

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

COM(69) 350 - ANNEXE TECHNIQUE N° 19

Bruxelles, le 30 avril 1969

"ACTIVITÉS FUTURES D'EURATOM"

Annexe technique n° 19

III.5 BIOLOGIE - PROTECTION SANITAIRE (activités nucléaires)

V.1 NUISANCES

4.III ETUDES BIOLOGIQUES A LONG TERME LIÉES A LA PROTECTION DE L'HOMME ET DE SON MILIEU

III.5 BIOLOGIE & PROTECTION SANITAIRE (activités nucléaires)

V.1 NUISANCES

4/III ETUDES BIOLOGIQUES A LONG TERME LIEES A LA PROTECTION DE
L'HOMME ET DE SON MILIEU

I N D E X

	pages
<u>Proposition de Programme Biologie - Protection Sanitaire</u>	
Préambule	3
Partie A : Programme nucléaire	5
Partie B : Programme non-nucléaire	6
<u>Annexe I : Programme Nucléaire</u>	
I. Etude des risques liés aux rayonnements (Radioprotection)	8
(Note spéciale sur le Groupe de Biologie à Ispra)	14
II. Adaptations aux recherches agronomiques et médicales	17
III. Structure et Budget	25
<u>Annexe II : Programme non-nucléaire</u>	
Introduction	32
I. Domaine étudié par le Groupe PREST	36
A. Nuisances (y compris Pollution Marine)	37
II. Autres domaines proposés	48
A. Etudes biologiques à long terme liées à la protec- tion de l'homme et de son milieu	48
B. Instrumentation et informatique biomédicale	56
C. Physique de l'Etat vivant	59
D. Coopération sur le plan R. & D. entre Communauté et Pays Associés	62
E. Lutte intégrée contre les insectes nuisibles	66
F. Centres de Primatologie	71
G. Recherches sur les cellules cancéreuses	73
Annexe II a	

PROPOSITIONS DE PROGRAMME BIOLOGIE - PROTECTION SANITAIRE

Préambule

Les présentes propositions sont basées :

- 1) sur le programme passé et les besoins futurs de la recherche communautaire se rapportant à la radioprotection définis par un groupe ad hoc du CCRN ;
- 2) sur la certitude - de jour en jour plus pressante - que la pleine valorisation des coûteux outils de recherche et de développement nucléaires créés par les autorités publiques, communautaires et nationales, exige plus que jamais leur exploitation rapide et efficace en faveur de domaines biologiques, particulièrement médecine et agriculture, d'une importance sociale et économique plus grande que la production d'énergie ;
- 3) sur la décision du Conseil du 10 décembre 1968 d'examiner et de prendre position avant le 1er juillet 1969 sur les activités non-nucléaires vers lesquelles les centres de recherche d'Euratom pourraient être reconvertis.

Un difficile problème de temps est cependant posé par l'intention du Conseil et de la Commission d'opérer cette reconversion dans le sens des suggestions faites par le Groupe "Politique de la Recherche Scientifique et Technique". Ce groupe vient seulement d'entamer son action. Par conséquent les présentes propositions sont placées aussi bien dans le cadre des propositions qu'il a faites jusqu'ici au Conseil, que dans celui des

tendances et des principes qui s'y sont manifestés. La Commission ne s'est donc pas abstenue d'une tentative d'anticipation qui pourrait d'ailleurs être soumise au groupe PREST lui-même dans le but de recueillir ses commentaires.

Les propositions ont été préparées à la fois à la lumière des programmes antérieurs, mais aussi avec le support et l'aide actifs que la communauté scientifique d'Euratom et ses partenaires ont constitué pendant l'exécution de ces programmes. De plus, des éléments importants ont été fournis par une large enquête sur la recherche et le développement dans le domaine biologique à travers la communauté, réalisée par les services de la Commission dans le cadre de l'article 5 du traité d'Euratom.

Partie A : Programme Nucléaire

Les propositions de la Commission pour un programme pluriannuel nucléaire dans le domaine "Biologie - Protection Sanitaire" (décrites dans l'Annexe I) sont axées sur les deux objectifs suivants :

- a) l'étude des risques liés aux rayonnements (Radioprotection) ;
- b) le développement de techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche médicale et agronomique (Adaptations).

1. Le secteur Radioprotection est décrit dans la première partie de l'Annexe I. Il concrétise les orientations et les conclusions formulées par le groupe ad hoc "Biologie - Protection Sanitaire" du CERN au cours de ses réunions des 14 mai et 5 juin 1968.

Les détails concrets des propositions de la Commission sont en voie d'élaboration en collaboration avec des "groupes de programmation", qui continueront à travailler pendant la plus grande partie de l'année 1969.

2. Le programme "Adaptations" de la technologie nucléaire à la recherche agronomique et médicale a été poursuivi pendant le 2ème programme quinquennal d'Euratop sur une échelle limitée. Il est partiellement exécuté, en 1969, comme une action complémentaire groupant trois Etats-Membres. Des propositions sont présentées dans la deuxième partie de l'Annexe I. Elles demandent néanmoins une élaboration détaillée assez considérable, qui sera également faite par des groupes de programmation.

3. Les propositions globales concernant les budgets et les effectifs pour ces deux secteurs des programmes nucléaires figurent en troisième partie de l'Annexe I.

Partie B : Programme non-nucléaire

Le Conseil des Ministres de la Communauté a affirmé, au cours de sa réunion des 30-31 octobre 1967, la volonté unanime des Etats-Membres d'entreprendre sur une vaste échelle la réalisation d'une communauté technologique. Le 10 décembre 1968, le Conseil a par ailleurs affirmé son intention d'examiner les propositions d'actions non-nucléaires susceptibles d'être exécutées dans le Centre Commun de Recherches. C'est dans cette double optique, et en ayant à l'esprit les objectifs généraux du Traité de la Communauté Economique Européenne, que la Commission formule une série de propositions détaillées dans l'Annexe II.

Les relations multiples entre recherche biologique, bien-être des populations et activités économiques sont évidentes. C'est la raison pour laquelle les propositions de la Commission se situent aussi bien dans des domaines déjà retenus par le groupe PREST (Nuisances et Océanographie) que dans des secteurs à dominante "Biologie" où une coopération communautaire est opportune et qui se prêtent à l'application d'une technologie avancée. Pour certaines d'entr'elles (Etudes biologiques à long terme liées à la protection de l'homme et de son milieu, Industries pharmaceutiques, Instrumentation et informatique biomédicale, Physique de l'état vivant), la participation du C.C.R. à un programme communautaire est à envisager dès à présent. Pour d'autres (Lutte intégrée contre les insectes nuisibles, Coopération R. & D. entre Communauté et Pays Associés, Centres de Primatologie, Recherche anticancéreuse) la Commission se limite à émettre des suggestions dont les éventuelles implications (pour une participation effective du C.C.R.) ne pourront être dégagées nettement que moyennant une étude plus poussée qui devrait maintenant être entamée solidairement par la Commission et les Etats-Membres. De toute manière, il ne faut pas perdre de vue que, pour le programme "Biologie - Protection sanitaire", une importante action contractuelle a toujours été menée conjointement à l'action directe dans l'un des établissements du C.C.R.

L'existence même de ces deux types d'actions et les liaisons programmatiques étroites entr'elles créent "ipso facto" pour la formulation de propositions non-nucléaires, une base plus large que la seule action directe du CCR. C'est en effet l'éventail complet des compétences existant dans la totalité du programme "Biologie - Protection sanitaire" qui mérite d'être exploité dans le cadre de recherches qu'il conviendrait de mener en commun.

BIOLOGIE - PROTECTION SANITAIRE

PROGRAMME NUCLEAIRE

I. Etude des risques liés aux rayonnements (Radioprotection)

L'objectif "Radioprotection" comporte les voies d'approche suivantes :

- a) l'étude des mécanismes de contamination de l'homme et du milieu ambiant en vue de la fixation des niveaux de contamination et d'irradiation ;
- b) la promotion des connaissances des effets de l'irradiation sur l'homme et la matière vivante en distinguant les effets à court terme, à long terme et les effets héréditaires ;
- c) la mesure des contaminants radioactifs, des rayonnements ionisants, et l'estimation précoce de leurs conséquences biologiques.

Les thèmes de recherches qui composent le programme établi en fonction de ces voies d'approche, ont d'ores et déjà reçu l'accord de principe des délégations nationales lors des réunions du groupe ad hoc "Biologie - Protection Sanitaire" constitué par le C.C.R.N., puisqu'ils correspondent en fait aux différents secteurs qui ont été discutés et approuvés par ce groupe (*). Il convient de souligner que la collaboration entre le groupe "ad hoc" et les représentants de la Commission s'est

(*) cfr. document Conseil 12.253/XV/68-F. (Ann.I): Rapport du Groupe ad hoc "Biologie - Protection Sanitaire" au Comité Consultatif de la Recherche Nucléaire.

développée de telle manière qu'elle a permis de déterminer en commun le canevas des actions à entreprendre et d'établir les données de base sur lesquelles est bâti le programme pluriannuel de la Commission. Les cinq thèmes sur lesquels repose le programme établi d'un commun accord constituent un ensemble intégré et cohérent d'études et de recherches liées à la radioprotection.

Les cinq thèmes envisagés sont les suivants :

1. Contamination de l'homme et du milieu.
2. Effets héréditaires.
3. Effets à court terme.
4. Effets à long terme.
5. Mesures de rayonnements et dosimétrie.

Thème n° 1 : Contamination de l'homme et du milieu

L'objectif général est l'étude des contaminants radioactifs en considérant leur cheminement par toutes les étapes qui conduisent à l'homme ou leur passage à travers l'homme lui-même. C'est dans le cadre de ce thème que doit être étudié le mouvement des radioisotopes dans la mer, les eaux douces, les sols, les plantes et l'homme. Sous ce thème se rangent en outre l'épuration et la détermination des niveaux de contamination de la chaîne alimentaire et du milieu ambiant.

Il importe par ailleurs de combler les lacunes qui existent en ce qui concerne :

- 1) le maillon animal de cette chaîne (notamment les gros mammifères) ;
- 2) la pollution atmosphérique et ses retentissements sur la chaîne alimentaire ;
- 3) le comportement physico-chimique et biologique de certains radionucléides présents dans les effluents des installations nucléaires et susceptibles de contaminer les eaux de surface et la chaîne alimentaire ;
- 4) les facteurs de transfert et de concentration de la radioactivité à travers la chaîne alimentaire et intervenant dans l'établissement des niveaux de protection.

Il convient également d'étendre aux autres mers baignant la Communauté la collaboration avec les organismes nationaux travaillant sur le problème de la contamination radioactive qui est actuellement limitée à la Méditerranée. Il importe, enfin, d'étudier les interactions des produits toxiques utilisés dans l'industrie nucléaire avec d'autres substances chimiques se trouvant soit dans le corps humain, soit dans le milieu ambiant.

D'autre part, un lien suffisant doit être établi entre les recherches dans le domaine du traitement des déchets radioactifs et celles relatives au stockage des déchets, spécialement dans ses implications de protection sanitaire.

Thème n° 2 : Effets héréditaires

Les sujets suivants sont prévus dans ce secteur :

- 1) Etude de la structure génétique des populations humaines en vue de l'évaluation des risques d'irradiation ;
- 2) Etude des mutations génétiques chez l'homme, en accordant une attention particulière à l'étude des populations et des individus irradiés ;
- 3) Etude de la relation dose/mutations et de ses modifications en fonction des conditions pendant et après irradiation, y compris l'influence des radiations sur les caractères quantitatifs ;
- 4) Etude de l'origine des différences de radiosensibilité et des mécanismes de réparation ;
- 5) Etude des mécanismes génétiques les plus susceptibles de souffrir du fait des radiations (essentiellement la transcription et la transformation cancéreuse).

Thème n° 3 : Effets à court terme

Les sujets suivants sont proposés :

- 1) Etude du traitement en cas d'exposition grave aux rayonnements (surtout transplantation de moelle osseuse ainsi que les problèmes hématologiques et immunologiques associés) ;

- 2) Etude des indicateurs d'irradiation (surtout hématologiques, biochimiques, chromosomiques et neurologiques) ;
- 3) Etude des effets associés ;
- 4) Etude des radiolésions cutanées, des lésions oculaires et des effets sur la fertilité.

Compte tenu de la nécessité de disposer de singes exempts de germes pathogènes pour la recherche radiobiologique européenne, la Commission estime devoir jouer dans ce domaine un rôle stimulant. La réalisation d'un tel projet débordant toutefois largement les besoins de la recherche nucléaire, les Etats Membres ou d'autres organismes communautaires devraient assumer la plus grande partie de la charge financière de sa réalisation.

En outre, dans la mesure où certaines transplantations d'organe intéressent la radioprotection, la Commission devrait participer à la mise en oeuvre d'un traitement par ordinateur, centralisé à l'échelle européenne, des informations sur la compatibilité en vue des transplantations.

Thème n° 4 : Effets à long terme

Les sujets suivants sont proposés :

- 1) Etude épidémiologique des groupes humains irradiés (exemples : Thorotrast, Ra 224) ;
- 2) Etude de la relation dose/effet et de l'efficacité biologique relative de radiations de différentes "L.E.T." au point de vue notamment de la carcinogenèse ;
- 3) Effets de l'irradiation des embryons étudiés "in vivo" et "in vitro" ;
- 4) Etude de l'action des substances radiomimétiques et immunodépressives y compris celles pouvant apparaître lors de l'irradiation de denrées alimentaires.

Thème n° 5 : Mesures de rayonnement et dosimétrie

Ce secteur comprendra des recherches dans le domaine suivant :

1) Mesures de rayonnement et leur interprétation :

- Etude de la microdistribution dans le processus d'absorption et de transfert de l'énergie ainsi que des réactions physico-chimiques primaires et secondaires ;
- Etude de certains problèmes de dosimétrie tels que la dosimétrie des neutrons (spécialement des neutrons épithermiques).

2) Mesures individuelles et d'ambiance :

- Mise au point des dosimètres individuels (avec une attention particulière pour les méthodes ionographiques) ;
- Mesure précise des doses reçues en cas d'exposition à des champs de rayonnement mixte (neutrons et gamma) ; développement de dosimètres équivalents aux tissus ;
- Détermination de la dépendance énergétique et directionnelle des dosimètres neutroniques, et mise au point de méthodes simples de spectrométrie neutronique pour les applications en radioprotection ;
- Mise au point de mesures pratiques des doses élevées dans des champs de rayonnements mixtes de haute énergie, tels qu'on les rencontre autour d'un accélérateur ; développement de techniques de détermination des spectres d'énergie et mise au point de méthodes pratiques basées sur la dosimétrie chimique ou physique ;
- Mise au point de techniques de dosimétrie biologique.

Il est également estimé nécessaire que la Communauté dispose pour les recherches de protection sanitaire et de biologie envisagées dans le programme, des générateurs en vue de la production de neutrons mono-énergétiques avec énergie variable et de grande intensité.

Remarques générales

- a) L'étude des mécanismes d'action des radiations n'est pas considérée de manière indépendante et s'intègre aux recherches envisagées pour lesquelles elle constitue un support indispensable.

- b) Tel qu'il est proposé ci-dessus, ce programme a fait l'objet d'un accord unanime des représentants scientifiques de la Commission et des diverses délégations nationales réunies dans le groupe "ad hoc" du CCRN. La Commission tiendra compte, pour son exécution, de la recommandation formulée par le groupe ad hoc et qui demande de recourir à des actions d'envergure, mais en nombre limité, et dans lesquelles les apports respectifs des parties seraient raisonnablement équilibrés.

*

* * *

Formation

La formation interdisciplinaire de jeunes chercheurs en matière de radiobiologie et de biologie moléculaire constitue un appui essentiel au présent programme.

Cette action ressortit au chapitre 55 du budget.

Note spéciale sur le Groupe de Biologie à Ispra

Il est utile de préciser le rôle que joue le Groupe de Biologie, installé dans l'Etablissement d'Ispra, dans les programmes du secteur "Radioprotection" pour lequel il représente un point central d'articulation.

Les tâches principales de ce groupe seront le prolongement et l'extension de ce qu'elles sont pour le moment, c'est-à-dire :

- a) une large étude des dangers d'une contamination radioactive ou autre dans la région du Centre d'Ispra basée sur la connaissance des mécanismes de contamination de la chaîne alimentaire et des systèmes écologiques ;
- b) des études expérimentales sur les effets des produits toxiques utilisés notamment dans la technologie nucléaire du Centre ;
- c) des recherches sur des méthodes de mesures connues et nouvelles, biologiques ou autres et sur leur mise au point et leur adaptation aux nécessités du Centre.

Il ne fait pas de doute que la recherche sur la contamination du milieu ambiant pourra de moins en moins se servir des retombées radioactives comme traceurs et utilisera plus souvent les isotopes stables. Le travail du groupe de biologie dans ce domaine sera grandement facilité par la bonne collaboration établie avec le groupe d'analyse par activation du Service de Chimie Nucléaire du Centre. On accordera plus d'importance au cycle des éléments stables dans les écosystèmes aquatiques et terrestres, puisque la contamination radioactive suit nécessairement les mêmes voies. En plus de leur intérêt pour le site, des données de ce genre couplées à des mesures de flux d'énergie (éventuellement dans le cadre du Programme Biologique International) pourraient fournir des informations nouvelles sur les processus fondamentaux qui déterminent la structure et la fonction des systèmes écologiques, et d'application évidente aux problèmes des nuisances au sens large du terme. L'étude de l'effet des rayonnements sur les populations végétales et animales locales sera également développée.

La section d'écologie à Ispra pourrait également collaborer à l'étude de problèmes de pollution (radioactive ou autre) du milieu, qui se posent en d'autres endroits de la Communauté, comme elle le fait déjà avec l'expérimentation sur la radiocontamination directe des plantes cultivées et avec le projet "Eurosols" (*).

La recherche sur les produits potentiellement nocifs mettra l'accent sur leur toxicité, leur métabolisme (y compris les mécanismes de détoxification et les effets sur ces derniers d'une irradiation accidentelle) et leurs éventuels effets sur la radiosensibilité. Vu le caractère général des mécanismes de détoxification, ces études pourraient s'étendre aux effets sur l'homme de diverses nuisances (par ex. : polluants de l'air et de l'eau tels que hydrocarbures, pesticides).

Diverses recherches sur des composés chimiques potentiellement nocifs ou bénéfiques sont également exécutées à la demande du Service Médical de la Commission. Cette collaboration devrait être poursuivie et étendue.

La recherche et la mise au point de méthodes de dosimétrie biologique sont nettement reliées au métabolisme du noyau cellulaire et, en particulier, à celui des acides nucléiques. Il est donc estimé nécessaire de renforcer l'aspect biochimique des activités de la section de technologie cellulaire et d'étudier les modifications métaboliques et les problèmes fondamentaux complémentaires qui interviennent dans la mort ou la perte de la capacité de multiplication des cellules irradiées ainsi que dans les phénomènes de réparation des altérations dues à l'irradiation.

