) puis revient à la normale dès 24 h. La dopamine augmente jusqu'à 15 h (+ 50 %) puis entre les 3ème jour et 6ème jour de régénération (+ 75 %); entre ces deux augmentations le taux de dopamine revient à la normale.

La sérotonine varie suivant un profil plus complexe; nous pouvons observer deux augmentations, à 2 h (+ 20 %) et à 15 h (+ 25 %), encadrées par deux diminutions l'une à 1 h (- 25 %) et l'autre à 24 h (- 20 %). Après 24 h, le taux de sérotonine revient à la normale.

En résumé si nous n'analysons que les variations statistiquement significatives, nous constatons en fonction du temps de régénération: (1°) Après 1 h, une baisse de la sérotonine. (2°) Après 2 hr, une augmentation simultanée de la sérotonine et de la noradrénaline. (3°) A 15 h, les trois hormones atteignent des concentrations élevées. (4°) Après 24 h la noradrénaline et la dopamine reviennent à la normale tandis que le taux de sérotonine devient inférieur à celui qu'on mesure chez les témoins entiers. (5°) Après 3 jours, on constate à nouveau une augmentation de la dopamine seule.

*Action des hormones et des inhibiteurs de récepteurs hormonaux
sur la vitesse de régénération*

Les Planaires témoins régénèrent en 7 jours. Suivant la nature de l'hormone ajoutée au milieu, ce délai peut être modifié: nous constatons que la noradrénaline et la dopamine ne semblent pas raccourcir le temps de régénération contrairement à ce que nous observons avec la sérotonine qui le ramène à 6 jours (Tableau 1).

Les inhibiteurs soit sont sans effet, c'est le cas d'inhibiteurs de récepteurs α (phentolamine et phénoxybenzamine), soit ralentissent significativement la régénération, c'est le cas des antisérotoninergiques (méthiothépine); des antidopaminergiques (halopéridol, fluphénazine) et d'un antagoniste β (propranolol) (Tableau 1).

Le propranolol est l'inhibiteur le plus efficace; en effet, les résultats présentés ici concernent les Planaires qui régénèrent, mais en outre un certain nombre d'entre elles (25 %) ne présente aucun blastème après 9 jours (Fig. 2). Une étude histologique de 0 à 16 jours a permis de confirmer cette absence de blastème. Lorsque les Planaires qui ne forment pas de blastème en présence de propranolol sont remises dans de l'eau normale, elles survivent sans qu'il y ait formation d'une tête. Il faut les sectionner une seconde fois pour obtenir une régénération normale en 7 jours. Il s'agit donc, non pas d'un effet toxique du