(*) L'étude des niveaux de contamination de la chaîne alimentaire (Association Euratom-CEA) implique la connaissance du comportement, dans les divers types de sols européens, des produits radioactifs et de l'effet de l'eau de pluie ou d'irrigation sur ce comportement. Le programme "Eurosols" vise à répondre à ces questions. Sept sols représentatifs sont échantillonnés dans l'ensemble de la communauté. Leurs caractéristiques physico-chimiques sont déterminées par l'Association Euratom-ITAL à Wageningen et ils font l'objet d'une expérimentation en vases de végétation et en lysimètres à Ispra.

On déterminera la dose de rayonnements absorbés par les tissus mous des os en utilisant les nouveaux compteurs "équivalents aux tissus" dans des conditions d'irradiation externe et interne.

Il est également proposé de compléter la gamme des instruments dont dispose le groupe de biologie à Ispra en y installant un accélérateur de particules à courant fort. Cet appareillage servira aux activités suivantes :

- a) en radiobiologie, l'étude des effets de l'irradiation par neutrons monoénergétiques, et par particules chargées ;
- b) en dosimétrie, la détermination de la microdistribution, au niveau cellulaire, subcellulaire et moléculaire, de l'énergie absorbée sous irradiation par neutrons monoénergétiques ;
- c) la production de radioisotopes d'intérêt particulier pour la recherche biomédicale mais non disponibles commercialement ;
- d) certaines applications de l'analyse par activation aux sciences de la vie.

Cette installation serait évidemment ouverte aux groupes de recherche qualifiés de la communauté, et représenterait un avantage unique en Europe (et pour le moment, même aux Etats-Unis).

II. Le développement des techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche agronomique et médicale (Adaptations)

Introduction

Les techniques nucléaires ont fait plus qu'aucune autre pour le progrès des sciences biologiques, surtout en rendant possible l'identification de molécules distinctes. L'importance de cette contribution ne cesse d'augmenter aussi bien dans les sciences de base qu'en agriculture et en médecine. De plus, les centres nucléaires, avec leur concentration massive de techniques diverses constituent un milieu particulièrement favorable au développement de méthodes modernes de recherche biologique qui ont un caractère de plus en plus technologique : elles constituent un excellent moyen de valoriser, tant sur le plan humain que sur le plan économique, le coûteux outil nucléaire.

Cette valorisation devra donc être encouragée et les départements de biologie de ces centres devront y jouer un rôle clé. La Commission a d'ailleurs toujours recherché l'association avec ces départements dans un but de développement et de coordination.

L'esprit et la lettre du traité instituant les communautés appellent de la part de la Commission au moins autant d'attention pour les utilisations positives de l'énergie nucléaire que pour les objectifs plutôt négatifs examinés jusqu'ici. Ces considérations sont renforcées par l'importance économique et sociale de la médecine et de l'agriculture. Elles prennent un relief particulier dans la perspective de l'intérêt que la Communauté porte aux pays en voie de développement.

D'ailleurs, nous avons déjà noté que ce bénéfice est réciproque : si l'énergie nucléaire est utile à l'homme aussi bien pour l'aider à résoudre les problèmes de la vie que pour mettre de l'énergie à sa disposition, il n'est pas moins vrai que la technologie biologique moderne, de son côté, est susceptible de

contribuer directement à la solution des problèmes radiobiologiques les plus pratiques de la Communauté.

Dans le cadre de ces considérations qui s'appliquent à la communauté entière, la Commission est consciente du fait que la plupart du travail doit être fondé sur les principes suivants :

- collaboration interdépartementale entre biologistes et autres scientifiques dans les centres nucléaires ;
- collaboration entre laboratoires de biologie et centres nucléaires et technologiques.

Il est toutefois nécessaire de définir l'ampleur de l'action que la Commission propose de mener dans le domaine des "adaptations". Il est évident que les techniques nucléaires imprègnent maintenant la totalité des activités de recherches de nature biologique, agronomique ou médicale. Il est hors de question que le programme de la Commission se disperse dans les multiples aspects que revêt cette interpénétration, ni qu'il participe aux phases ultimes des applications proprement dites qui sont du ressort des autorités médicales et agricoles. Ce programme se limite donc à assurer une exploitation rapide et efficace des techniques nucléaires au profit de quelques sujets choisis en fonction de leur intérêt actuel et de leur importance sociale et économique. De plus, l'action communautaire ne doit pas se cristalliser sur ces sujets d'une manière permanente. Elle doit par contre se situer dans la frange sans cesse mouvante de l'adaptation de techniques nouvelles à des domaines nouveaux : c'est de cette manière qu'elle doit assurer la permanence et la continuité de son action en faveur des applications des techniques nucléaires.

En ce qui concerne l'appui des techniques nucléaires aux sciences de la vie, deux aspects sont à considérer :

1. le développement de techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche agronomique ;
2. le développement de techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche médicale.

Ces points seront examinés séparément.

1. Développement de techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche agronomique.

Dans ce secteur, au cours du 2ème programme quinquennal, l'effort de la Commission a été concentré sur une association unique complétée par une série de sous-contrats. Son programme était axé sur les modifications induites dans les végétaux par les rayonnements ionisants, la conservation des produits alimentaires par irradiation, et la mise au point de techniques et d'instruments pour l'étude de phénomènes physiques et chimiques dans les sols et les plantes, tels que l'absorption, la translocation et l'accumulation d'éléments minéraux, radioactifs ou autres. Dans ces trois domaines, l'association s'est avant tout efforcée de construire une base solide à l'intention de la recherche plus directement appliquée.

Au cours de la prochaine période pluriannuelle, le contenu du programme mené jusqu'à présent devra être réorienté en fonction des résultats acquis et des tendances qui se dégagent de l'état général des problèmes posés à la recherche agronomique. Il est dès lors évident que la structure contractuelle de ce programme pourra également être réadaptée aux circonstances nouvelles, en fonction des choix programmatiques qui seront faits. L'analyse qui suit ne préjuge donc pas de cet aspect organisationnel : elle se borne à décrire les thèmes de recherches qui pourraient faire l'objet d'actions communautaires dont la définition précise devra être faite en collaboration avec des groupes d'experts, qui pourraient comprendre les représentants des unités de radioagronomie des centres nucléaires nationaux.

- L'amélioration d'un végétal d'intérêt agricole est une oeuvre de longue haleine, conditionnée par la durée et la fréquence du cycle végétatif, et les nombreux essais comparatifs en champs, seuls capables de donner une idée réelle de la valeur d'une nouvelle variété. Ces travaux d'amélioration et de sélection, même s'ils utilisent du matériel végétal présentant des caractères radioinduits, sont exécutés par des organismes agronomiques internationaux. L'intervention de la Communauté devrait, quant à elle, et dans le cadre de son programme nucléaire, porter sur l'exploration de voies nouvelles plus efficaces et la mise au point de nouvelles méthodes, telles que la création des conditions nécessaires à la manifestation du phénomène d'hétérosis, l'élimination des barrières aux croisements interspécifiques ou à l'autocompatibilité, la manipulation radiogénétique de cellules végétales capables de reconstituer des plantes entières, et l'adaptation d'organismes mono- ou pluricellulaires à des substrats nouveaux ou peu coûteux en vue de la production économique d'acides aminés et de protéines alimentaires.

- Il a déjà été relevé plus haut que le maillon "animal" de la chaîne alimentaire terrestre était, jusqu'à présent, absent du programme Radiprotection de la Commission, et il a été proposé de combler cette lacune. Dans le domaine de la recherche agronomique également, les programmes ont été limités au secteur végétal. Or, l'adaptation de techniques nucléaires aux problèmes de la recherche zootechnique, importante et coûteuse, mérite elle aussi une plus grande attention communautaire. Il suffit de mentionner d'une part des champs d'application aussi importants que l'amélioration génétique du bétail, la physiologie de la nutrition, et d'autre part, la sous-production animale qui sévit dans la communauté, pour justifier une proposition d'intervention communautaire dans ce secteur de recherche coûteux, mais rentable, et qui aura à longue échéance un rôle déterminant pour l'avenir de toute politique agricole communautaire.

- La conservation des produits alimentaires par irradiation est une technique déjà appliquée au stade commercial aux Etats-Unis, au Canada et en Union Soviétique. Il n'en est pas encore de même en Europe, où il a été nécessaire de créer progressivement les conditions

favorables à un passage au stade pilote : c'est essentiellement à cette tâche que s'est attaché jusqu'à présent le programme communautaire. La plupart des problèmes technologiques posés par la conservation des produits alimentaires par irradiation peuvent maintenant être considérés soit comme résolus, soit comme suffisamment étudiés par les organismes d'échelle nationale à l'intérieur et à l'extérieur de la communauté. C'est pourquoi la Commission propose de réduire son action au maintien, dans le cadre actuel, d'une compétence technique limitée, capable de répondre à des problèmes spécifiques qui pourraient être posés par toute installation-pilote qui serait créée dans la communauté, à l'instar de celle récemment mise en service aux Pays-Bas.

Deux aspects du problème "Conservation par irradiation" méritent cependant une attention particulière. Le premier est celui de l'innocuité et de la comestibilité des produits alimentaires traités. Il est considéré comme déterminant par les autorités nationales de la Santé publique, habilitées à délivrer ou à refuser les autorisations d'application de la méthode. Or, si de très nombreux travaux sur la comestibilité ont été effectués partout dans le monde, il reste à savoir s'il ne convient pas de les compléter en Europe, pour des problèmes spécifiquement européens, et afin de créer dans ce domaine la base d'une politique communautaire harmonieuse. La Commission se propose de procéder à l'évaluation des problèmes restés ouverts et, éventuellement, de les aborder avec des moyens communautaires, sous l'angle des recommandations faites conjointement par l'OMS, la FAO et l'AIEA. Il s'agit d'un type d'action pour laquelle l'approche communautaire est la plus réaliste et la plus économique, ne serait-ce qu'en raison du coût élevé des indispensables essais sur animaux et du nombre très réduit des installations où il est possible de les exécuter. Le second aspect à considérer est celui de la mise au point, pour les produits alimentaires, de méthodes d'identification de l'irradiation dans un but de contrôle sanitaire. Ce sujet a été abordé au cours du 2ème programme quinquennal, et devrait pouvoir être clôturé dans un laps de temps limité.

- La lutte contre les insectes nuisibles tend à s'orienter actuellement vers des opérations menées à l'échelle de régions géographiquement

et écologiquement homogènes dans lesquelles l'insecte à détruire est soumis à un ensemble d'attaques multiples et de nature diverse, en pratiquant un "contrôle intégré" qui cherche à être à la fois efficace, économique, et le moins dommageable possible pour l'environnement et pour l'homme. D'autre part, il est maintenant reconnu que l'emploi répété d'insecticides pose des problèmes sérieux : résidus répandus dans la biosphère, accroissement de la résistance des insectes, action non spécifique atteignant indistinctement les espèces nuisibles et utiles. On sait également que des méthodes nucléaires telles que la stérilisation des mâles par irradiation, sont susceptibles d'être appliquées avec succès à plusieurs espèces d'insectes nuisibles, et qu'elles permettent d'éviter, tout en restant économiques, la plupart des inconvénients des insecticides. Une certaine expérience de ces méthodes a été acquise par la Commission grâce à une action très limitée, mais dont les résultats ont été encourageants. L'ubiquité des problèmes qui débordent naturellement les frontières nationales, l'intérêt de la limitation du recours aux insecticides, l'utilité des méthodes nucléaires, et l'expérience acquise constituent un faisceau de raisons convergentes qui conduisent la Commission à proposer, suivant l'avis des experts qui ont été consultés, un groupe homogène d'actions complémentaires entre elles. Elles devraient essentiellement porter sur l'étude des bases radiobiologiques et radiogénétiques communes à tout programme de lutte par irradiation des mâles, sur l'exécution de programmes-pilotes réalisés dans tous les pays de la communauté sur quelques espèces d'insectes d'intérêt général ou quasi-général, et sur l'organisation de cours périodiques de formation et de recyclage de chercheurs radioentomologistes. Un tel programme constituerait une base de départ solide capable d'appuyer efficacement toute action que les autorités nationales décideraient de mener à propos de problèmes locaux.

2. Développement des techniques nucléaires en vue de leur application à la recherche médicale.

La médecine, comme l'agriculture, a une importance économique et sociale plus grande que la production d'énergie électrique. A

côté de la contribution non négligeable de la médecine au fonctionnement rationnel de l'outil nucléaire, la Commission a toujours reconnu l'importance du développement de nouvelles utilisations médicales de la technologie nucléaire.

Au cours du deuxième programme quinquennal, son intervention dans ce domaine était limitée à une seule association intégrant les efforts de deux universités appartenant à deux pays différents de la communauté. Parmi les résultats de cette association, citons l'implantation d'un centre de médecine nucléaire dans une de ces deux Facultés de Médecine, l'intégration étroite de deux programmes de recherche complémentaires, des progrès considérables dans la technique du "scanning" du corps humain, et dans l'étude des conditions de validité de l'emploi des protéines marquées.

Un des problèmes les plus importants qui se posent devant l'utilisation croissante des traceurs radioactifs en médecine est celui de savoir dans quelle mesure le marquage d'une molécule biologique modifie son comportement dans l'organisme. On sait en effet que, pour des raisons pratiques (difficultés de synthèse, de détection, etc...) on est souvent amené au cours des explorations cliniques à utiliser des molécules présentant par rapport aux molécules naturelles non seulement des différences isotopiques mais également des différences chimiques légères.

Pour répondre à cette question, il faut tout d'abord disposer d'une technique permettant le marquage rigoureusement contrôlé. Il faut ensuite une méthode qui permette de mesurer la marge de tolérance de l'organisme. L'une et l'autre ont été développées par un de nos associés. Elles ont permis de montrer que cette marge de tolérance est extrêmement étroite et d'en déterminer avec précision les limites.

Cependant, vu l'importance de cette activité au point de vue du bien-être des populations, la Commission a toujours estimé que l'ampleur de son effort en médecine nucléaire était manifestement insuffisante. Par ailleurs, le succès de l'expérience-pilote effectuée au cours du deuxième programme justifie à lui seul l'extension de cette action. Des contacts divers ont montré qu'il existait dans la communauté un plus grand nombre d'instituts de recherches médicales et de centres nucléaires susceptibles de participer à l'activité coordonnée dans ce domaine, à la fois

pour l'enseignement (selon un schéma analogue à celui de la convention pour la formation de jeunes chercheurs) et pour la recherche. La Commission propose par conséquent d'étendre ce programme en recourant à une participation accrue d'associés nouveaux, augmentant ainsi les possibilités de contacts et l'équilibre de la participation communautaire.

Afin de dissiper tout malentendu à propos de cette action, notons que son but n'est nullement d'intervenir dans l'application routinière des radioisotopes en médecine, mais au contraire d'étendre, par des travaux de recherche originaux, cette application à des objectifs nouveaux.

Enfin la Commission propose un projet dont le besoin se fait sentir aussi bien en biologie qu'en médecine et qu'en agriculture. Il s'agit de la création d'un centre de technologie cellulaire. Au cours d'un grand nombre de travaux de recherche il devient de plus en plus souvent nécessaire de disposer de cultures cellulaires sélectionnées. Par exemple, il existe ou il existera toute une série de molécules extrêmement actives dont la synthèse ne peut être réalisée que par des organismes vivants ou plus simplement par des cellules vivantes. La culture et la préparation des cellules est une méthode très particulière faisant appel à des techniques diverses relevant aussi bien de l'optique, de la mécanique, que de l'électronique ou de l'hydrodynamique, etc... Or, il se fait que d'une manière générale les centres nucléaires sont spécialement bien outillés dans certaines de ces techniques. Il apparaît donc qu'une manière particulièrement efficace d'augmenter le soutien mutuel des sciences nucléaires et des sciences biologiques consisterait à entreprendre un effort coordonné en vue du développement de la technologie et de la manipulation des cellules vivantes. La Commission propose de centrer cet effort sur une association avec un ou deux départements de biologie localisés dans des centres nucléaires nationaux tout en y faisant participer d'autres centres et un certain nombre de partenaires actuels de la Commission.

III. STRUCTURE ET BUDGET

STRUCTURE

La Commission propose d'exécuter le programme schématisé dans cette Annexe essentiellement par associations.

Certaines actions pour lesquelles la coopération de plusieurs laboratoires est souhaitable (*) feront l'objet d'efforts coordonnés dans lesquels les partenaires de la Commission pourraient agir comme un groupement unique tant au point de vue du programme que de la répartition des crédits.

Le groupe de biologie d'Ispra sera maintenu et renforcé de manière à en faire une unité indépendante capable d'apporter une contribution significative à l'effort général (environ 22 chercheurs) sans toutefois modifier, dans les grandes lignes, ses objectifs actuels.

(*) La Commission exécute la plus grande partie de son programme avec le concours d'instituts existants. Or, les possibilités et les capacités de ces instituts ne se superposent pas toujours exactement avec les différents points du programme. C'est pour cette raison qu'une association couvre souvent plus d'une partie du programme et, inversement, qu'une partie du programme doit souvent faire appel au talent de plusieurs associations.

On ne recourra pratiquement plus aux petits contrats de recherche si ce n'est en les limitant à du travail exploratoire, ou au support individuel de chercheurs.

En principe, les contrats comprendront une participation équilibrée de la Commission et de ses partenaires, tant en ce qui concerne le personnel que le budget.

Sur cette base, la répartition approximative des crédits est la suivante :

Associations et groupes d'actions	79 %
Groupe de biologie à Ispra	13 %
Gros appareillage (y compris fonctionnement)	5 %
Siège (personnel)	<u>3 %</u>

DOTATIONS

Personnel

Il y a lieu de noter que la Commission a toujours été très loin d'honorer ses engagements envers ses associés au point de vue de la participation de son propre personnel au travail des équipes mixtes. Elle devrait pouvoir, à l'avenir, participer d'une manière significative et équilibrée aux groupes de recherches d'au moins une partie des associations. Quant au groupe d'Ispra, il devrait être stabilisé à + 22 chercheurs et leur personnel technique et d'appui.

Le personnel des programmes Biologie - Protection sanitaire (Radioprotection et Adaptations) était prévu au 31.12.1969 à 82 unités (auxquelles on a ajouté l'équivalent de 20 agents de l'infrastructure du Centre d'Ispra). Il devrait être porté à 102 unités à la fin de la prochaine période pluriannuelle (auxquelles s'ajoutent les 20 unités "infrastructure d'Ispra"), dont 68 pour les actions directes (Ispra et Siège) et 34 pour les contrats.

Crédits

A. Données de base

La base des estimations budgétaires est le montant moyen par association, au Titre V, des budgets 1967, année la plus représentative du 2ème programme quinquennal. Ce montant est de 159.540 U.C., soit 798.000 pour 5 années (les détails de l'estimation figurent au tableau 1, page 31).

a) Pour les associations déjà en cours pendant le 2ème programme, ce chiffre a été affecté :

- d'un coefficient destiné à tenir compte de l'augmentation des salaires et du coût de la recherche en général.

A raison de 6 % d'augmentation par an, le coefficient moyen, pour les 5 années, est de 1,19 (dans ce calcul il n'est pas tenu compte des accroissements du coût de la recherche en 1968 et 1969).

- d'un coefficient moyen de 1,15 destiné à tenir compte d'un développement raisonnable du programme (l'accroissement étant estimé à 30 % à la fin du 3ème programme) et de la reprise de certains anciens contrats de participation sous forme de sous-contrats.

Le coût moyen, au Titre V, d'une association ancienne poursuivie pendant les 5 prochaines années, est dès lors :

$$159.540 \text{ U.C.} \times 5 \times 1,19 \times 1,15 = 1.092.000 \text{ U.C.}$$

b) Pour les nouvelles associations et groupes d'actions, le point de départ est le même montant moyen des budgets des associations en 1967, affecté

- d'un coefficient moyen de 1,19 pour augmentation des salaires et du coût de la recherche,

- d'un coefficient moyen de 1,10 pour imprévus (N.B. : le budget des associations du 2ème programme ne comportait aucune réserve pour imprévus),
- d'une déduction de 30 % du chiffre obtenu, en vue de tenir compte de l'étalement dans le temps des périodes de démarrage.

Le coût au Titre V d'une nouvelle association est :

$$(159.540 \text{ U.C.} \times 5 \times 1,19 \times 1,10) - 30 \% = 731.000 \text{ U.C.}$$

Il faut noter que, pour les nouvelles associations, il n'y a ni coefficient pour développement puisque ces actions démarrent avec un programme établi jusqu'à la fin de la période quinquennale, ni coefficient pour sous-contrats car ces actions ne pourront absorber des contrats déjà en cours.

- c) Pour l'Association Euratom-ITAL (partie radiocontamination, dosimétrie et instrumentation) : le point de départ est le montant de la participation Euratom au budget de l'année 1967, ramenée à 50 % du total (915.746 U.C.). L'analyse du budget montre que la partie retenue du programme représente 31,2 % du total. La valeur obtenue en appliquant ce coefficient à la participation EUR, et en retranchant de cette somme le coût du personnel EUR engagé dans le programme retenu, s'élève à 232.262 U.C. par an.

Traitée comme les associations anciennes, la partie retenue de l'Association Euratom-ITAL demandera pour 5 années :

$$232.262 \text{ U.C.} \times 5 \times 1,19 \times 1,15 = 1.590.000 \text{ U.C.}$$

B. Estimations budgétaires

a) Groupe de biologie à Ispra

- L'effectif moyen, au cours de la prochaine période pluriannuelle, sera de 43 agents, auxquels s'ajoute l'équivalent de 20 hommes/année représentant l'infrastructure du Centre, soit au total 63 hommes/an.

Par rapport à l'effectif pour 1969 (29 agents), l'accroissement portera surtout sur les catégories B et C.

- Le coût par agent pour l'année médiane 1972 est basé sur le coût 1969, augmenté de 5 % par an. Ce chiffre est de 15.950 U.C., y compris 3.175 U.C. pour le fonctionnement scientifique et 500 U.C. pour l'achat de matériel (Titre III).

Le coût du groupe de biologie à Ispra, pour 5 années, est donc évalué à

$$15.950 \text{ U.C.} \times 5 \times 63 \text{ hommes/an} = 5,0 \text{ MUC.}$$

- Le coût de l'accélérateur est estimé à 2,0 MUC au Titre III (appareil, installations et matériel accessoire, fonctionnement pendant 5 années).

b) Siège et Contrats

Personnel (Titres I et II)

- Le coût moyen par agent sur base de l'année 1969 augmentée de 5 %/an, est estimé à 13.335 U.C.

Pour le Siège, l'effectif d'environ 15 agents coûtera approximativement :

$$13.335 \text{ U.C.} \times 5 \times 15 \text{ hommes/an} = 1,0 \text{ MUC.}$$

Pour les contrats, à raison de 34 hommes/année :

$$13.335 \text{ U.C.} \times 5 \times 34 = 2,3 \text{ MUC.}$$

Contrats (Titre V)

Programme "Radioprotection"

- Associations et Groupes d'actions :	20,110 MUC
(13 associations à 1,092 MUC	
et 8,1 associations à 0,731 MUC)	
- ITAL (Radioprotection)	1,590 MUC
	<hr/>
	21,700 MUC

Programme "Adaptations"

La Commission estime les besoins annuels minima à 0,9 MUC pour le domaine agronomique (effets des rayonnements sur les végétaux, conservation des produits alimentaires, radioentomologie, radiogénétique cellulaire) et à 0,3 MUC pour la médecine nucléaire.

Des discussions programmatiques préliminaires ont montré que ces chiffres, en particulier pour l'adaptation à la recherche agronomique, représentent le strict minimum indispensable à la conduite d'actions cohérentes.

Le coût (Titre V) pour 5 années serait donc :

$$(0,9 + 0,3) \times 5 = 6 \text{ MUC.}$$

Récapitulation

- Groupe de Biologie à Ispra, Titres I, II, III :	7,0 MUC
- Personnel Siège et Contrats, Titres I et II :	3,3
- Contrats Radioprotection, Titre V :	21,7
- Contrats Adaptations, Titre V :	6,0
	<hr/>
	38,0 MUC

Tableau 1

Participation EURATOM aux budgets des Associations en 1967

Titre V (sauf ITAL)

1. Université Libre de Bruxelles (Prof. Brachet)	240.248 U.C.
2. Institut Biophysique Naples	180.000 U.C.
3. U.L.B. - Université de Pise	136.975 U.C.
4. C.E.A. - Toxicologie	147.423 U.C.
5. Université Fribourg - München	370.626 U.C.
6. C.E.A. - Chaîne Alimentaire	228.865 U.C.
7. T.N.O. - Prof. Van Bekkum	39.225 U.C.
8. C.N.E.N. - Contamination marine	111.870 U.C.
9. Gesellschaft für Strahlenforschung (Prof. Hug)	75.188 U.C.
10. Université de Leiden	115.229 U.C.
11. C.N.E.N. - Immunogénétique	109.271 U.C.

	1.754.920 U.C.
	=====

Moyenne annuelle pour une association : $1.754.920 : 11 = 159.540$ U.C.

PROGRAMME NON-NUCLEAIRE

Propositions pour des actions communautaires dans le domaine
"Biologie - Médecine - Agronomie"

Introduction

Pour formuler un plan d'actions communautaires dans le domaine "Biologie - Médecine - Agronomie", la Commission s'est placée dans une double perspective : d'une part, le désir des Etats-Membres de repenser le problème d'Euratom, notamment dans l'optique "reconversion" de l'outil existant; d'autre part, la volonté exprimée au niveau politique le plus élevé de créer une communauté technologique à la mesure des forces et des ambitions de l'Europe.

Ce faisant, elle estime que ses propositions se situent dans le cadre des objectifs du Traité de la C.E.E. pour lesquels les "pouvoirs d'action requis" restent à créer.

La Commission, en fait, a appuyé ses propositions sur certains développements récents et sur des expressions d'intérêt qui peuvent être schématisés comme suit :

1. Une Europe technologiquement avancée mais très peuplée doit accorder de plus en plus d'importance à la santé des individus, à l'environnement, à sa protection et à son amélioration. Il n'est dès lors pas surprenant que le Conseil, dans sa décision du 31 octobre 1967 ait cité les nuisances parmi les premiers sujets à être examinés par le Groupe PREST. La radioactivité n'est que l'une des nuisances qu'il y a lieu d'étudier de manière intensive et il est normal et inévitable que la même communauté

scientifique et la même méthodologie soient bien adaptées à étudier d'autres agents chimiques de pollution. En particulier, les tests biologiques, les critères et les interprétations présentent de nombreuses similitudes avec tout ce qui a été étudié dans le cadre de la radioactivité. Par contre, les problèmes de mesures des niveaux ambiants sont particuliers à chaque contaminant. L'équipement technologique existant des centres nucléaires s'y prête fort bien, comme l'a montré le travail d'analyse des pesticides déjà exécuté à Ispra.

Il n'est donc pas surprenant qu'une grande partie des propositions qui suivent se rapportent au problème des nuisances dans son sens large.

2. Au cours des dix dernières années, un élément important pour le progrès des sciences de la vie est apparu avec une grande netteté : c'est l'étroitesse des liens qui unissent la biologie, la physique, la chimie et les mathématiques, c'est-à-dire, toutes les composantes de la technologie la plus avancée. La biologie moderne a montré que, vue à l'échelle moléculaire, la matière vivante se prête à une approche scientifique très voisine de celle appliquée à l'étude de la matière inerte. De plus en plus, biologistes, physiciens et chimistes utilisent non seulement le même langage mais aussi les mêmes appareils. La diffraction de rayons X, la résonance nucléaire ou électronique, la spectrométrie infrarouge, la spectrographie de masse, la chromatographie en phase gazeuse etc... font maintenant partie de l'arsenal du biologiste aussi bien que de celui de ses collègues physiciens. Or, la plupart de ces disciplines et de ces instruments coexistent effectivement dans les centres nucléaires. Mais la coopération entre chercheurs de formations différentes ne se traduit pas nécessairement par des progrès exploitables par la société. Peu d'efforts ont en effet été accomplis pour optimiser l'exploitation des bénéfices découlant de la recherche moderne interdisciplinaire au profit de la santé

publique, de l'industrie et du commerce. Là aussi, la Commission estime qu'il importe d'attacher la plus haute importance aux conséquences des progrès réalisés et à leur promotion. Les centres nucléaires (y compris ceux de la Commission), dans lesquels les sciences biologiques ne sont pas nouvelles-venues et qui réunissent un faisceau de technologies avancées, peuvent utilement être "repensés" dans cette voie.

3. A l'aube d'une période de réadaptation et de restructuration de l'agriculture, il ne fait guère de doute qu'une réorientation de la recherche agricole s'impose. L'expérience développée dans le cadre du programme précédent de la Commission devrait y contribuer autant que possible.

Bien qu'une structure communautaire comparable n'existe malheureusement pas dans le domaine médical, celui-ci n'en représente pas moins une industrie importante et se trouve au seuil d'une nouvelle technologie qui demande une recherche et une instrumentation complexes pour lesquelles il fournit un large marché en pleine expansion. C'est la totalité de la technologie avancée qui peut contribuer à ce développement. La communauté peut et doit donc promouvoir cette structure et ce marché.

4. Les préoccupations politiques et économiques au sujet des pays en voie de développement iront probablement en augmentant. Leurs besoins actuels les plus urgents se situent essentiellement dans le domaine des applications des sciences biologiques. La recherche dans ce sens, exécutée en Europe, mais étroitement articulée avec le travail qui ne peut être fait que sur place, continuera à être nécessaire et devrait être acceptée comme une obligation commune par les Six.

*

*

*

Ces considérations sont à la base des propositions qui, soit se situent dans des domaines déjà retenus par le groupe PREST, soit pourraient figurer parmi les domaines dans lesquels une coopération communautaire devrait également être envisagée dans une phase future. Les contributions directes que les Centres de la communauté peuvent faire ont été relevées dans toute la mesure du possible, mais doivent encore être détaillées. Dans certains domaines (instrumentation biomédicale, recherches pharmaceutiques), des entreprises industrielles doivent être invitées à participer aux discussions avant qu'une définition programmatique ne puisse être formulée en détail.

Dans chaque cas, les propositions se rattachent à des actions déjà entamées et en constituent des prolongements naturels.

I. DOMAINE ETUDIE PAR LE GROUPE "POLITIQUE DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE"

A. NUISANCES

Le groupe spécialisé "Nuisances", dans son rapport du 19 mars 1969 (5259/1/XII/69-F), a décrit le problème général des nuisances tel qu'il se pose sur le plan sanitaire, économique et politique. Conformément à son mandat qui, pour l'instant, limite le choix à certains des multiples aspects du problème, il a formulé une série de propositions précises d'études sur la pollution de l'eau, de l'air, et sur les nuisances acoustiques. Il est prévu que cette série initiale de sujets d'étude sera suivie d'autres propositions à formuler par le groupe. De même, le groupe spécialisé "Océanographie" a retenu les pollutions marines parmi les sujets dont il prépare l'étude.

Se basant sur les sujets déjà choisis, ainsi que sur les problèmes plus vastes évoqués par le groupe "Nuisances" et "Océanographie", la Commission a élaboré des propositions concrètes qui représentent un programme d'ensemble (voir document ci-après). Elle considère ce programme comme l'indispensable élément d'action directe représentant une fraction, évaluée au maximum à 30 - 40 % d'un programme communautaire "Nuisances", dont la partie la plus grande serait exécutée par des organismes nationaux.

Largement inspirées de leur rôle actuel dans le domaine de la contamination radioactive et de ses effets, les activités "Biologie - Protection Sanitaire" ne sont pas décrites isolément, mais apparaissent clairement dans plusieurs des activités proposées, en particulier dans l'évaluation globale de la qualité de l'eau et de l'air, dans l'étude de la dispersion et des effets des polluants dans la biosphère, et dans la détermination expérimentale des niveaux nocifs pour l'homme. Un simple souci d'efficacité commande de tirer un profit maximum de l'outil créé pour l'étude de la contamination radioactive en l'utilisant pour résoudre des problèmes fort semblables posés par d'autres polluants.

Le programme multidisciplinaire proposé occuperait un effectif moyen de 103 personnes, dont + 50 devraient renforcer les effectifs actuels du Service de Biologie.

NUISANCES

1. But et description de l'activité. Moyens de réalisation.

Les activités proposées ont comme point de départ l'analyse des différents systèmes dans lesquels l'activité humaine prend place, afin d'étudier globalement le problème des nuisances. Ainsi il faut considérer tour à tour les sources de nuisances, leur transfert dans les milieux, leurs effets et les contre-mesures à prendre. Des modèles seront développés à l'aide des ordinateurs. Ils permettront d'identifier les problèmes les plus importants et d'optimiser ainsi les mesures à prendre.

Le degré de contamination de l'environnement par les substances nuisibles sera déterminé au moyen des méthodes modernes d'analyse chimique, physique et biologique. La dispersion dans la biosphère sera étudiée. Une partie de ce programme portera sur les pollutions des eaux côtières : la pollution croissante des mers constitue une menace grave à l'exploitation actuelle et future des ressources qu'elles offrent. Les études des effets sur les être vivants et sur les biens permettront d'établir des concentrations maximales admissibles. Ces valeurs-guides, une fois établies, détermineront les mesures à prendre pour la lutte contre les produits nuisibles.

Quelques sujets de recherche sont proposés en fonction de leur importance communautaire et des compétences existant au C.C.R. Ils constituent un programme multidisciplinaire qui pourrait occuper un effectif de 103 personnes.

Les activités proposées sont :

A. Analyse des systèmes

Afin d'optimiser l'utilisation des ressources limitées en eau, il est nécessaire de développer un modèle sur un territoire (théorique ou existant) en prenant comme paramètres :

- la quantité et la qualité de l'eau à la source, - la pollution provoquée par les utilisateurs, - la purification partielle optimisée (utilisation successive de l'eau en "cascade intégrée") en vue de réutiliser l'eau d'une façon maximale et économique, la purification finale, - les effets des polluants au moment du rejet dans un cours d'eau (y compris la chaleur, pollution thermique), - les exigences des utilisateurs en aval, - l'autoépuration naturelle du cours d'eau considéré et les facteurs qui l'influencent

Une analyse comparable pour "l'air" sera effectuée. La dispersion des polluants est fonction de plusieurs paramètres tels que le vent, la pluie ... Dans ce cas, des modèles de calculs peuvent être développés en tenant compte de ces paramètres et en se basant sur des modèles déjà développés dans le domaine de l'énergie nucléaire. Les modèles peuvent être utilisés pour l'évaluation statistique et prévisionnelle des niveaux de pollution atmosphérique.

Comme support expérimental de ces modèles, il est proposé pour :

- La pollution thermique : des mesures statistiquement valables des paramètres qui influencent le refroidissement naturel d'un cours d'eau et l'étude des effets de la chaleur sur le milieu hydrique.
- Modèle "air" : développement du modèle par une description de la diffusion à partir d'une source "point" ; traitement numérique pour obtenir une intégration pour différentes distributions des sources. Vérification expérimentale du modèle physique.

B. Laboratoire mobile et méthodes de détection en général

Il est proposé d'investiguer la construction d'un laboratoire mobile avec un système d'analyse avancé. Pour ce but, il est proposé de développer une méthode "multidetec-tion-screening" d'analyse globale des eaux d'abord et de l'air ensuite. La méthode sera axée sur la réduction des étapes préparatives en combinant dans une seule opération l'échantillonnage, par l'utilisation combinée des techniques modernes d'analyses (fluorescence-X, spectrométrie de masse, absorption atomique, chromatographie en phase gazeuse, dilution isotopique sub-stoéchiométrique etc...). Un ordinateur simple peut garantir une reproductibilité et une capacité d'analyse élevée. Les méthodes spécifiques de détection et de caractérisation seront appliquées aussi à l'étude de composition des effluents gazeux des foyers domestiques par exemple, afin d'établir la relation entre la composition des gaz et le mode de combustion.

Complémentairement à ces analyses chimiques, des tests biologiques ("bioassays") permettront d'évaluer d'une façon globale la qualité de l'eau et de l'air. Ces tests feraient recours à des cultures de cellules ou à des plantes indicatrices. A noter que les tests sur cultures de cellules pourront servir également au screening de la toxicité d'autres substances (par ex. : produits pharmaceutiques).

Le développement des tests biologiques ainsi que les études de toxicologie des polluants nécessitent une connaissance physico-chimique approfondie de l'environnement. Il est donc proposé de créer en premier lieu des atmosphères contrôlées et bien définies afin d'étudier les réactions physico-chimiques en fonction de paramètres bien connus : composition chimique gazeuse, aérosols, suies, influences de l'humidité, de la lumière... Les polluants de base seraient : $SO_2 + SO_3$, les oxydes d'azote, des hydrocarbures bien spécifiés. La même procédure sera suivie pour l'établissement de milieux hydriques contrôlés (aquarium, bassin), contaminés avec des micropolluants (pesticides, métaux, antibiotiques...).

C. Pollution des eaux côtières

Ce sujet a été retenu par le groupe sectoriel Océanographie du Comité Maréchal-Aigrain. Dans une première phase l'on déterminera l'apport de polluants divers par plusieurs grands fleuves de la Communauté en effectuant des mesures dans leurs estuaires ainsi que dans certaines baies.

Il est proposé de faire participer le C.C.R. à ce projet, en ce qui concerne principalement l'analyse des pesticides et métaux lourds, en utilisant les méthodes mentionnées en 1B. L'on recherchera aussi des organismes indicateurs de pollutions, c'est-à-dire ceux qui possèdent la capacité de concentrer fortement tel ou tel élément ou molécule.