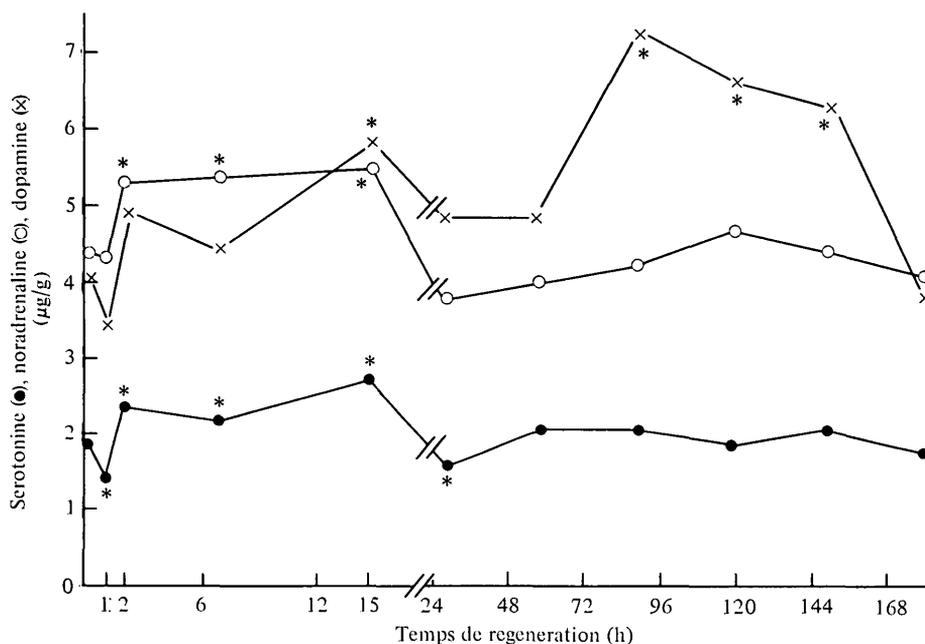


Fig. 1. Variation des quantités de sérotonine (●) de noradrénaline (○) et de dopamine (×) en µg d'hormone par gr. de Planaire en fonction du temps de régénération. Les variations significatives sont indiquées (*) pour $P < 0,001$ (test de Student).

Tableau 1. Effets sur le temps de régénération des hormones et de leurs antagonistes

	Temps de régénération	S.E.M.	P (test de Student)	Nbre de planaires régénérées	Nbre de Planaires non-régénérées	Mortalité
Témoin	7	±0,12	—	21	1	1
Hormones						
Noradrénaline (0,5 mM)	6,77	±0,04	N.S.	22	0	0
Dopamine (0,5 mM)	6,87	±0,04	N.S.	20	0	0
Sérotonine (0,5 mM)	6	±0,12	$P < 0,001$	50	0	0
Antagoniste de la Sérotonine						
Methiothepine (0,3 µM)	8,1	±0,18	$P < 0,001$	30	0	2
Antagonistes de la dopamine						
Haloperidol (0,3 µM)	7,53	±0,19	$P < 0,02$	17	2	5
Fluphénazine (0,6 µM)	8,25	±0,32	$P < 0,001$	17	1	3
Antagoniste β						
Propranolol (1 µM)	11,8	±0,7	$P < 0,001$	10	5	5
Antagonistes α						
Phenoxybenzamine (3 µM)	6,92	±0,12	N.S.	30	1	1
Phentolamine (3 µM)	6,86	±0,11	N.S.	45	1	1