Le traitement des données recueillies par les divers laboratoires nationaux participant au projet pourra se faire également à Ispra. Par la suite et sur la base des premiers résultats obtenus l'on étendra ces études pour obtenir le bilan de la pollution d'une mer ou partie de mer et d'élaborer des modèles mathématiques pour en prédire l'évolution.

D. Etudes biologiques

Ces études comportent un volet écologique et un volet toxicologique.

- a) Ecologie : il faut d'abord étudier la dispersion des polluants dans la biosphère, leur cheminement depuis leur source jusqu'à l'homme, en déterminant leur dilution, reconcentration, transformations éventuelles par voie physico-chimique et biologique dans le milieu. Ces études se feront par observations dans les ambiances naturelles contaminées volontairement ou involontairement, et par essais en milieux contrôlés. L'on obtiendra ainsi des coefficients de transfert dans la chaîne

alimentaire et des formules de prédiction de la contamination (la méthodologie est similaire à celle utilisée à présent dans les recherches de radioprotection). Les modèles mathématiques et les méthodes analytiques mentionnées plus haut seront mis à profit, de même que l'emploi des molécules marquées. En plus, l'évaluation des effets de la pollution sur l'environnement se fera en étudiant l'action des polluants sur les organismes (effets létaux et sublétaux) et son incidence sur l'équilibre des écosystèmes terrestres et aquatiques, ainsi que sur des processus tels que l'épuration naturelle et l'eutrophisation des eaux. A mentionner le cas particulier de la pollution thermique (voir plus haut).

- b) Toxicologie : il faudra déterminer les effets nocifs des polluants sur l'homme par expérimentation sur animaux de laboratoire, sur cultures de cellules humaines et sur systèmes biochimiques isolés "in vitro". Une attention particulière doit être accordée aux effets chroniques, particulièrement les effets génétiques hérissables et non hérissables, ainsi qu'aux actions synergiques de deux ou plusieurs polluants ou d'un polluant et d'autres composés chimiques. Ce genre d'études, y compris celle des mécanismes de détoxication, pourra s'étendre aux produits pharmaceutiques, additifs alimentaires et autres composés xénobiotiques. Il est proposé d'appliquer à cet effet les méthodes et techniques de la biologie moléculaire. Il sera nécessaire de synthétiser des molécules-modèles de biopolymères, de les étudier au moyen des techniques modernes d'analyse physique et chimique (spectroscopie optique spéciale, spectrométrie de masse, résonance magnétique, analyse par activation, etc...), et d'établir des tests de toxicité génétique. Il y aura lieu d'utiliser les milieux contrôlés (atmosphère et eaux) et les méthodes analytiques décrits plus haut en 2B.

Ces études sont également en rapport avec les tests biologiques globaux décrits ci-dessus.

E. Méthodes techniques de lutte contre la pollution

Les méthodes de lutte contre la pollution doivent être techniquement applicables et économiquement justifiables. Il est proposé quelques méthodes qui concernent des polluants importants.

Pollution de l'air :

- a) Etudes de catalyseurs pour la désulfuration des fuels et l'oxydation du SO_2 . Il est proposé d'étudier l'efficacité de trois catégories de catalyseurs (des catalyseurs métalliques, semi-conducteurs et à base de silica-alumine) qui sont à utiliser respectivement pour des procédés de désulfuration des huiles minérales, d'oxydation de SO_2 en SO_3 et de cracking.

b) Epuration des effluents gazeux : les études, en connection avec les procédés de chemisorption de SO_2 sur des minéraux du type CaO et MgO (procédé dolomie) se divisent en deux parties :

- Mécanisme du transfert, vitesse de sorption, où les paramètres suivants sont à étudier : - concentration de SO_2 et O_2 dans les gaz, - surface spécifique totale et active du sorbant, - influence de la composition de granulométrie et du mode de distribution du sorbant, - la température ...
- Paramètres techniques : - influence du mode de contact, contrecourant, co-courant, lit fluidisé, lit fixe ..., - études d'optimisation pour le cas spécifique des gaz de combustion d'une centrale thermique, c'est-à-dire détermination de l'emplacement optimal du procédé en fonction de la distribution de la température des effluents gazeux...

Pollution de l'eau :

- a) Recherches des méthodes d'épuration des effluents de diverses industries "types" : pâte à papier, métallurgie, alimentaire... Application de nouveaux agents coagulants spécifiques à ou aux industries choisies. Application des traceurs radioactifs pour l'optimisation de l'appareillage industriel utilisé pour l'épuration.
- b) Etude de l'élimination des sels solubles (contamination dite "dure") des effluents liquides utilisés en cascade par des méthodes utilisant des membranes (hyperfiltration) statiques ou bien dynamiques.

2. Motivation

En Europe occidentale, comme dans les autres régions très industrialisées, l'accroissement de la population et le progrès technique ont entraîné inévitablement le développement des nuisances. La situation est devenue préoccupante particulièrement en ce qui concerne la pollution de l'air et de l'eau (et ses répercussions sur la gestion des ressources hydriques).

La protection efficace de l'homme et de son milieu doit être assurée sans affecter pour autant la productivité de l'industrie et de l'agriculture. Il faut arriver à un compromis entre les avantages dérivés des sources premières des nuisances et les aspects négatifs de celles-ci. Le problème est à la fois sanitaire, économique et politique.

La recherche doit permettre d'une part d'obtenir des valeurs-

guides pour les niveaux de pollution acceptables et d'autre part de développer la technologie anti-pollution.

Le thème des nuisances a été retenu par le Conseil des Ministres de la Communauté Européenne parmi ceux pouvant faire l'objet d'une coopération internationale dans le domaine de la recherche (voir "Encadrement Communautaire").

La participation du C.C.R. à un tel programme s'inscrit dans le rôle "Service Public" qu'il pourra être appelé à jouer. Il importe que les mesures prises pour lutter contre la pollution soient uniformes dans la Communauté afin de ne pas provoquer des distortions de concurrence entre les pays membres.

Le C.C.R. pourra produire une partie des données scientifiques et techniques devant servir de base à une politique communautaire de lutte contre les nuisances. Des compétences réelles existent déjà, vu l'expérience acquise antérieurement en radioprotection (contamination radioactive de l'environnement, toxicologie, directives pour l'établissement des normes...), en chimie analytique (détermination d'une grande variété des composants dans divers milieux) ainsi que dans le traitement des effluents liquides et gazeux radioactifs.

Les propositions présentées ici sont pour la plupart basées sur les conclusions du groupe sectoriel du Comité Maréchal-Aigrain : la pollution thermique, l'autoépuration, les effets des biocides dans les milieux hydriques, l'épuration des effluents industriels, les recherches biologiques et physico-chimiques sur la pollution d'air, les méthodes techniques de lutte contre la pollution d'air due au soufre, l'analyse de la pollution côtière.

Pour les autres propositions des contacts bilatéraux avec des experts de divers pays de la communauté ont été pris. Ces contacts ont démontré l'urgence de la mise au point de modèles universellement applicables. La méthode d'analyse avancée "multidetec-tion-screening" a également reçu un accueil favorable.

3. Etat de la technique

Les évaluations données ci-après sur l'état de la technique sont basées non seulement sur une étude bibliographique mais aussi et surtout sur l'expérience acquise en participant aux travaux du groupe sectoriel Nuisances du Comité Maréchal-Aigrain, ainsi que des informations obtenues par des contacts bilatéraux.

A. Analyses des systèmes

- Modèle "cascade" : la réutilisation à l'intérieur de certaines industries est une méthode parfois adoptée. Les études sur la possibilité d'optimiser la réutilisation en reliant différentes industries entre elles et d'y incorporer les exigences d'approvisionnement et de rejet de l'eau ne sont pas encore bien développées.
- Pollution thermique : des modèles sûrs et complets ne sont pas encore développés par manque de données systématiques. Le problème étant relativement neuf en Europe, il a été investigué sur une échelle modeste et théorique.
- Modèle "air" : bien qu'une quantité importante de données soit disponible, il ne semble pas qu'une étude systématique ait été menée à bonne fin.

B. Laboratoire mobile et analyses

- Analyses chimiques : la méthode "multidetec-tion-screening" n'est pas encore mise au point.
- Analyses physico-chimiques : des données obtenues dans des atmosphères confinées et bien spécifiques sont relativement rares. Les mécanismes qui déterminent, par exemple, la transformation du SO_2 en SO_3 sont peu connus.
- Analyses biologiques : des tests globaux satisfaisants caractérisant la nocivité d'un environnement ne sont pas encore mis au point.

C. Etude de la Pollution Marine

L'on ne possède que des données fragmentaires et sporadiques sur le degré de pollution des mers près des côtes de la Communauté.

D. Etudes biologiques

- Ecologie : la dispersion dans la biosphère de certains polluants (ex. biocides et éléments traces) et les facteurs de concentration sont mal connus. La signification réelle de la contamination n'est pas connue, en ce qui concerne les effets biologiques,

et particulièrement les effets sublétaux, qui peuvent provoquer à plus ou moins long terme des bouleversements des équilibres naturels. Peu d'études à ce sujet ont été faites dans la Communauté.

- Toxicologie : les effets aigus de certains polluants tels que le SO_2 sont relativement bien connus. Il n'en est pas de même pour les effets chroniques à long terme, de même que pour les effets dits combinés, résultant du synergisme entre deux ou plusieurs substances. La recherche des effets au niveau moléculaire est un domaine nouveau, dans la Communauté et en dehors de celle-ci

E. Méthodes techniques

- Catalyse : l'influence des micro-composants dans des catalyseurs et l'influence de la structure (micropores) sur les caractéristiques des catalyseurs sont peu recherchées dans la Communauté.
- Epuration des effluents gazeux : dans le cas spécial, contact entre gaz de combustion contenant le SO_2 et des substances granuleuses, comme le dolomie, les facteurs déterminant l'efficacité du procédé ne sont pas encore suffisamment éclaircis.
- Epuration des effluents aqueux : des méthodes d'épuration par hyperfiltration n'ont pas encore atteint l'échelle industrielle d'une façon économiquement acceptable. Des recherches, notamment aux Etats-Unis, ont démontré l'intérêt de cette méthode.

4. Encadrement communautaire existant ou prévu

Comme mentionné plus haut, le problème Nuisances est l'un des 7 sujets retenus par le Conseil des Ministres de la Communauté (résolution du 31/1067 confirmée le 28/10/68) comme étant susceptible d'une collaboration dans le secteur scientifique et technologique.

Un groupe spécialisé a été créé pour formuler des propositions de recherche non seulement à l'échelon communautaire, mais aussi en y associant éventuellement des pays tiers.

Une discussion générale du problème Nuisances de la Communauté se trouve dans le rapport de ce groupe (Doc. 5259/1/XII/69-F, du 19/3/69) qui contient également des fiches techniques relatives aux propositions de recherche. Dans la plupart des cas il est proposé que les travaux soient organisés, conduits et financés en commun, le C.C.R. y participant à côté des laboratoires nationaux.

Il n'y aura pas double emploi avec les activités des organismes internationaux (OCDE, Conseil de l'Europe, Commission Economique

pour l'Europe de l'ONU) lesquels servent soit de lieu de rencontrer entre experts internationaux pour discuter des problèmes, étudier et faire des recommandations pour les programmes de recherches ou bien ont une action dans le domaine législatif (Conseil de l'Europe).

5. Compétence et potentiel du C.C.R. Ispra

Les sujets proposés ayant parfois des disciplines communes, le potentiel et les compétences sont données globalement dans le Tableau I.

6. Planning

Les sujets proposés requièrent une période préparatoire d'environ 6 mois, suivie d'une période d'exécution qui varie, de sujet en sujet, de 3 à 5 ans.

TABLEAU I

Potentiel et compétences du C.C.R. Ispra

Potentiel	Compétences
<p><u>Chimie analytique, organiques, nucléaire; physico-chimie.</u></p> <p>Analyses classiques - Spectrométrie de masse - Fluorescence et absorption X - Spectrographie d'émission - Absorption atomique - Spectrométrie de flamme - Polarographie - Coulométrie - Fluorimétrie - Analyses C-H-O-N - Chromatographie en phase gazeuse et sur couche mince - Spectrométrie infrarouge, UV et visible - Générateurs de neutrons de 14 MeV et d'électrons - Analyse par radioactivation - Laboratoire de radiochimie - Installation en pile pour production de radioisotopes - Microscope électronique - Laboratoire de recherche de structure des matériaux.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Analyses des produits minéraux et organiques dans les milieux suivants: solide, hydrique, organique. - Participation aux programmes OCDE sur la "Contamination non-intentionnelle des pesticides dans le milieu naturel." - Etudes sur la radiocontamination du milieu ambiant, y compris la détermination d'éléments sous formes de traces. - Etudes de corrosion, études générales sur la compatibilité des matériaux, études sur des structures des matériaux, frottement interne...
<p><u>Chimie industrielle et technologique</u></p> <p>Laboratoire de recherche sur catalyseurs, B.E.T., T.G.A., D.T.A.... - Installations pilotes, conditions maximales. 50 kg/hr, 400°C, 80 atm. - Laboratoire et installations (3 m³/hr) d'épuration d'effluents, y compris mesures potentiel Zeta - Laboratoire d'études de transfert de masse - Installation technique de traitement d'eau de boisson (2000 m³/hr) - Traitement d'effluents non-actifs (150m³/hr) et de résidus solides radioactifs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitements des effluents et déchets solides de diverses provenances. - Etudes à l'échelle laboratoire et pilote de purification de caloporteurs organiques : développement processus de hydrodéoxygénation catalytique, de sorption, d'extraction liquide-liquide, de distillation ... - Utilisation des traceurs radioactifs dans l'industrie : études d'optimisation d'équipement ...
<p><u>Echanges thermiques</u></p> <p>Boucles expérimentales pour les transferts de chaleur - Mesures physiques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissance approfondies de l'évaporation, convection naturelle, etc... dans de divers milieux.

TABLEAU I

(Suite)

Potentiel	Compétences
<p><u>Biologie</u> Laboratoires de recherche en écologie, en toxicologie, en biologie cellulaire, en biochimie, en microdosimétrie, -Équipement pour échantillonnage dans les eaux - Microscopie - Analyses chimiques et radiochimiques - Utilisation de traceurs radioactifs - Culture de cellules - Expérimentation en aquarium, phytotron, animalerie - Générateur d'aérosols - Sources d'irradiation etc...</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes de la radiocontamination du milieu aquatique ou terrestre, y compris éléments-traces. - Toxicologie des réfrigérants organiques, y compris par inhalation chronique. - Expériences sur cultures de cellules. - Isolation et purification de systèmes biologiques moléculaires. - Echantillonnage et séparation du plancton, etc...
<p><u>Maths</u> Ordinateur digital IBM 7090 et 360 - Ordinateur analogique PACE 231</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Générales, analyse des systèmes, modèles mathématiques ...
<p><u>Technologie/Electronique</u> Boucles pour essais de composants - Tests de fatigue - Laboratoire d'électronique - Développement d'appareils et d'instruments de mesure - Laboratoire de thermométrie et de thermomécanique - Bancs d'essais pour étude de vibrations - Boucles aérothermiques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Générales en ce qui concerne la thermique, thermomécanique, hydraulique. - Etudes de combustibles et combustion. - Etudes et analyses des vibrations.
<p><u>Protection, Physique des Réacteurs</u> Entr'autres : météorologie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Modèles de dispersion des produits radioactifs dans l'atmosphère.
<p><u>Atelier central</u> Disposant d'une très grande variété de moyens techniques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Générales.

II. AUTRES DOMAINES PROPOSES

A. ETUDES BIOLOGIQUES A LONG TERME LIEES

A LA PROTECTION DE L'HOMME ET DE SON MILIEU

1. Description

Le groupe "Politique de la Recherche scientifique et technique" s'est, dans une première phase, préoccupé de certains aspects précis du problème des "Nuisances". Ce concept devrait cependant être étendu à une notion plus générale de protection des populations et de l'environnement contre les multiples facteurs qui naissent des activités de la Société technologique moderne : l'Europe peut et doit sauvegarder son patrimoine et doit veiller à lui conserver la marque de qualité qui a toujours été le propre de sa personnalité. La Commission a assumé ses responsabilités devant l'irruption du fait nucléaire dans la vie de la Société; elle devrait également le faire face aux autres facteurs (potentiellement) perturbateurs.

Un autre aspect du problème des "Nuisances" ne devrait pas être perdu de vue : des normes de tolérance et des méthodes non uniformisées créent des entraves aux échanges et des charges financières non-uniformément réparties, obstacles gênants dans une Communauté économique.

De plus, dans le monde moderne, l'homme est exposé non seulement aux multiples sous-produits des activités industrielles qui lui parviennent à travers l'air, l'eau et les aliments, mais aussi à des produits de plus en plus nombreux qui sont introduits intentionnellement dans ses aliments afin d'en améliorer la conservation et les propriétés organoleptiques, ou qui proviennent de traitements appliqués aux plantes et animaux (pesticides, antibiotiques, hormones) dont ces aliments sont dérivés.

La gamme des médicaments s'agrandit constamment, certains d'entr'eux ont des effets qui peuvent modifier profondément les caractéristiques des individus (effets sur la personnalité, et même à plus ou moins brève échéance, la constitution génétique). Des conséquences désastreuses ont déjà été causées par des effets non prévus (ex : Thalidomide).

Enfin, les produits cosmétiques et les substances utilisées dans la technologie des matériaux d'emballage et de construction peuvent être nocifs à des degrés divers.

Les Etats ont reconnu ces dangers et ont établi des réglementations relatives à l'homologation des produits, aux concentrations maxima permises, au pourcentage d'impuretés tolérables, etc...

Au sein de la Communauté il y aurait intérêt à établir, dans ce domaine, des règles générales qui soient à la fois efficaces et standardisées, comme c'est déjà le cas pour tout ce qui relève du contrôle de la radioactivité. De telles règles, pour être valides, ne peuvent qu'être basées sur des données scientifiques acceptées en commun et concernant :

- a) les effets biologiques des substances considérées (doses tolérables, effets à court et long terme, effets combinés);
- b) les méthodes modernes d'analyse de substances à des concentrations très basses (spectrométrie infrarouge, chromatographie en phase gazeuse, spectrométrie de masse, résonance magnétique) et de détermination de structure moléculaire dont les détails ont souvent une grande importance.

L'industrie pharmaceutique européenne représente par ailleurs un des bénéficiaires les plus directs d'une recherche biologique européenne efficace.

Encore faut-il que le passage et l'utilisation des découvertes de la biologie fondamentale par l'industrie pharmaceutique s'effectue rapidement. On sait en effet que de nos jours, ce temps de passage de la recherche à l'application constitue un des facteurs critiques de la prospérité économique. La situation actuelle est à ce point de vue très défavorable. La plus grande partie de la recherche fondamentale est effectuée dans les universités, et il existe entre celles-ci et les firmes pharmaceutiques un cloisonnement.