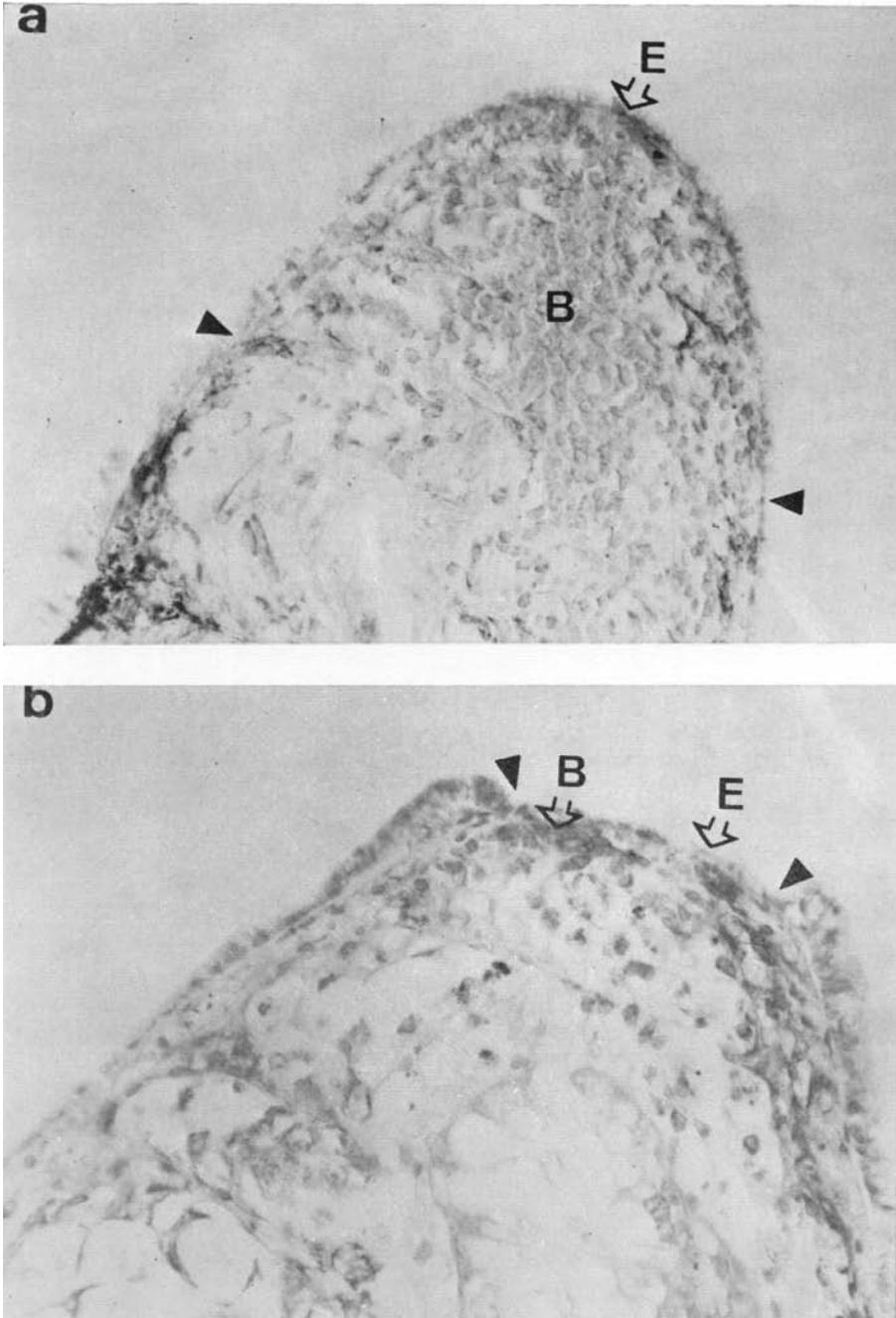


Fig. 2. (a) Blastème de tête d'une Planaire normale après 5 jours de régénération dans l'eau, on remarque la présence de nombreuses cellules formant le blastème (B) recouvert d'un épiderme normal (E). (b) Blastème de tête d'un Planaire après 9 jours de régénération dans l'eau additionnée de propranolol ($1 \mu\text{M}$) le blastème (B) n'est constitué que de quelques cellules, la blessure est recouverte par l'épiderme cicatriciel (E) mais il n'y a pas formation d'un épiderme normal \blacktriangleright Niveau de la section. Coloration vert de méthyl pyronine, $\times 250$.

Tableau 2. Effets sur le temps de régénération de l'emploi simultané d'un antagoniste de la sérotonine (méthiothépine) et des hormones

	Temps de régénération	S.E.M.	P (test de Student)	Nbres de planaires régénérées	Nbres de planaires non-régénérées	Mortalité
Témoin	7	±0,12	—	21	1	1
Méthiothépine (0,3 µM)	8,1	±0,18	P < 0,001	30	0	2
Méthiothépine (0,3 µM) et sérotonine (0,5 µM)	6,75	±0,16	N.S.	18	0	0
Méthiothépine (0,3 µM) et dopamine (0,5 mM)	7,97	±0,24	P < 0,01	19	0	0
Méthiothépine (0,3 µM) et noradrénaline (0,5 mM)	7,01	±0,09	N.S.	17	0	0

Tableau 3. Effets sur le temps de régénération de l'emploi simultané d'un antagoniste de la dopamine (fluphénazine) et des hormones

	Temps de régénération	S.E.M.	P (test de Student)	Nbres de Planaires régénérées	Nbres de planaires non-régénérées	Mortalité
Témoin	7	±0,12	—	21	1	1
Fluphénazine (0,6 µM)	8,25	±0,32	P < 0,001	17	1	3
Fluphénazine (0,6 µM) et sérotonine (0,5 mM)	7,8	±0,11	P < 0,01	22	0	0
Fluphénazine (0,6 µM) et dopamine (0,5 mM)	7,16	±0,11	N.S.	23	0	0
Fluphénazine (0,6 µM) et noradrénaline (0,6 mM)	7,25	±0,09	N.S.	17	0	0

propranolol, mais d'un blocage de la régénération consécutif à l'inhibition des récepteurs.