La Commission propose donc également d'explorer la mise en oeuvre d'un programme destiné à établir entre la recherche biologique fondamentale et l'industrie pharmaceutique un courant d'idées aussi rapide que possible. Ce faisant, elle a conscience de répondre effectivement aux vœux de l'industrie pharmaceutique.

On pourrait, comme mesure urgente limitée, créer un système de bourses ou d'emplois temporaires ou même permanents destinés à permettre à des chercheurs de l'industrie pharmaceutique de passer un certain temps, au cours de leur carrière, dans des laboratoires de biologie. Cette action serait notamment facilitée, dans la mesure où la Commission aurait des contrats et des postes.

Dans l'autre sens, des chercheurs de biologie fondamentale pourraient être encouragés par des mesures adéquates à séjourner dans des laboratoires de l'industrie. Il n'est pas difficile de réaliser ces projets tout en respectant les intérêts légitimes des sociétés pharmaceutiques.

Mais pour vraiment attaquer le problème, y compris la formation des scientifiques nécessaires et le renversement du

"brain drain", il faut poursuivre et mener à bonne fin des discussions déjà entamées avec l'industrie pour créer un centre coopératif à l'échelle européenne de recherche en matière de pharmacie moléculaire, qui constitue une association effective avec l'industrie, des universités et de la communauté représentée par la Commission.

Il faut aussi admettre que l'ère de la mise au point empirique de nouveaux médicaments est maintenant révolue ou, tout au moins, il faudrait faire en sorte qu'il en soit ainsi. Il s'agit de savoir comment les substances agissent au niveau moléculaire afin d'orienter la synthèse de composés nouveaux, d'éviter les effets secondaires parfois désastreux, ainsi que les effets nocifs conjoints de deux ou de plusieurs produits.

Il y a en effet tout lieu de penser que dans l'avenir, les progrès de la biologie et surtout de la biologie moléculaire transformeront de plus en plus profondément la recherche pharmaceutique. Les corps chimiques étrangers au métabolisme normal cèderont la place à une thérapeutique de substitution consistant à remplacer tel métabolite absent, à en ajuster la concentration, à en réprimer la synthèse etc... L'ère de la pharmacie moléculaire n'est pas loin. Et à ce moment, la biologie moléculaire deviendra l'inspiratrice quotidienne de la pharmacie.

2. Propositions

Il est proposé d'entreprendre dans le cadre défini ci-dessus, une action concertée dans laquelle la contribution de la Commission pourrait se fonder d'une part sur les travaux et la compétence acquise dans le cadre des recherches sur la radioprotection et d'autre part sur le noyau prévu dans le cadre des nuisances, noyau qui aura pour tâche la préparation des méthodes à utiliser dans l'examen et le contrôle des produits pharmaceutiques et des additifs divers, intentionnels ou non.

Cette action concertée serait orientée vers l'application des concepts, des méthodes et des techniques de la biologie moléculaire en vue de l'étude détaillée des effets des produits toxiques d'une part et des médicaments d'autre part sur le matériel génétique et sur les mécanismes de détoxication.

- 2.1. Les activités dans le domaine de la biochimie génétique des mammifères seraient orientées vers l'étude *in vitro* des dommages biologiques causés aux systèmes de contrôle et de régulation génétiques par les facteurs toxiques de l'environnement. Nombre de ces facteurs (rayonnements, médicaments, produits chimiques, polluants, etc.) peuvent déranger les subtils mécanismes de contrôle génétique, et soit les bloquer temporairement, soit induire des désordres permanents.
- 2.2. Toute recherche moderne en biochimie génétique des mammifères dépend de la disponibilité d'enzymes hautement purifiés et de la préparation de polymères du type "acides nucléiques" de structure définie. Des travaux dans ce sens ont déjà été abordés à Ispra, mais il est essentiel de créer une unité préparative d'enzymes, de polypeptides et de polynucléotides synthétiques si l'on décide de s'engager dans la voie proposée.

- 2.3. L'étude physico-chimique de modèles d'ADN vise à la définition des propriétés moléculaires de l'ADN. Des modèles simplifiés seront utilisés pour l'étude des perturbations primaires au niveau physico-chimique, ainsi que des modifications de structure et de conformation de l'acide nucléique dans les réactions enzymatiques de la biochimie génétique.
- 2.4. L'introduction dans la chaîne alimentaire et l'environnement d'un nombre sans cesse croissant de produits potentiellement toxiques justifie une action de normalisation des méthodes d'échantillonnage et d'analyse, base nécessaire à l'uniformisation des normes de tolérances elles-mêmes fondées sur les résultats des études décrites plus haut.
- 2.5. Etudes de base, au stade pré-compétitif, sur les mécanismes d'action des médicaments :
- identification des sites récepteurs (enzymes, membranes, organelles);
 - élucidation des processus physico-chimiques de l'interaction primaire entre un médicament (et ses métabolites) et ses sites récepteurs;
 - investigation sur la spécificité des récepteurs : rapports entre structure moléculaire et activité;
 - détermination de la séquence des événements initiés par l'interaction primaire.
 - connaissance du métabolisme des médicaments : transformations, conjugaison, induction des enzymes métabolisant ces substances, recirculation endohépatique.

Les résultats attendus devraient guider la recherche de nouvelles classe de médicaments, améliorer l'efficacité des médicaments existant et éviter les effets secondaires indésirables.

2.6. Etude de la toxicité des médicaments :

- développement de méthodes de screening rapide des effets nocifs aigus et surtout chroniques, particulièrement des effets génétiques héritables et non-héritables (tératogénéicité, carcinogénéicité, effets dégénératifs). Une des voies à explorer dès l'abord serait celle des tests sur systèmes acides nucléiques -polymérase in vitro. Une autre, les tests sur cultures de cellules (voir proposition "Nuisances" ;
- investigation des interactions entre deux ou plusieurs médicaments, entre médicaments et autres substances chimiques étrangères présentes dans l'environnement : polluants, aliments, additifs alimentaires.
Ces interactions peuvent se situer aux niveaux suivants : translocation, métabolisme, excrétion, effets sur les sites récepteurs.

Les activités du centre coopératif que la Commission propose de créer serviraient les fins suivantes :

a) pour l'industrie pharmaceutique :

- élimination de double emploi dans les domaines non directement compétitifs;
- obtention de données de base pour la recherche de nouveaux médicaments, l'utilisation d'associations de produits actifs, les possibilités de modifier la durée d'action des médicaments;
- amélioration des épreuves de non-toxicité.

b) pour le public :

- protection contre les effets nocifs résultant de l'exposition à deux ou plusieurs agents chimiques,
- établissement d'une base scientifique pour l'amélioration des réglementations sur la vente et l'usage des médicaments.

3. Participation du C.C.R.

La Commission estime que la communauté devrait être dotée :

- d'un laboratoire de biosynthèse de molécules modèles d'acides nucléiques, protéines, etc..., appuyant la recherche dans les laboratoires des industries pharmaceutiques et les instituts de recherche en biochimie et biologie moléculaire de la communauté;
- d'un laboratoire de cultures de cellules;
- de la mise au point standardisation, automatisation de méthodes de tests biochimiques;

Une telle opération peut être montée sur la base de compétences techniques déjà existantes et reconnues, et devenir progressivement le noyau de la coopération plus large à établir entre industriels et communauté.

B. DEVELOPPEMENT D'UN EFFORT CONCERTÉ EUROPEEN DANS LE DOMAINE
DE L'INSTRUMENTATION ET DE L'INFORMATIQUE BIO-MEDICALES

1. Description

Des progrès considérables ont été réalisés en matière de miniaturisation et de microminiaturisation des éléments électroniques et mécaniques, particulièrement à l'occasion des recherches spatiales. Ces développements technologiques se sont traduits, à la manière d'effets seconds, par d'importantes applications industrielles et scientifiques dans les domaines les plus divers. La miniaturisation a d'ores et déjà révolutionné l'instrumentation bio-médicale et dans le domaine médical, elle a créé des possibilités de diagnostic et de thérapie considérées jusqu'ici comme impossibles.

Pour différentes raisons, ces développements n'ont pas été suffisamment pris en considération dans la communauté, ou n'ont pas été réalisables. L'une de ces raisons, c'est que, dans un domaine aussi difficile, tout effort tenté dans un cadre trop étroit est automatiquement voué à l'échec, vu le caractère massif de l'effort américain à côté duquel il s'es-souffle désespérément. Il n'en est pas moins vrai que les recherches sur l'instrumentation bio-médicale revêtent un intérêt considérable lorsqu'elles sont effectuées à l'échelle communautaire et qu'elles peuvent tirer profit des programmes de recherches mis en oeuvre dans le domaine de l'électronique, de l'informatique et des techniques de pointe telles qu'on les trouve par exemple dans les centres nucléaires.

2. Proposition

C'est un tel effort qui est proposé par la Commission. Il y a en effet lieu d'attirer l'attention sur l'importance sociale et économique considérable de ce secteur dont le nombre de bénéficiaires potentiels est extrêmement élevé.

Dans le large éventail des applications possibles, il convient de citer la mesure des multiples paramètres de l'organisme humain (électrocardiogrammes, électro-encéphalogrammes, électro-myogrammes, paramètres du métabolisme, données physiologiques, etc.) sur des périodes de courte ou de longue durée, en vue du diagnostic médical, de la surveillance à long terme, ou même de la prédiction et, par conséquent, de la prévention d'altérations pathologiques. Citons par ailleurs les possibilités dans le domaine thérapeutique (l'exemple le plus connu est celui du pacemaker qui, dans le cas d'une surveillance continue, n'entre en action qu'en cas de nécessité), la prise en charge chez l'homme des fonctions d'organes ou de membres par des appareils électromécaniques (prothèses, essais en vue de la mise au point d'auxiliaires visuel) et la plus grande facilité du diagnostic et du dépouillement des données mesurées.

Citons encore les matériaux nouveaux à développer en vue d'une meilleure tolérance par l'organisme, l'amélioration des sources d'énergie pour les divers instruments de substitution, etc...

Deux réunions d'experts en vue d'explorer plus en détail la demande et la possibilité d'entreprendre un effort communautaire dans ces domaines ont déjà eu lieu. D'autres sont prévues pour les prochains mois.

3. Participation du C.C.R.

Toutes ces applications supposent l'existence d'une étroite collaboration entre médecins, physiciens, chimistes et techniciens, collaboration si étroite qu'elle n'est réalisable que dans un grand centre de recherches. Pour les besoins d'un tel programme, il faudrait prévoir, en plus des médecins, quelque 5 ou 6 électroniciens, physiciens et chimistes, ainsi que 6 techniciens.

Un tel groupe basé à Ispra pourrait constituer l'élément central d'une action coordonnée à laquelle participeraient plusieurs autres centres médicaux et nucléaires avec lesquels des relations, dans la plupart des cas, ont déjà été établies.

C. PHYSIQUE DE L'ETAT VIVANT

1. Description

Les progrès surprenants de la biologie au cours des dernières décades ont pu être réalisés grâce au fait que les biologistes ont réussi à appliquer à la matière vivante une série de concepts et de techniques appartenant à la physico-chimie classique. Ces concepts et ces techniques ont été établis avant la naissance de la physique de l'état solide. Ils s'appliquent donc essentiellement aux milieux gazeux ou liquides, c'est-à-dire à des milieux où les incessants mouvements des atomes ou des molécules dus à l'agitation thermique entretiennent en permanence, à l'échelle moléculaire, un état plus ou moins voisin du chaos.

Or ce qui caractérise l'état vivant, c'est, à l'opposé de ce chaos, un degré d'organisation moléculaire extrêmement élevé. On sait en effet que les molécules qui constituent les êtres vivants ne sont pas vivantes "per se". Les propriétés propres à la matière vivante n'apparaissent qu'à la faveur d'un arrangement déterminé et fort complexe de ces molécules.

En conséquence, la physico-chimie classique, dans la mesure où elle n'est pas adaptée à l'étude des systèmes organisés, a été et restera sans doute impuissante à expliquer toute une série de phénomènes propres à la vie. La physique de l'état solide, au contraire, étudie des systèmes qui présentent (moins cependant que la matière vivante) un haut degré d'organisation à l'échelle moléculaire. L'idée de tirer profit des progrès de la physique de l'état solide et d'en adapter les concepts et les techniques à l'état vivant apparaît ainsi comme pleine de promesses. Par exemple : le phénomène de piézoélectricité ne se manifeste ni à l'état gazeux ni à l'état liquide. Il est lié à l'existence d'une structure solide cristalline.

Il a reçu un très grand nombre d'applications industrielles dont les plus populaires sont sans doute la cellule de pick-up et le microphone. Le même phénomène de piezoélectricité a été observé dans diverses structures vivantes et a permis d'expliquer des phénomènes aussi divers que la croissance osseuse et la perception de la profondeur d'immersion chez les poissons.

Il en est de même pour la semi-conductivité des protéines et des acides nucléiques qui permet d'expliquer certaines particularités du comportement de ces substances vis-à-vis des rayonnements. Un grand nombre de propriétés fondamentales de la matière vivante telles que le vieillissement et la mémoire qui n'ont pu jusqu'à présent être traduites en termes de physico-chimie classique pourraient ainsi faire l'objet d'hypothèses de travail nouvelles.

Repenser l'état vivant comme un prolongement de l'état solide constitue donc une entreprise hautement originale qui n'a encore été tentée nulle part dans le monde. Pour quelles raisons? Parce que partout les biologistes et les spécialistes de l'état solide parlent un langage différent et ne se comprennent pas : avant tout, il importe de les associer dans un effort coordonné.

2. Propositions

La Commission estime possible d'entreprendre immédiatement l'étude de certains virus comme celui de la mosaïque du tabac qui peuvent être cristallisés sans rien perdre de leur potentialités infectieuses. Un exanone complet et détaillé de leurs propriétés "solides" (capacité calorifique, semi-conductivité, piezoélectricité, dislocations, luminescence, photoconductivité, etc...) montrerait en quoi les propriétés de ces structures qui sont au seuil de la vie diffèrent de celles des cristaux inertes.

3. Participation du C.C.R.

Si la décision était prise de monter, dans le C.C.R., un effort en physique de l'état condensé, il faudrait prévoir un effectif supplémentaire de 5 chercheurs ayant une formation en physique et en physico-chimie qui, dans ce cadre, se consacreraient à la physique de l'état vivant. Ce schéma permettrait d'entreprendre un projet qui pourrait par ailleurs faire l'objet de collaborations avec des organismes nationaux.

En associant biologistes et physiciens de l'état solide à ce programme, la reconversion du centre d'Ispra pourrait ainsi donner l'occasion d'une "première" scientifique authentiquement européenne.

D. COOPERATION SUR LE PLAN R. ET D. ENTRE COMMUNAUTE ET
PAYS ASSOCIES

1. Description

1.1. - Le niveau de vie des pays associés à la Communauté européenne, tous en voie de développement, accuse un retard évident par rapport à celui de nos pays. C'est devenu un lieu commun que de dire que l'écart va s'élargissant. Ce retard se manifeste particulièrement dans les domaines suivants, étroitement liés les uns aux autres : niveaux quantitatifs et qualitatifs de l'éducation, situation sanitaire, productivité agricole, capacité technologique et infrastructure économique.

L'aide extérieure se manifeste dans chacun de ces domaines à des degrés et avec des résultats variables. Si l'offre pour l'éducation de niveau universitaire semble maintenant suffisante, l'éducation de la masse, l'aide sanitaire, agricole, technologique, représentent des charges financières extrêmement lourdes pour les pays dispensateurs. Mais il importe avant tout que l'effort consenti soit aussi efficace que possible et que sa rentabilité soit optimale dans la poursuite de son objectif : la création, dans les pays bénéficiaires, des conditions nécessaires à l'autoproduction des outils de leur développement. Dans ce cadre, l'utilisation des connaissances et de la technologie modernes pour l'attaque des barrières au développement, problèmes locaux mais essentiels, apparaît comme l'un des facteurs cruciaux du succès.

Il semble cependant que dans la plupart des cas, les problèmes particuliers aux pays en voie de développement soient traités comme des problèmes à résoudre totalement sur place. Il est bien fait appel aux compétences des pays plus avancés, mais leur mise en oeuvre ne peut se faire que dans les pays bénéficiaires, car sauf quelques exceptions, ce n'est que là que les crédits peuvent être dépensés.

Or, la résolution des problèmes particuliers des pays associés exige souvent l'application d'une méthodologie connue, ou l'adaptation de solutions déjà élaborées. Souvent aussi, une partie de ce travail d'adaptation se fera avec le plus d'efficacité dans les centres qui sont familiers de la méthode, ou qui l'ont créée. Son prolongement local permettra ensuite d'asseoir son exploitation sur des bases solides. Les facteurs technologiques du développement des pays associés, particulièrement pour tout ce qui concerne l'agronomie et la médecine, comportent une phase R. et D. pour laquelle devrait être admis le principe de la continuité entre les pays dispensateurs et bénéficiaires de l'aide. La recherche de solutions à un problème donné et l'application de ces solutions devraient être traitées comme un ensemble, sans que des questions de localisation géographique des phases successives des travaux ne puisse freiner leur exécution. Mais toujours cependant, c'est le problème local spécifique du pays associé qui doit déterminer la nature, l'ampleur et la forme de la collaboration.

Un exemple très actuel mérite d'être cité; il est beaucoup question de "révolution agricole" en Inde et au Pakistan : les nouveaux blés introduits récemment dans ces pays permettent, en effet, d'espérer un accroissement spectaculaire de la production de céréales de haute qualité. Ces variétés à paille courte, à haut rendement, à teneurs plus élevées en protéines et en acides aminés, sont le résultat des conceptions modernes de l'amélioration des plantes mises en oeuvre dans une chaîne de travaux coordonnés exécutés aux Etats-Unis, au Mexique et en Inde.

L'approche proposée devrait également permettre aux pays associés de stimuler le rendement d'un de leurs investissements les plus féconds, : la propre compétence spécialisée dont ils disposent déjà ou dont ils poursuivent la formation. Aussi souvent que possible, des universitaires ou des techniciens des

pays associés devraient être affectés à des projets conçus sur une base "globale". Ils participeraient aux premières phases des travaux en Europe, tout en y parachevant leur formation, et poursuivraient leur tâche chez eux, dans le même programme appliqué à leur pays. De cette manière, on créerait un support programmatique assurant aux pays associés la valorisation directe et locale d'un investissement qui a parfois tendance à leur échapper.

L'établissement d'une symbiose entre le R. et D. de nos pays et celle, souvent embryonnaire, des pays associés, le recours plus aisé aux possibilités offertes par le réseau des compétences européennes, éviteraient un gaspillage de moyens qui ne sont certes pas pléthoriques.