Recherche d'effets antagonistes des hormones et de leurs inhibiteurs sur la vitesse de régénération

L'utilisation des inhibiteurs en présence d'une des hormones nous permet de constater certains effets antagonistes. L'action d'un anti-sérotoninergique (méthiothépine) est supprimée par la présence de sérotonine et de noradrénaline (Tableau 2). L'inhibition provoquée par un anti-dopaminergique (fluphénazine) est supprimée par la dopamine et la noradrénaline (Tableau 3). En ce qui concerne le propranolol, les trois hormones restaurent un temps de régénération normal (Tableau 4); ce résultat est aussi obtenu lorsque des Planaires régénèrent en présence de propranolol et de CaCl² en grande quantité (mille fois plus de CaCl² que de propranolol).

Tableau 4. Effets sur le temps de régénération de l'emploi d'un antagoniste β (propranolol) et des hormones

	Temps de régénération	S.E.M.	P (test de Student)	Nbres de planaires régénérées	Nbres de planaires non-régénérées	Mortalité
Témoin	7	$\pm 0,12$	—	21	1	1
Propranolol (1 μM)	11,8	$\pm 0,7$	$P < 0,001$	10	5	5
Propranolol (1 μM) et sérotonine (0,5 mM)	7,6	$\pm 0,12$	N.S.	19	0	0
Propranolol (1 μM) et dopamine (0,5 mM)	6,7	$\pm 0,08$	N.S.	19	0	0
Propranolol (1 μM) et noradrénaline (0,5mM)	7,6	$\pm 0,10$	N.S.	17	0	0
Propranolol (1 μM) + CaCl_2 (1 mM) et	6,61	$\pm 0,14$	N.S.	18	0	0

En résumé les effets des inhibiteurs spécifiques des récepteurs hormonaux couplés à l'adénylate cyclase (méthiothépine et fluphénazine) sont supprimés par les hormones correspondantes (respectivement sérotonine et dopamine) et par la noradrénaline).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Trois neurohormones réagissent pendant la régénération, par des variations de leur taux de synthèse. Ce sont la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline. L'une d'elle, la sérotonine, stimule l'activité adénylate cyclasique des Planaires et accélère la régénération (Franquinet *et al.* 1978). Ces variations quantitatives vont dans le même sens que les variations d'AMPc dans les tissus de Planaires en régénération, pendant les 48 premières heures (Franquinet & Le Moigne, 1979). Nous montrons ici que les inhibiteurs membranaires de l'activité sérotoninergique ralentissent la régénération. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une intervention des sécrétions de sérotonine au début de la régénération, ce qui était déjà suggéré par les expériences de Lenicque.

Les augmentations significatives de la dopamine sont plus tardives et nous n'avons pas encore détecté de sensibilité de l'adénylate cyclase de Planaires à cette hormone. Cependant, si nous employons des inhibiteurs spécifiques de l'activation dopaminergique de l'adénylate-cyclase, nous ralentissons la régénération et cet effet est annulé par de la dopamine exogène. Ces données suggèrent que la dopamine intervient aussi au cours de la régénération par l'intermédiaire du système adénylate cyclasique.

Ces deux hormones pourraient alors agir de deux façons. Les cellules cibles seraient différentes pour chacune d'elle, avec une adénylate cyclase couplée à l'une ou l'autre catégorie de récepteurs. Une autre possibilité est que les mêmes cellules soient successivement sensibles à la sérotonine (1-48 h) puis à la dop-

amine (entre le 3ème et le 6ème jour de régénération). En effet, pendant cette seconde période c'est la dopamine seule qui augmente de façon significative. Dans la même période (4ème et 5ème jours), nous avons montré une augmentation notable d'AMPC (Franquinet & Le Moigne, 1979). Cette phase tardive correspond à l'achèvement de la morphogenèse. Si les cellules cibles sensibles à la sérotonine et à la dopamine sont les mêmes, il nous faut admettre qu'elles subissent des modifications de récepteurs membranaires qui permettent au système adénylate cyclasique de répondre successivement aux deux hormones comme le suggère Bruner (Bruner, 1977). Une telle modification de sensibilité hormonale est mise en évidence lors de la régénération de la patte de Batracien (Taban *et al.* 1977a, b). Cette dernière hypothèse est renforcée par le fait que la sérotonine ne lève pas l'inhibition des antagonistes de la dopamine, et que celle-ci n'empêche pas les antagonistes de la sérotonine d'agir; ces deux hormones semblent bien avoir deux activités distinctes.

La noradrénaline intervient dans la régénération en liaison avec la sérotonine et la dopamine sans que nous puissions actuellement déterminer son mode d'action. On ne peut que rappeler que l'antagoniste β (propranolol) ralentit la régénération. Cependant, l'interprétation du mode d'action du propranolol n'est pas aisée. Son effet est supprimé par les trois hormones utilisées mais plus efficacement encore par les ions Ca^{2+} . On peut penser que le calcium a un rôle primordial dans les activations cellulaires au début de la régénération. Nous avons d'ailleurs déjà constaté (non publié), que des Planaires placées dans un milieu synthétique dépourvu de Ca^{2+} (eau distillée + composition ionique analogue à celle de l'eau de ville, le Ca^{2+} excepté), cicatrisent bien, mais ne forment pas de blastème et ne régénèrent pas. Une inhibition de la régénération est obtenue également avec de l'eau additionnée d'EDTA, mais la cicatrisation n'est pas bonne; cela peut être dû à l'action de l'agent chélateur qui tend à dissocier les tissus près de la blessure.

Les effets du Ca^{2+} peuvent être multiples (modification de perméabilité, équilibres ioniques, contacts cellulaires). Il peut aussi intervenir plus spécifiquement au niveau de la réponse cellulaire aux signaux hormonaux (Berridge, 1975), ce mécanisme ne pourrait pas s'exprimer en l'absence d'ions Ca^{2+} .

Les relations 'régénération-hormones- Ca^{2+} et autres ions' doivent donc faire l'objet d'une étude ultérieure. De même, des inhibiteurs des récepteurs β autres que le propranolol seront essayés.

Les techniques de dosages employées ne donnent qu'une connaissance globale des variations des neurohormones et une connaissance précise de la topographie des cellules sécrétrices de ces neuromédiateurs au cours de la régénération nous paraît actuellement nécessaire.

Des examens topographiques peuvent nous renseigner sur les relations entre les sites d'action des catécholamines et de la sérotonine. L'étude histofluorométrique de ces hormones est actuellement abordée soit dans des conditions de régénération normale soit en présence des inhibiteurs.

RESUME

Au cours de la régénération traumatique de la Planaire *Polycelis tenuis*, les dosages de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine montrent des variations importantes de sérotonine puis des catécholamines dès la section. L'emploi d'inhibiteurs spécifiques de ces hormones ralentit la régénération tandis que l'utilisation simultanée d'une hormone et de l'un de ses antagoniste permet de retrouver un délai de régénération normal. La sérotonine agit par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase (Franquinet *et al.* 1978). Les résultats laissent supposer que la dopamine agirait par le même mécanisme. Le mode d'action de la noradrénaline n'a pu être mis en évidence bien que le propranolol (antagoniste β) retarde ou bloque complètement la régénération.

Ce travail a bénéficié d'une aide du CNRS ATP: 'Mécanisme d'action des neurohormones' no. 2404.