Le Fond Européen de Développement canalise les ressources communautaires pour l'établissement d'une infrastructure économique. Les composantes R. et D. de cette économie, sous-jacentes à la saine implantation et à la valorisation de l'infrastructure, pourraient également faire l'objet d'une action communautaire, dégagée des impératifs géographiques et appuyée uniquement sur la disponibilité des compétences.

1.2. La Commission d'Euratom avait, en 1964, fait effectuer une enquête sur l'intérêt de la technologie nucléaire pour les pays associés à la C.E.E. Les conclusions de ce travail furent les suivantes :

- Il n'existe, dans les pays associés, aucun marché capable d'absorber la production de centrales nucléaires et, par conséquent, de justifier leur construction,

- l'application des techniques nucléaires à l'agronomie et à la médecine est par contre possible et souhaitable, et susceptible de trouver un vaste champs d'action.

Par la suite, les Services de Biologie de la Commission, ont étudié quelques projets concrets pour le compte et dans le cadre du Fonds Européen de Développement, dont certains sont maintenant en voie d'exécution.

2. Propositions

La Commission propose d'étudier d'une manière plus détaillée, et en liaison étroite avec les objectifs qu'elle poursuit actuellement dans le cadre de la Convention de Yaoundé, ce que pourrait être un programme communautaire ayant les caractéristiques décrites plus haut.

3. Participation du C.C.R.

Il est impossible de définir avec précision le concours que pourrait apporter le C.C.R. à un programme R. et D. dans les pays associés avant qu'un tel programme ne soit étudié. Dans la mesure où les tâches assumées dans le domaine nucléaire le permettraient cette coopération pourrait revêtir la forme d'un emploi partiel de plusieurs chercheurs pour l'élaboration et la gestion de programmes exécutés en partie en Europe par des organismes européens et en partie dans les pays associés. Suivant la conception développée plus haut, les Centres nucléaires et d'autres établissements de recherche pourraient, par une reconversion partielle, devenir les charnières d'un programme R. et D. liant l'Europe aux Pays associés.

E. LUTTE INTEGREE CONTRE LES INSECTES NUISIBLES

1. Description

1.1. La lutte contre les insectes nuisibles tend à s'orienter actuellement vers des opérations menées à l'échelle de régions géographiquement et écologiquement homogènes dans lesquelles l'insecte à détruire est soumis à un ensemble d'attaques multiples et de diverse nature, en pratiquant un "contrôle intégré", qui cherche à être à la fois

- efficace,
- de coût réduit,
- dommageable au minimum pour l'environnement et l'homme.

Ce dernier aspect de la lutte intégrée revêt d'ailleurs une importance particulière. Le chapitre "Nuisances" de la présente note a fourni quelques indications sur la nature des problèmes posés par les pesticides et sur les sujets de travail qui pourraient être abordés dans le cadre d'une action visant à connaître, à contrôler et à limiter leurs effets. Parmi les pesticides, les insecticides occupent une place particulière car, d'une manière générale, ils sont appliqués sur les produits-mêmes qui sont consommés, et leur emploi répété est l'un des sujets de préoccupation les plus actuels.

Or, il existe des méthodes de lutte contre les insectes nuisibles qui tendent à réduire au minimum et même à supprimer, dans certains cas, le recours aux insecticides. De ce fait, ces méthodes concourent directement à la limitation des problèmes posés par les pesticides, et, tout en faisant partie de l'arsenal des techniques modernes appliquées à l'agriculture, elles se rattachent tout naturellement au

secteur "Nuisances". On recherche donc de nouvelles méthodes pour remplacer, au moins partiellement, les insecticides organiques de synthèse largement utilisés jusqu'ici et qui présentent de sérieux inconvénients :

- accroissement de la résistance de l'insecte nécessitant l'application de doses plus élevées ou de produits de toxicité accrue ;
- action non spécifique affectant non seulement toutes les espèces d'insectes, même celles qui sont utiles, mais également les animaux à sang chaud ;
- aspect inquiétant des résidus toxiques répandus dans la biosphère.

Les techniques nucléaires offrent certaines possibilités nouvelles pour l'étude et la solution des problèmes entomologiques.

L'emploi des radioisotopes comme traceurs rend possible, ou tout au moins facilite, certaines recherches ayant trait à une meilleure connaissance des insectes nuisibles dans les divers domaines d'investigation, tels que le comportement, la physiologie, la dynamique des populations, l'éthologie, etc...

Les radiations ionisantes, d'autre part, permettent dans certains cas d'obtenir des résultats excellents dans le domaine de la protection directe des denrées stockées. Elles sont également utilisées dans la méthode qui a recourt à la distribution de mâles stériles au sein de la population d'insectes à combattre. Cette méthode a déjà été appliquée avec succès en Amérique, et vient de l'être pour la première fois en Europe, au stade pilote. La Commission a participé à cette opération à titre d'expert.

Les techniques nucléaires ne sont cependant que l'un des outils mis en oeuvre dans le "contrôle intégré" des insectes nuisibles. Souvent, elles sont ou seront combinées avec l'emploi d'insecticides connus ou nouveaux; avec la nouvelle génération des produits de type "Hormone", avec les attractifs sexuels, et avec l'emploi d'autres insectes parasitant ceux que l'on cherche à détruire.

Une "Organisation internationale de lutte biologique contre les animaux et les plantes nuisibles" (O.I.L.B.) a été créée naguère. Elle groupe des services gouvernementaux et des instituts officiels et privés répartis dans 16 pays d'Europe, d'Asie et d'Afrique. Son siège est à Zürich. Son but est de "promouvoir, coordonner et intensifier les recherches et les applications de la lutte biologique prise dans son sens large". Cependant, comme nombre d'organisations internationales de ce type, l'O.I.L.B. ne dispose pas des moyens propres qui lui permettraient de jouer un rôle actif dans l'exécution de programmes de recherche et de développement. En Europe, la création de moyens communautaires permettrait de lancer effectivement un programme coordonné réparti entre les pays-membres, fondé sur une base commune et tenant compte de problèmes débordant largement les frontières de chacun des Etats.

1.2. En ce qui concerne la lutte biologique, deux actions ont été menées par les Services de Biologie. La première concerne la mouche de l'olive (*Dacus oleae*), insecte qui rend inutilisable, annuellement de 25 à 50 % de la production d'olives en Italie et en France (pour l'Italie, les pertes se chiffrent à 33 milliards de lires par an). Le Groupe de Biologie à Ispra a étudié systématiquement les méthodes d'élevage en masse de la mouche de l'olive ; il est en effet indispensable de produire de grandes quantités d'insectes à un prix suffisamment bas pour que la lutte

par lâcher de mâles stériles puisse être entreprise. Ce travail a été réalisé en coopération avec le Centre de la Casaccia (CNEN), qui a étudié les aspects radiobiologiques de la stérilisation par irradiation. La seconde action est un sous-contrat de l'Association Euratom-ITAL (Pays-Bas) avec un institut de Wageningen : il s'agit de la lutte contre la mouche de l'oignon, qui occasionne d'importants dégâts à l'agriculture des régions septentrionales de la communauté.

Enfin, il faut également citer le rôle de conseiller technique joué par le groupe de biologie d'Ispra dans l'opération-pilote menée au cours de l'été 1967 à Capri contre la mouche méditerranéenne des fruits, par la FAO, l'AIEA, le CNEN et le Ministère italien de l'Agriculture.

2. Propositions

Pour l'avenir, l'intervention communautaire dans la lutte biologique contre les insectes nuisibles peut se concevoir schématiquement de la manière suivante :

- étude des bases biologiques et technologiques communes à tout programme de lutte : mode d'action des hormones, des stérilisants chimiques et physiques, mise au point de méthodes d'élevage en masse ;
- programmes-pilotes réalisés dans les six pays de la communauté sur des espèces d'intérêt général ou quasi-général, et occasionnant des dégâts tels qu'ils justifient un accroissement de la lutte actuellement menée contre elles ;
- organisation de cours périodiques de formation et de recyclage de chercheurs entomologistes.

3. Participation du C.C.R.

Le secteur "Entomologie" du groupe de biologie à Ispra comprend actuellement deux universitaires (dont 1 boursier), et un ouvrier de laboratoire. Afin de constituer une unité significative capable d'apporter une contribution propre et de jouer un rôle de coordination technique dans un programme communautaire, l'importance numérique de ce secteur devrait être portée à quatre chercheurs.

La réalisation et l'installation d'élevages en masse d'insectes posent des problèmes d'engineering qui peuvent occuper au moins un ingénieur à temps complet. Il pourrait être trouvé dans le personnel actuel du centre et devrait avoir accès à la compétence technologique globale de celui-ci.

F. DEVELOPPEMENT D'UN EFFORT CONCERTÉ EUROPEEN DANS LE DOMAINE
DE LA PRIMATOLOGIE

1. Description

La recherche biologique et médicale éprouve chaque jour davantage le besoin d'utiliser à des fins expérimentales, des animaux se rapprochant le plus possible de l'homme. A titre d'indication, plus de 100.000 singes ont été importés aux Etats-Unis pendant l'année 1966 dans ce but. Il est certain que les besoins ne feront que croître en relation notamment avec l'importance que prendront les problèmes de nuisances, la toxicologie et la transplantation d'organes.

Les animaux proviennent surtout de l'Inde, du Kenya, de la Somalie et de l'Ethiopie ainsi que de l'Amazonie. Dans leur pays d'origine ces animaux sont considérés souvent comme une nuisance et à ce titre sont chassés, empoisonnés, exterminés. D'autre part, leur capture en vue de leur exportation pour les besoins de la recherche médicale se fait très souvent dans des conditions qui provoquent une altération grave de leur santé. Il en est de même en ce qui concerne les conditions de transport. La plupart de ces animaux éprouvent en captivité une perte sensible de leur capacité reproductrice ce qui entraîne la nécessité d'un mouvement permanent d'importation.

Comme on le voit, l'obtention par les chercheurs européens de ce matériel vivant particulièrement fragile, est soumise à de nombreux aléas qui font qu'en pratique cette fourniture est irrégulière, que les animaux sont souvent très malades, qu'ils ne se reproduisent pas et, toutes ces causes s'accumulant, le résultat des expériences effectuées sur eux est souvent compromis. Les recherches effectuées à Rijswijk sur le traitement du syndrome d'irradiation ont été ainsi considérablement ralenties par des épidémies. Plusieurs années de recherche et des sommes considérables ont été ainsi perdues. Pour

faire face à ces difficultés l'appui communautaire persistant a d'ailleurs été essentiel.

En raison du coût global élevé des animaux finalement utilisables pour la recherche, et de l'importance des besoins, ainsi que de la rentabilité élevée que doit logiquement présenter une production rationnelle et de bonne qualité, il paraît souhaitable d'entreprendre à l'échelle européenne un effort concerté en vue d'améliorer les modalités d'élevage et d'utilisation.

Il serait sans doute utile d'améliorer les conditions de capture en Inde et en Afrique. On devrait considérer la possibilité d'établir sur place un ou plusieurs centres permettant la capture, la sélection et l'envoi des animaux dans de meilleures conditions.

2. Propositions

En Europe, la fourniture des primates devrait être organisée sur une base collective. La Commission a pris l'initiative d'essayer de coordonner la série de centres de primatologie qui existent ou qui sont prévus pour les prochaines années. Le problème de l'élevage pourrait ainsi être attaqué sur une base plus large. Enfin, la réalisation d'un élevage de singes exempts de germes pathogènes spécifiques constituerait la seule manière de fournir à la recherche européenne un matériel vivant voisin non seulement de l'homme mais de l'homme bien portant.

La Commission propose qu'elle reçoive mandat d'établir un projet de programme ou d'action concertée au niveau communautaire.

G. RECHERCHE SUR LES CELLULES CANCEREUSES EN RELATION AVEC
LA THERAPEUTIQUE DE CETTE AFFECTION

1. Description

Il existe en Europe un groupe (Groupe Européen de Chimiothérapie Cancéreuse) qui rassemble la plupart des meilleurs spécialistes de la recherche cancérologique. Son but est l'étude expérimentale et clinique du cancer et des problèmes qui s'y rapportent. Il s'est constitué spontanément parce que chacun de ses membres est conscient du fait que la recherche dans ce domaine dépasse les moyens des laboratoires européens pris individuellement et que c'est par l'effort conjugué des groupes de recherche de plusieurs pays qu'elle a les meilleures chances d'aboutir.

Le groupe a été constitué en 1962 par des chercheurs de chaque pays de la Communauté et de la Suisse. En 1966, il est apparu nécessaire d'y ajouter quatre chercheurs anglais. Il ne s'agit nullement d'une société savante mais d'un groupe de travail. Ses membres se réunissent sept ou huit fois par an. Des problèmes spécifiques concernant des projets de recherche communs sont discutés. A chaque réunion, les résultats des travaux communs sont analysés et des décisions sont prises concernant la poursuite du travail. Les réunions ont été organisées de manière telle que chaque membre est familier avec les installations de tous les autres membres.

Les activités du groupe trouvent un complément dans celles de plusieurs groupes coopérateurs qui réunissent des spécialistes du même domaine en vue de recherches spécifiques. Il s'agit d'un excellent exemple de recherche scientifique intégrée. Ajoutons que son développement s'est toujours effectué en liaison étroite et après consultation de représentants de la Commission.

Tout le dispositif est en place et fonctionne depuis plus de 5 ans ; le groupe représente une potentialité exceptionnelle dans un des domaines les plus importants de la santé publique.

Malheureusement, jusqu'ici ses ressources ont été extrêmement limitées surtout en raison même de son caractère international, la Commission n'ayant pu jusqu'ici lui fournir qu'un support indirect, limité à ses intérêts nucléaires. En consultation avec un spécialiste de la Commission, le groupe a préparé un programme détaillé de recherche sur les propriétés spécifiques des cellules cancéreuses en relation avec la thérapeutique de cette affection. Tant en raison de la compétence de chacune des équipes de recherche concernées que de la coordination remarquable de leurs efforts qu'elles ont spontanément réalisée, ce projet a toutes les chances de conduire à une réussite scientifique éclatante et constitue dès maintenant un exemple particulièrement édifiant d'intégration européenne. Autour de ce noyau pourrait ainsi se développer un vaste effort européen dans le domaine du cancer.

2. Propositions

La Commission présente un programme européen coordonné de "recherches sur les cellules cancéreuses en relation avec la thérapeutique de cette affection", basé sur le projet figurant en Annexe II a.

Le coût global de cette opération est évalué à \pm 1,5 MUC par an. La Commission y participerait directement pour une fraction de cette somme, et lui fournirait par ailleurs un appui important sous la forme du pool de compétences scientifiques qu'elle représente.

EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH ON TREATMENT OF CANCER

(EORTC)

(Groupe européen de chimiothérapie anticancéreuse)

Annexe II. a

Proposition de projet de recherches communes

Président : Prof. S. Garattini, Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri", Via Eritrea 62, Milano

Secrétaire général : Priv. Doz. P. Sträuli, Pathologisches Institut der
Universität, Schmelzbergstrasse 12, Zürich

Table des matières

1. CONSIDERATIONS GENERALES

1.1. Aspects présents et futurs de la recherche sur le cancer

1.2. Contribution de l'EORTC (GECA) à ce jour

1.3. Les membres associés et leurs instituts

2. PROJETS SPECIFIQUES DE RECHERCHES

2.1. Evaluation des médicaments entrant en ligne de compte pour une chimiothérapie sélective du cancer

2.1.1. Sélection expérimentale de nouveaux agents anticancéreux : procédés de sélection

2.1.2. Essais cliniques d'agents sélectionnés par les groupes de recherches associés

2.1.3. Synthèse et obtention des nouveaux agents antitumoraux

2.2. Recherche fondamentale sur le cancer : propriétés spécifiques des cellules néoplastiques sur le plan de la croissance, de la dissémination, de l'action des médicaments et des autres procédés thérapeutiques

2.2.1. Propriétés antigéniques

2.2.2. Propriétés de surface

2.2.3. Interaction entre cellules tumorales et leur micro-environnement

2.2.4. Aspects cinétiques de la prolifération et de la différenciation cellulaires

2.2.5. Métabolisme des médicaments dans les cellules cancéreuses

.../...

2.2.6. Réactions radiobiologiques

2.2.7. Propriétés moléculaires et cytogénétiques

2.2.8. Influence des virus sur les propriétés des cellules

3. FONCTIONNEMENT DE L'EORTC

4. MATERIEL ET TECHNIQUES DISPONIBLES DANS LE CADRE DE L'EORTC

1. CONSIDERATIONS GENERALES

1.1. Aspects présents et futurs de la recherche sur le cancer

Chaque année des milliers de personnes meurent du cancer. Cette maladie est devenue l'une des causes de décès les plus fréquentes dans notre société moderne. En matière de thérapie anticancéreuse la plupart des méthodes expérimentales et cliniques de recherche se fondent sur l'amélioration des techniques déjà connues, telles que la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. On ne pourra s'attendre à des progrès constants dans ce domaine que lorsque le mécanisme du processus néoplastique lui-même aura été mieux connu, ce qui implique une intensification des recherches sur les propriétés des cellules tumorales et sur les rapports entre tumeur et hôte. Cet objectif ne pourra être atteint que par une concentration des efforts dans les différents laboratoires et la collaboration d'un nombre suffisant de chercheurs, mettant en commun leurs installations méthodologiques et techniques, permettra seule de réaliser des progrès dans un délai raisonnable.

1.2. Contribution de l'EORTC (GECA) à ce jour

La "European Organisation for Research on Treatment of Cancer" qui est une émanation du groupe européen de chimiothérapie anticancéreuse (GECA) compte des représentants de différentes disciplines médicales fondamentales et cliniques. Les activités de cette organisation de coopération sont de nature interdisciplinaire; elle assure la liaison entre les personnes travaillant aux échelons expérimental et clinique. Des groupes de coopération issus d'équipes cliniques opérant dans des hôpitaux disséminés dans toute l'Europe occidentale sont rattachés à l'EORTC. Les résultats des recherches expérimentales et cliniques sont publiés dans le European Journal of Cancer, fondé par les membres du GECA.

.....

.../...

Les activités de l'EORTC (GECA) ont été axées jusqu'ici sur le développement, l'exécution et la coordination de la recherche européenne en matière de chimiothérapie du cancer et ses problèmes connexes. Les membres de l'organisation se réunissent sept ou huit fois par an. Au cours de chaque réunion, les résultats de chaque substance chimiothérapique, testée dans le cadre du programme de sélection, sont présentés et discutés et des décisions sont prises à propos des actions futures à entreprendre. De nouveaux médicaments sont d'abord examinés, puis admis ou écartés en vue de la sélection. D'autres problèmes spécifiques liés à la chimiothérapie du cancer y font l'objet de discussions. Les réunions ont été organisées de telle manière que le groupe tout entier a pu visiter les laboratoires et cliniques de la plupart des membres. Jusqu'ici plus de 350 agents anticancéreux potentiels ont été testés dans le cadre du programme de sélection expérimentale. Certains d'entre eux ont été soumis avec succès à des essais cliniques.