TRAVAUX CITES

- ANTON, A. H. & SAYRE, D. F. (1972). Fluorometric assay of catecholamines, serotonin and their metabolites. In *Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology* (ed. T. E. Rall & I. J. Kopin), pp. 398-436. North Holland Publishing Company.
- BABICH, G. L. & FORET, J. E. (1973). Effects of dibutyryl cyclic AMP and related compounds on newt limb regeneration blastemas *in vitro*. II. ^{14}C -leucine incorporation. *Oncology* **28**, 89-95.
- BERRIDGE, M. J. (1975). Control of cell division: a unifying Hypothesis. *J. of Cyclic Nucl. Res.* **1**, 305-320.
- BRUNER, G. (1977). Membrane impression and gene expression. Forward a theory of cyto-differentiation. *Differentiation* **8**, 123-132.
- FORET, J. E. (1973). Stimulation and retardation of limb regeneration by adenosine 3',5'-monophosphate and related compounds. *Oncology* **27**, 153-159.
- FORET, J. E. & BABICH, G. L. (1973). Effects of dibutyryl cyclic AMP and related compounds on newt limb regeneration blastema *in vitro*. I. ^3H -thymidine incorporation. *Oncology* **28**, 83-88.
- FRANQUINET, R., STENGEL, D. & HANOUNE, J. (1976). The adenylate cyclase system in a fresh water Planarian (*Polycelis tenuis* Iijima). *Comp. Biochem. Physiol.* **53**, 329-333.
- FRANQUINET, R., LE MOIGNE, A. & HANOUNE, J. (1978). The adenylate cyclase system of planaria *Polycelis tenuis*. Activation by serotonin and guanine nucleotides. *Biochim. biophys. Acta.* **538**, 88-97.
- FRANQUINET, R. & LE MOIGNE, A. (1979). Relation entre les variations du taux de sérotonine et d'AMP cyclique au cours de la régénération d'une Planaire (*Polycelis tenuis*). *Biologie Cellulaire* **34**, 71-76.
- JARAILLY, J., RALL, T. W. & SINGER, M. (1975). Assay of cyclic 3'-5'-monophosphate in the regenerating forelimb of the newt *Triturus*. *J. Morph.* **174**, 379-383.
- LE MOIGNE, A., MARTELLY, I. & FRANQUINET, R. (1976). Variations des synthèses d'arn et des nucléotides cycliques au cours de la régénération des Planaires. *Bull. Soc. zool. Fr.* **101** (suppl. no. 3), 29-34.
- LENICQUE, P. (1973). Morphogenetic action of 5-hydroxytryptamine and some analogous substances in the regeneration of the Planarian worm *Dugesia tigrina*. *Acta Zool.* **54**, 131-137.
- LENICQUE, P. M. (1976). Contrôle de la régénération de petits morceaux de Planaires *Dugesia tigrina* par les nucléotides cycliques AMP et GMP. *C. r. Séanc. hebdom. Acad. Sci., Paris* **283**, 1317-1319.
- LENICQUE, P. & JACOBSON, A. (1969). Action des substances modifiant la transmission nerveuse sur la régénération de morceaux isolés du corps de la Planaire *Dugesia tigrina* (race asexuée). *Thérapie* **24**, 1059-1070.

- LENDER, T. (1974). *La régénération animale*. Collection sup., 192 pp., Presses universitaires de France, Paris.
- LIVERSAGE, R. A., RATHBONE, M. P. & McLAUGHLIN, H. M. G. (1977). Changes in cyclic GMP levels during forelimb regeneration in adult (*Notophtalmus viridescens*). *J. exp. Zool.* **200**, 169–175.
- MACMANUS, J. P., BRACELAND, B. H., YODALE, T. & WHITFIELD, J. F. (1973). Adrenergic antagonists and a possible link between the increase in cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate and DNA synthesis during liver regeneration. *J. cell. Physiol.* **82**, 157–164.
- SICARD, R. E. (1975). Effects of hypophysectomy upon endogenous levels of cyclic AMP during forelimb regeneration of adult newts (*Notophtalmus viridescens*). *Wilhelm Roux Arch. EntwMech. Org.* **177**, 159–162.
- TABAN, C. H., SCHORDERET, H. & CATHIENI, M. (1977a). Differential sensitivity of newt limb regenerates to noradrenaline, as revealed by their production of cyclic AMP. *Experientia* **33**, 48.
- TABAN, C. H., CATHIENI, M. & SCHORDERET, M. (1977b). Possible role of catecholamines and cAMP in the regenerating forelimb of the newt. *Experientia* **33**, 832.
- THORPE, C. W., BOND, J. S. & COLLINS, J. M. (1974). Early events in lens regeneration: changes in cyclic AMP concentration during initiation of RNA and DNA synthesis. *Biochim. biophys. Acta* **340**, 413–418.
- WELSH, J. H. (1972). Catecholamines in the invertebrates. 4. Platelminthes (Flatworms). In *Catecholamines* (ed. H. Blaschko & F. Muschall), pp. 87–88. Berlin: Springer.

(Reçu le 21 Juillet 1978, révisé le 1 Janvier 1979)