Ces essais cliniques sont exécutés par plusieurs groupes cliniques associés qui rassemblent des spécialistes se consacrant au même type de recherches, en vue de mettre sur pied des projets de recherches communes et des essais cliniques, dans le cadre d'un programme rigoureux, discuté et approuvé par l'ensemble du groupe.

Cette organisation internationale de recherches sur le cancer, diffère des autres associations scientifiques en ce sens qu'elle représente un groupe de travail. Elle a été instituée lorsqu'on s'est aperçu que certains types de recherches fondamentales et cliniques ne pouvaient être réalisés efficacement par tel ou tel petit pays d'Europe occidentale, disposant de ressources limitées. C'est pourquoi le savoir-faire ainsi que les installations techniques et méthodologiques doivent être

.../...

disponibles à l'échelle internationale, afin que soit assurée la participation de l'Europe occidentale aux différents domaines de la recherche biologique appliquée au cancer.

1.3. Les membres associés et leurs instituts (1968)

Les noms des membres actuels de l'EORTC et de leurs instituts travaillant conjointement aux différents projets de recherche sont énumérés ci-après dans l'ordre alphabétique de leur pays :

<u>Pays</u>	<u>Institut</u>	<u>Membre</u>
Belgique	Institut Jules Bordet, Bruxelles	H. Tagnon
	Laboratoire de génétique, Université libre de Bruxelles	R. Thomas
France	Institut de cancérologie et d'immunogénétique, hôpital Paul Brousse, Villejuif/Seine	J.L. Amiel G. Mathé
	Unité de recherches statistiques, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Villejuif/Seine	D. Schwartz
Allemagne	Abteilung für Klinische Physiologie, Zentrum für Klinische Grundlagenforschung der Universität Ulm, Ulm/Donau	T.M. Fliedner
	Institut für Virursforschung der Universität, Heidelberg	K. Munk
	Institut für Experimentelle Krebsforschung, Heidelberg	W. Sachsenmaier

<u>Pays</u>	<u>Institut</u>	<u>Membre</u>
Italie	Istituto di Oncologia, Ospedale San Giovanni, Torino	E. Anglesio
	Istituto di Ricerche Farma- cologiche "Mario Negri", Milano	S. Garattini A. Leonardi
Pays-Bas	Radiobiological Institute, TNO, Rijswijk	D.W. Van Bekkum
	Rotterdams Radio-Therapeu- tisch Instituut, Rotterdam	H.A. Van Gilse
	Biological Laboratory, Antoni Van Leeuwenhoek-Huis, Amsterdam	O. Mühlbock
Suisse	Abteilung für Krebsforschung und Experimentelle Pathologie, Zürich	P. Sträuli
Royaume-Uni	Chester Beatty Research Institute, London	T.A. Connors L.A. Elson W.C.J. Ross
	Department of Surgery, University of Edinburgh, Edinburgh	M.F.A. Woodruff

Conformément aux statuts de l'organisation, les nouveaux membres ne sont admis que sur l'invitation et avec l'accord unanime des membres du groupe.

.../...

2. PROJETS SPECIFIQUES DE RECHERCHES

2.1. Evaluation des médicaments entrant en ligne de compte pour une chimiothérapie sélective du cancer : procédés de sélection

2.1.1. Sélection expérimentale de nouveaux agents anticancéreux

2.1.1.1. Critères de mise à l'essai d'une substance

Compte tenu de l'expérience acquise au cours des dernières quatre années, le groupe a dressé une liste des propriétés dont une au moins doit être propre aux agents retenus pour la sélection expérimentale :

- a) modification de la vitesse de croissance des tissus animaux, des bactéries et des virus;
- b) effets sur les tissus à renouvellement cellulaires rapide (par exemple muqueuse de l'intestin);
- c) effets sur les tissus et organes hématopoïétiques;
- d) effets sur des organes du système reproductif (modification de la fertilité, effets tératogènes);
- e) effets sur les réponses immunologiques;
- f) effets sur le métabolisme énergétique, y compris l'inhibition enzymatique (par exemple effets sur les enzymes glycolitiques);
- g) induction d'enzymes dans les tissus;
- h) effets sur les acides nucléiques et sur la synthèse des protéines;
- i) effets sur les propriétés de surface des cellules;
- j) effets mutagènes.

.../...

2.1.1.2. Tests utilisés dans la sélection

Les agents remplissant une ou plusieurs de ces conditions préliminaires sont soumis aux essais de sélection ci-après :

- a) détermination du LD 50;
- b) effet sur les cellules cancéreuses humaines "in vitro";
- c) effet sur différentes tumeurs transplantables :
 - carcinome d'Ehrlich (solide et ascite);
 - sarcome 180;
 - adénocarcinome 755;
 - tumeur ascite BP8
 - tumeur de la cellule plasmique ADJPC;
 - tumeur de la cellule plasmique MPC;
 - leucémie L 1210;
 - leucémie due au virus de Rauscher;
 - leucémie due au virus de Friend;
- d) effet sur différentes tumeurs mammaires spontanées de la souris;
- e) tests immunologiques :
 - protéine hétérologue;
 - polio-virus;
 - greffes allogènes;

.../...

- 7 -

- f) activité sur les mycètes;
- g) activité sur les virus;
- h) interférence avec le métabolisme cellulaire :
 - synthèse des protéines in vitro;
 - respiration et glycolyse;
 - phosphorylation par voie oxydante;
- i) dissémination à partir de tumeurs intratibiales (implantées);
- j) dissémination à partir de tumeurs intracérébrales (implantées);
- k) radiosensibilité des cellules tumorales;
- l) effet sur les provirus bactériens (inductibilité de bactéries lysogènes);
- m) pharmacologie préclinique.

2.1.1.3. Mesures concrètes prises pour opérer la sélection des produits pharmaceutiques

L'EORTC a discuté et approuvé les procès-verbaux des procédés de sélection réalisés dans chaque laboratoire ou clinique. La procédure de sélection utilisée actuellement figure à la table I; elle est périodiquement revue et améliorée.

2.1.2. Essais cliniques d'agents sélectionnés

Si un médicament a été reconnu potentiellement actif, il est soumis à des tests cliniques en vue d'établir : sa toxicité, ses effets

.../...

secondaires, le mode d'administration et son effet thérapeutique éventuel qui doit, dès lors, être évalué statistiquement et comparé à d'autres formes de traitement. L'essai clinique d'un nouvel agent devrait également inclure l'effet dudit agent sur des patients ayant un "cancer résiduel minimal connu"; parmi ceux-ci on choisit ceux qui ont une probabilité statistique connue d'amélioration.

Des recherches cliniques sur les agents nouvellement sélectionnés sont menées au sein des "groupes de coopération" comprenant différentes équipes cliniques dans différents hôpitaux européens et recourant à des méthodes normalisées pour l'interprétation des résultats. Grâce au nombre élevé de cliniciens travaillant en association, les agents chimiothérapeutiques peuvent être assez rapidement évalués. En dehors de la mise au point d'autres formes de traitement des cancers, ces groupes de coopération expérimentent les nouvelles substances sur des patients atteints des formes de cancer suivantes :

- leucémies et hématosarcomes;
- tumeurs du poumon;
- tumeurs de l'utérus;
- tumeurs de la glande mammaire;
- chorio-carcinomes;
- tumeurs de la thyroïde;
- tumeurs du système nerveux.

Par ailleurs, des membres de l'EORTC et d'autres groupes de coopération se consacrent activement à certains aspects de la recherche

anticancéreuse, tels que la biologie moléculaire, la radiologie et l'immunologie appliquée. Une grande partie de ces études sont coordonnées et réalisées en coopération.

2.1.3. Synthèse et obtention des nouveaux agents antitumoraux.

De nouveaux composés à tester sont fournis par les groupes de coopération s'occupant de chimie organique, par différentes organisations industrielles et privées et par des fabriques de produits pharmaceutiques. En outre, un certain nombre de membres de l'organisation se consacrent :

- a) à la synthèse de nouveaux composés, notamment la modification de substances prometteuses, décelées par le procédé de sélection expérimentale;
- b) à la préparation de plus grandes quantités de substances prometteuses, obtenues initialement à partir d'autres sources qui, pour une raison ou pour une autre, ne sont pas elles-mêmes en mesure d'en fournir des quantités suffisantes;
- c) à la synthèse de composés radioactifs, non disponibles dans le commerce et pouvant être utiles dans la thérapie anticancéreuse.

2.2. Recherche fondamentale sur le cancer : propriétés spécifiques des cellules néoplastiques sur le plan de la croissance, de la dissémination, de l'action des médicaments et des autres méthodes thérapeutiques.

Le projet de recherche européenne interlaboratoires sur le cancer de l'EORTC est orienté vers l'individualisation des cellules

cancéreuses, dans l'espoir que les connaissances que l'on en tirera fourniront une base sûre d'approche thérapeutique. Dans les paragraphes suivants, les différents aspects des propriétés et des réponses cellulaires à l'étude sont esquissés et des recherches spécifiques sont proposées.

2.2.1. Propriétés antigéniques

A. Généralités

La découverte d'antigènes spécifiques dans différents types de cellules cancéreuses a ouvert une nouvelle voie à l'investigation de la carcinogénèse chimique et de la gènes des tumeurs, ainsi qu'au traitement du cancer. L'existence de ces antigènes fournit une base scientifique au développement de l'immunothérapie.

Les travaux en cours visent à mettre en évidence et à individualiser ces antigènes spécifiques de cellules malignes chez l'animal et chez l'homme. Des techniques ont été mises au point pour l'étude des hématosarcomes et des leucémies humaines. Ces antigènes sont en passe d'être identifiés par purification chimique, ils seront ensuite comparés à ceux des cellules normales.

Ainsi, l'immunothérapie du cancer apparaît-elle actuellement comme un développement prometteur de la recherche sur le cancer, les aspects suivants étant actuellement étudiés :

- a) réalité et dangers de l'immunothérapie passive;
- b) potentialités thérapeutiques de l'immunothérapie active, qu'elle soit spécifique ou non spécifique, et corrélation avec la cinétique de la prolifération cellulaire;

.../...

- 11 -

- c) existence d'une tolérance envers certains antigènes spécifiques, notamment dans le cas de cancers viraux, et effets des médicaments immunodépresseurs;
- d) croissance de tumeurs dans différents environnements immunologiques, notamment avec administration de produits immunodépresseurs.

Le problème de "l'enhancement" c'est-à-dire l'effet protecteur qu'exerce sur certaines tumeurs un anticorps spécifique à la tumeur, devrait faire l'objet de recherches plus poussées. Il est particulièrement important de déterminer si cette "protection" se réalise avec n'importe quelle tumeur humaine et si l'anticorps "protecteur" peut protéger des tumeurs contre les composés chimiques antitumoraux.

Les effets de l'administration de cellules immunocompétentes à des patients ont également été étudiés.

B. Projets spécifiques, expérimentaux et cliniques

1. Caractérisation biochimique d'antigènes spécifiques dans des cellules tumorales. Ces antigènes seront extraits de cellules de tissus néoplastiques, ainsi que de sérums, notamment de souris atteintes de leucémie virale. On s'attend à obtenir des antigènes sous forme hydrosoluble. Des comparaisons seront faites avec les antigènes histocompatibles de cellules normales, de type et origine similaires.

2. Caractérisation d'"antigènes tumoraux spécifiques" dans des cellules normales d'animaux porteurs de tumeur. Les recherches

.../...

seront menées sur des souris porteuses de tumeurs malignes, induites par voie chimique ou virale.

3. Essais d'immunothérapie passive. On étudiera l'effet du sérum antilymphocytaire hétérosécifique sur la carcinogénèse ainsi que sur les tumeurs malignes, notamment du tissu lymphatique.

4. L'immunothérapie active non spécifique et spécifique de la leucémie sera étudiée chez les animaux et chez l'homme, l'accent étant mis sur les ruptures éventuelles de tolérance à l'égard des antigènes spécifiques.

5. Développement de néoplasmes en fonction de la réactivité immunologique. Ces études seront effectuées sur des animaux et sur l'homme porteurs de tumeurs traitées et non traitées.

2.2.2. Propriétés de surface

A. Généralités

Dans les relations entre tumeur et hôte, le comportement social des cellules cancéreuses est un des facteurs décisifs du sort final de l'organisme. Ce comportement est lié aux propriétés morphologiques, physiques et chimiques de la surface des cellules cancéreuses.

Deux compartiments de la surface cellulaire, qui sont en étroite corrélation, doivent être pris en considération; il s'agit de :

- a) la membrane unitaire avec sa spécialisation structurale (par exemple complexes de jonction);

.../...

b) la couche externe, riche en glycoprotéines (glyco-calyx).

Dans le cancer, les deux compartiments contribuent aux différents phénomènes d'attachement et de détachement, d'attraction et de répulsion cellulaires, dont le résultat est un comportement social altéré des cellules, culminant dans l'infiltration, la dissémination et la formation de métastases.

B. Projets expérimentaux spécifiques

1. Comparaison de surfaces cellulaires de cancers évoluant sous forme solide et ascite : adaptation des surfaces cellulaires au modèle général de croissance.

2. Comparaison de surfaces cellulaires à différents stades de croissance et de dissémination de cancers (tumeur primaire, cellules tumorales en transit, métastases) : adaptation des surfaces cellulaires au stade de dissémination dans l'organisme hôte.

3. Détermination du mode évolutif des cancers in vivo et in vitro, dans des conditions modifiées de surface des cellules (par exemple après soutirage de l'acide sialique de la couche externe) : sensibilité du comportement social à l'influence tensio-active.

Les méthodes suivantes seront utilisées pour ces études :

1. microscopie électronique : examen des propriétés morphologiques des membranes cellulaires : visualisation de la couche externe;
2. cytochimie, par microscopie ordinaire et électronique (y compris les techniques ayant recours à l'immunofluorescence et l'autoradiographie) : analyse de la composition de la couche externe des cellules;

.../...

3. électrophorèse cellulaire : mesure des charges électriques de surface;
4. microcinématographie : observation de la locomotion et de la division cellulaires;
5. biochimie : individualisation des différents constituants des membranes cellulaires.

On propose d'entreprendre ces études sur les tumeurs suivantes : carcinome d'Ehrlich (souris); carcinosarcome de Walker (rat); fibrosarcomes induits par AMC (rat et hamster); HaFu 25 (sarcome cellulaire réticulaire - hamster); GW 127 - à l'origine carcinome ovarien humain, hétérotransplantable sur le hamster, tumeurs humaines (spécimens chirurgicaux).

2.2.3. Interaction entre les cellules tumorales et le micro-environnement

A. Généralités

Les cellules cancéreuses ont un comportement social profondément modifié qui se traduit par une multiplication envahissante et la formation de métastases. C'est la conjonction de ces deux processus qui conditionne la malignité. La plupart des tumeurs primaires, prises au début, peuvent être détruites par la chirurgie et/ou la radiothérapie, mais des métastases peuvent s'être formées avant que la tumeur primaire ait été diagnostiquée, voire diagnosticable. Il est donc urgent de trouver une méthode (par exemple chimique ou immunologique) permettant de prévenir les métastases et de détruire les foyers dispersés de cellules cancéreuses avant qu'elles ne se transforment en métastases cliniquement reconnaissables. L'étude des interactions entre

les cellules cancéreuses et leur micro-environnement comporte des aspects morphologiques, biophysiques, biochimiques, immunologiques et pharmacologiques.

B. Projets expérimentaux spécifiques

- 1. Dissémination de tumeurs animales spontanées ou transplantées : aspects cinétiques; isolement de cellules cancéreuses en transit; techniques de biodosage pour la dissémination à son début et pour la dissémination "subclinique".
- 2. Réactions cellulaires et humorales de l'hôte à l'extension du cancer.
- 3. Effets de différents médicaments (par exemple composés cytostatiques, hormones, anticoagulants) sur la dissémination du cancer.

2.2.4. Aspects cinétiques de la prolifération et de la différenciation cellulaires

A. Généralités

La croissance de la tumeur est le résultat d'un processus de multiplication cellulaire qui a échappé partiellement ou entièrement aux mécanismes régulateurs qui normalement assurent l'intégrité de l'organisme, et qui maintiennent en équilibre hémodynamique le renouvellement et la destruction cellulaires dans chaque système cellulaire.

Notre connaissance actuelle des propriétés cytotinétiques des cellules néoplastiques est limitée. Ce n'est que depuis l'introduction du marquage radioactif des constituants de la cellule, il y a 10 à

.../...

15 ans, que l'on dispose de méthodes permettant d'étudier le cycle vital des cellules mammaires in situ. En dépit de ce progrès majeur, on connaît très peu le cycle vital des différentes cellules tumorales, la variabilité des différents paramètres des cycles vitaux, l'influence réciproque des cellules normales et néoplastiques in situ sur leur capacité de prolifération, sur les mécanismes régulateurs, ou leur absence, qui gouvernent la prolifération des cellules dans les tumeurs néoplastiques, par comparaison au tissu d'origine normal.

De nombreux médicaments utilisés à l'heure actuelle dans la thérapie anticancéreuse ont été mis au point dans l'hypothèse que la croissance de la tumeur était le résultat d'une prolifération plus rapide des cellules tumorales que celle des cellules normales. Ainsi, la destination essentielle de ces substances est d'interférer dans des processus essentiels à la multiplication de la cellule et par là-même à la croissance de tumeur. Des études récentes sur les tissus néoplastiques, notamment de la leucémie, ont démontré que cette conception non seulement donnait une image simpliste du type de l'affection, mais qu'en outre elle pouvait s'avérer complètement fautive dans nombre de cas.

C'est pourquoi l'on envisage d'examiner systématiquement les propriétés cytotinétiques de différents types de tumeurs cliniques et expérimentales et de trouver des méthodes permettant de caractériser les mécanismes régulateurs. Cet examen semble actuellement possible, par des moyens divers, tels que le marquage radioactif des constituants de la cellule, suivi d'une autoradiographie ou d'autres procédés de mesure. L'étude portera sur des tumeurs solides et sur leurs métastases, ainsi que sur différentes variétés de leucémie.

A partir des résultats de cette étude, il sera possible d'améliorer ou de développer des agents exerçant une action thérapeutique sur la

croissance de la tumeur. L'objectif ultime de la thérapie anticancéreuse, du point de vue cytotinétique, n'est pas de détruire des cellules, mais plutôt de les forcer à reprendre la voie normale en agissant d'une manière appropriée sur les mécanismes régulateurs qui régissent leur prolifération, leur différenciation, ainsi que leur maturation et leur élimination.

B. Projets cliniques spécifiques

1. Etude des paramètres cycliques cellulaires de tumeurs solides de types divers, par marquage de patients in vivo à la H^3 -thymidine, suivi de biopsies sérielles. Etude de l'influence d'une biopsie locale sur les propriétés réparatrices des cellules néoplastiques et comparaison avec les processus réparateurs normaux. L'accent sera mis sur l'étude des paramètres de cycle de transformation cellulaire et des différences par rapport à la normale. La teneur en ADN des cellules néoplastiques devra être déterminée et rapportée à la position de ces dernières dans le cycle cellulaire.
2. Etude des paramètres du cycle cellulaire dans les différentes formes de leucémie. Etude des caractéristiques de la prolifération d'une formation cellulaire médullaire, comparée à celles d'une formation cellulaire extramédullaire. Examen de la migration et du taux de migration des cellules entre le sang et les tissus. Essais d'individualisation des "cellules terminales" leucémiques et de leurs propriétés par rapport aux cellules encore capables de se multiplier.

C. Projets d'expériences spécifiques sur les animaux

1. Cinétique d'une population de cellules tumorales solides sur les animaux d'expérience; croissance normale et modèle de croissance,

.../...

réaction à une contrainte isolée et fractionnée, telle qu'une irradiation. Comparaison avec les effets obtenus au moyen d'agents chimiothérapeutiques.

2. Cinétique des leucoses (lymphosarcome et leucémie) sur des animaux de laboratoire. Irradiation extracorporelle du sang et de la lymphe en vue de l'étude des populations de cellules centrales et périphériques et de leur taux de migration.

3. Tissus hémopoïétiques : identification et séparation de cellules-souches dans des animaux de laboratoire par différentes méthodes, y compris la centrifugation de suspensions de cellules de moëlle osseuse et de rate. Modèle de repopulation de tissus hémopoïétiques après transfusion de suspensions de cellules-souches dans des récipients irradiés.

4. Effets de la microflore sur la cinétique du tissu hémopoïétique et lymphatique (études d'animaux stérilisés). Dans l'avenir, il conviendrait d'envisager d'étendre ces études à des singes stériles.

5. Influence des agents chimiothérapeutiques sur la cinétique de cellules immuno-compétentes.

2.2.5. Métabolisme des médicaments dans les cellules cancéreuses

Il est bien connu que les tumeurs individuelles, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, accusent de grandes différences de sensibilité aux agents antitumoraux. De récentes découvertes, par exemple, ont montré qu'une tumeur de cellules plasmiques résiste en général aux agents alkylants, mais qu'elle est particulièrement sensible à un dérivé, la moutarde à l'aniline. L'asparaginase est une matière non

.../...

toxique, mais qui le devient pour certaines tumeurs exigeant de l'asparagine pour leur croissance. Les agents du type de la cortisone ont également des effets spécifiques sur certains lymphomes.

Nous proposons donc d'examiner de façon plus systématiques les différences existant entre cellules cancéreuses au point de vue de la fixation, du métabolisme et de la résistance des agents antitumoraux.

Dans certains cas, le produit pharmaceutique antitumoral n'agit pas directement, mais indirectement, par formation d'un métabolite actif. Il importe donc d'établir dans quelle mesure une tumeur donnée possède les enzymes nécessaires à cette transformation métabolique. Dans d'autres cas, une tumeur peut posséder à leur place une enzyme qui désactive un agent antitumoral, les tumeurs qui ne contiennent pas cette enzyme particulière seront donc plus sensibles.

Il importera également de déterminer la variabilité de la fixation et du métabolisme de produits pharmaceutiques dans différentes populations de cellules cancéreuses. Les résultats expérimentaux peuvent être extrapolés aux études cliniques par analyse de la fixation et du métabolisme du matériel de biopsie cancéreuse humaine.

2.2.6. Réactions radiobiologiques

A. Généralités

Les radiations ionisantes sont un important agent d'éradication des tumeurs. Par conséquent, il importe d'étudier les réactions de cellules malignes à différents types et intensités de rayonnement, afin de comparer les effets des rayonnements à ceux des agents chimiothérapeutiques

et d'étudier les modifications de la radiosensibilité que l'on peut induire en employant des agents chimiques et en faisant varier les conditions dans lesquelles les cellules tumorales sont comparées. Dans un grand nombre d'applications pratiques, il est extrêmement important de connaître la réaction des tumeurs normales ou des populations de cellules normales, de sorte que l'on procède presque toujours à des études comparatives de tissus normaux.

Enfin, l'emploi de radiations ionisantes permet la modification du taux de division des cellules, dont l'effet est utilisé dans toute une série d'études sur la cinétique des populations de cellules tumorales.

B. Projets d'expériences spécifiques

1. Evaluation quantitative des effets obtenus en faisant varier le TLE du rayonnement, l'accent étant mis sur les effets des neutrons rapides. Les sujets d'expérience comprennent des cultures de cellules d'origine maligne et d'origine normale, des modèles de tumeurs d'animaux de laboratoire, et un certain nombre de tissus normaux. On mesure la réparation intercellulaire, la guérison et le taux de croissance de la population de cellules tumorales. Les dommages héréditaires non létaux font l'objet d'une attention spéciale.
2. Comparaison des dégâts causés par des agents cytotoxiques et par des radiations ionisantes en vue de déterminer la possibilité d'un traitement mixte rationnel. La modification de la radiosensibilité par traitement préalable aux agents chimiques est actuellement étudiée sur des cultures de tissus aussi bien que sur des animaux. En comparant les effets des radiations et des agents chimiothérapeutiques sur différentes tumeurs expérimentales, on peut également analyser les propriétés d'une tumeur,

déterminer ainsi ses possibilités de guérison au moyen de ces agents et sélectionner le meilleur agent curatif.

3. Irradiation extracorporelle du sang (EIB), à la fois sur des animaux de laboratoire et sur des êtres humains, afin d'étudier les effets de cette méthode sur la leucémie et sur les processus immunologiques et afin de faciliter les études de la cinétique cellulaire des tissus hématopoïétiques normaux et anormaux.

4. Etudes de la réaction des tissus normaux à différents types de radiations ionisantes (études EBR) et aux agents chimiques. L'accent est mis, dans plusieurs instituts membres, sur les tissus hématopoïétiques. Les effets des rayons X et des radiations UV sur le déclenchement de la mitose font en outre l'objet de recherches.

2.2.7. Propriétés moléculaires et cytogénétiques

Les interactions qui se produisent entre les différents mécanismes impliqués dans la recombinaison génétique, dans la réparation des lésions radio-induites et dans l'induction de provirus par des radiations ou des agents radiomimétiques devraient être étudiées. Le fait a été démontré que la réparation des lésions induites par UV et la recombinaison génétique dans la bactérie ont au moins quelques étapes en commun. Une bonne partie des mutants sensibles aux UV sont également des sujets déficients au point de vue de la recombinaison (re⁻) et la majorité de ces souches re⁻, si elles sont lysogéniques, ont également perdu la faculté d'être induites, par traitement aux radiations ou aux agents radiomimétiques, à produire des virus. Il est de première importance, tant au point de vue théorique qu'au point de vue pratique (protection contre les radiations; connaissance des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement impliqués dans l'induction du développement des provirus) de comprendre parfaitement ces interactions complexes.

.../...

B. Projets d'expériences spécifiques

On procède actuellement à des recherches sur les facteurs génétiques impliqués dans la recombinaison, ainsi que dans l'intégration et l'excision des provirus à l'aide du bactériophage tempéré et de certains phages apparentés ("lambdoïdes"). Le but de ces recherches est d'identifier les différents gènes bactériens et viraux impliqués dans la recombinaison, ainsi que dans l'intégration et l'excision des prophages; d'établir le rapport entre les produits géniques et les enzymes impliqués dans l'excision ou la réparation des fibres d'ADN; de contribuer ainsi à combler la lacune existant dans ce domaine entre les données génétiques et biochimiques.

2.2.8. Influence des virus sur les propriétés des cellules

A. Généralités

On sait que les virus provoquent chez différentes espèces animales une grande variété de tumeurs. Il a été démontré que beaucoup de ces virus provoquent un état malin dans des cellules normales infectées in vitro. Dans les conditions de culture des tissus, les cellules malignes peuvent être directement comparées aux cellules normales non infectées, et leurs propriétés définies. C'est ainsi qu'un certain nombre de nouvelles caractéristiques induites par des virus ont été détectées dans des cellules malignes, telles que la transplantation et les antigènes T. De plus, le rôle du virus peut être étudié par examen de la fraction du matériel génétique viral qui demeure active dans la cellule, même en l'absence du virus infectieux. Ces recherches, qui impliquent des recherches immunologiques, génétiques et biochimiques, pourraient aider à élucider le problème général de la carcinogénèse, ainsi que le rôle des virus dans la tumeur maligne.

.../...

B. Projets d'expériences spécifiques

1. On essaiera d'induire des tumeurs au moyen d'agents filtrants et d'étudier le mécanisme d'action de ces agents dans des tumeurs spontanées. Ces expériences comprennent différentes formes de leucémie humaine et animale, ainsi que certaines tumeurs solides. Des agents immunodépresseurs seront utilisés pour étudier la fonction du système de l'immunisation dans l'oncogénèse virale.
2. Des recherches seront entreprises afin de détecter des virus dans des cultures de cellules à l'aide de la technique de fusion cellulaire. En utilisant l'hybridisation ADN-ARN, on espère déterminer le matériel génétique viral incorporé dans les cellules transformées. Les deux techniques seront utilisées dans la recherche du matériel génétique viral dans les tumeurs et leucémies humaines.
3. Recherches sur les mécanismes de l'oncogénèse virale à l'aide de SV₄₀ et d'adénovirus comme modèles. Recherches sur le rôle des virus dans la carcinogénèse radio-induite *in vivo*.
4. Recherches sur l'interaction de virus et de phages ayant des propriétés cellulaires biochimiques et morphologiques différentes, ainsi que sur les fonctions génétiques par rapport aux propriétés lysogéniques des cellules.
5. Recherches sur l'effet de différentes formes de traitements du cancer (y compris la réaction du greffon vis-à-vis de son hôte) sur des tumeurs induites par virus et sur la persistance de l'agent viral lui-même.

6. A titre d'expériences fondamentales pour l'immunothérapie, on essaiera de modifier les propriétés des cellules antigéniques par contamination virale artificielle.

3. FONCTIONNEMENT DE L'EORTC

Comme indiqué au tableau II, les membres et leurs associés ont sélectionné - à partir des sujets de recherches qui les intéressent particulièrement et du matériel dont ils disposent - un ou plusieurs thèmes sur lesquels ils désirent coopérer, de façon qu'un thème donné puisse être étudié sous divers angles et au moyen de diverses techniques. Les membres qui travaillent dans le même domaine forment des groupes d'étude qui se réunissent à intervalles réguliers pour projeter des expériences et des études à réaliser en collaboration, pour faire le compte rendu des résultats obtenus, lesquels sont enregistrés dans des procès-verbaux de recherche, et pour décider de nouvelles expériences. Les données et les résultats obtenus par les différents laboratoires peuvent être distribués à tous les membres en vue de l'examen de certains aspects des recherches entreprises. Le président de chaque groupe d'étude fait un rapport aux réunions tenues régulièrement par l'EORTC (GECA), dont les membres ont la responsabilité de coordonner les différents groupes de projets pour en faire une communauté de recherches authentiques entre les différents laboratoires.

4. MATERIEL ET TECHNIQUES DISPONIBLES DANS LE CADRE DE L'EORTC

Le matériel et les techniques dont disposent les différents instituts et laboratoires des membres sont énumérés au tableau III. Ce tableau fait ressortir les possibilités qu'a l'EORTC de mener une recherche coordonnée.

Tableau I - European Organization for Research on treatment of cancer (EORTC)

PROCEDURE D'EXAMEN

Synthèse

(Groupe de coopération chimie organique et autres sources)

DISCUSSION EN GROUPE I

Banque de substances
(Garattini)

Toxicité DL₅₀
(Garattini)

Expériences in vitro :
Virus (Munk)
Mycètes (Sachsenmaier)
Cellules humaines et animales (Léonardi)

Evaluation statistique
(Schwartz)

DISCUSSION EN GROUPE II

Tumeurs animales transplantables :
Ehrlich } (Garattini)
Sarcome 180 }
Adenomaca. 755 } (Mathé)
Plasmocatomas }
Tumeur BP8 }
Leucémies virales :
Friend (Munk)
Raucher (Mathé)

Immunodépression
Albumine hétérospec.
Polio-virus
Greffes allogéniques
Plaques hémolytiques
(Amiel)
Réaction greffon-hôte
(v. Bekkum)

Tests spéciaux :
endocrines (Mithlbock)
Radiobiologiques
(v. Bekkum)

Evaluation statistique
(Schwartz)

DISCUSSION EN GROUPE III

Pharmacologie préclinique
(Garattini)

Tests spéciaux :
Transformation lymphocyte
(Fliedner)
Tumeurs virales (Munk)
Mécanisme d'action (groupe de
coopération biologie moléculaire)

DISCUSSION EN GROUPE IV

Tests cliniques :

Leucémies
Hématosarcomes
(Mathé)

Tumeurs solides
(Tagnon)

Tumeurs endocrines
(van Gilse)

Tests spéciaux :
Immunologie clinique (Amiel)
Radiobiologie clinique (Mathé)

Evaluation statistique
(Schwartz)

DISCUSSION EN GROUPE V

Epreuves cliniques

(différents groupes de coopération)

DISCUSSION EN GROUPE VI

Tableau II - Participation des membres aux projets de recherches proposés

Instituts des membres associés	Sélection des produits pharmaceutiques				Recherche cancérologique fondamentale : propriétés des cellules néoplastiques						
	Niveau expérimental	Niveau clinique	Synthèse des produits pharmaceutiques	Propriétés antigéni.	Propriétés de surface	Micro-environnement	Aspects cinétiques	Métabolisme des produits pharmaceutiques	Réaction radio-biologique	Propriétés moléculaires	Influence virale
Inst. Bordet, Bruxelles		+					+	+			
Lab. Génétique, Bruxelles										+	+
Cancérologie, Villejuif	+	+		+			+				+
Unité Statist., Villejuif		+									
Klin. Physiol., Ulm	+	+		+	+	+	+		+		
Virusforsch., Heidelberg	+										+
Krebsforsch., Heidelberg	+						+			+	
Oncologia, Torino		+									
Mario Negri, Milano	+					+		+			
Radiobiol., Rijswijk	+			+		+	+		+		+
Radiother., Rotterdam		+							+		
Biolog. Lab., Amsterdam											
Krebsforsch., Zürich					+	+					
Chester Beatty, London	+		+	+			+	+	+		
Surgery, Edinburgh		+		+							

Tableau III - Matériel disponible dans le cadre de l'EORTC (GECA)

Instituts des membres	Animaux de laboratoire															
	Elevage conventionnel									Elevage consan- guin		SPF			Exempts de germes	
	Souris	Rats	Hamsters	Cobayes	Lapins	Chiens	Chats	Porcelets	Singes	Souris	Rats	Souris	Rats	Singes	Souris	Rats
Bruxelles	+	+														
Villejuif	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Ulm	+	+		+	+	(+)	+			+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Heidelberg	+		+	+	+				+	+						
Torino																
Milano	+	+		+	+					(+)						
Rijswijk	+	+		+					+	+	+	+	+	+	+	+
Rotterdam																
Amsterdam									+	+	+	+	+		+	+
Zürich	+	+	+													
London	+	+	+							+	+	+	+			
Edinburgh	+	+		+	+	+				+	+	+				

(+) Disponibles vers la fin de 1968

.../...

106

Instituts	Souches de cellules (cultures de tissus)															
	Cellules humaines							Cellules animales					Divers			
	Héla	H. Ep. 2	WI 38	KB	Foie Chang	Tissu conjonctif Chang	Wish (Amion)	L. 1210	Fibroblastes	Yoshida	CV 1	B HK 21	3 F ₃	Rein de singe	Cultures d'organes	Micro-organismes
Bruxelles															+	+
Villejuif	+							+	+							
Ulm																
Heidelberg	++	+	+						+		+	+	+	+		+
Torino																
Milano	+	+		+	+	+	+									
Rijswijk	+ souche rénale humaine							+ souche tumorale					+			
Rotterdam																
Amsterdam									+							
Zürich		+							+							
London	+									+						
Edinburgh																

.../...

Instituts	Techniques histologiques et cytologiques															
	Microscopie					Autoradiographie										
	Conventionnelle	Cryostats	Lyophilisation	Contraste de phase	Fluorescence	H ₃	C ¹⁴	J ^{125/131}	Electronmicroscopie	Hématologie	Séparation cellulaire	Electroph. cellulaire	Micromanipulation	Microdensiphot.	Techn. cytogénétique	Microcinématographie
Bruxelles	+	+	+	†		+	+	+	+	+	+				+	
Villejuif	+			+	+	+	+		+	+	+		+		+	+
Ulm	+	+	+	+	+	+	+		+	+			+	+	+	
Heidelberg	+	+		††	+	††	+		+						+	
Torino	+															
Milano	+		+	+		+										+
Rijswijk	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+				+	
Rotterdam	+			+		+	+	+		+	+					
Amsterdam	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+			+
Zürich	+	+	+	+	+	+		+	+			+		+	+	
London						+	+		+	+		+		+	+	
Edinburgh	+			+	+	+	+				+				+	

Instituts	Sources de rayonnements						Dispositifs de mesure à isotopes					
	Radioth. convent.		Sources spéciales				Compteur bêta			Compteur gamma		
	200-300 kV	Cobalt 60	Accélérateur	Générateur de neutrons	Réacteur	Bétatron	Conventiennel	Scint. liquide	Compteur de faible actr. bêta	Conventiennel	Compteur à puits	Anthropogam-mamètre
Bruxelles	+	+	+			+			+	+		
Villejuif	+	+				+			+			
Ulm	+	+							+	+		
Heidelberg	+				+			++	+			
Torino	+	+										
Milano	+								+			
Rijswijk	+	+	+	+			+	+	+	+		
Rotterdam	+	+	+			+			+		+	
Amsterdam	+	+					+	+		+		
Zürich										+		
London	+								+			
Edinburgh	+		+				+	+		+	+	

Instituts	Tumeurs animales spontanées et transplantables																							
	Spont.		Transplantables																					
			Souris							Rats					Hamsters									
	Souris	Rats	Ehrlich	Sarcome 180	Adéno-12	MCA-sarcome	Lewis Lung Ca	H.P. mélanome	Plasmocytome	NK lymphome	Walker	Jensen	Yoshida AH 110	Yoshida AH 602	Nov. hépat.	T.8 Guérin	Fleyn. Jobl.	Sarcome 45	HaFu 25	SV 40	GV-127	MCA sarcome		
Bruxells																								
Villejuif			+																					
Ulm																								
Heidelberg					+															+				
Torino																								
Milano			+	+			+			+	+	+	+		+	+	+							
Rijswijk	+	+																						+
Rotterdam																								
Amsterdam	+	+																						
Zürich			+							+									+		+		+	
London	+		+	+			+	+	+	+		+		+										
Edinburgh	+				+																			

Tumeurs du XIème siècle

