

EUR 2643 . f

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE — EURATOM

LIBRARY COPY

**ETUDE DE L'EFFET DES RAYONNEMENTS
SUR
L'EMBRYON ET SES ORGANES *IN VIVO* ET *IN VITRO***

Rapport sur les recherches effectuées
au cours de la période du 1.10.1964 au 30.9.1965

1966



Rapport établi par
l'Institut d'Embryologie Expérimentale
Nogent-sur-Marne, France
Contrat Euratom N° 039-64-10 BIOF

AVERTISSEMENT

Le présent document a été élaboré sous les auspices de la Commission de la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (EURATOM).

Il est précisé que la Commission d'EURATOM, ses cocontractants, ou toute personne agissant en leur nom :

ne garantissent pas l'exactitude ou le caractère complet des informations contenues dans ce document, ni que l'utilisation d'une information, d'un équipement, d'une méthode ou d'un procédé décrit dans le présent document ne porte pas atteinte à des droits privatifs;

n'assument aucune responsabilité pour les dommages qui pourraient résulter de l'utilisation d'informations, d'équipements, de méthodes ou procédés divulgués dans le présent document.

Ce rapport est vendu dans les bureaux de vente indiqués en 4^e page de couverture.

au prix de FF 4,—

FB 40

DM 3,20

Lit. 500

Fl. 3,—

Prière de mentionner, lors de toute commande, le numéro EUR et le titre qui figurent sur la couverture de chaque rapport.

Imprimé par Van Muysewinkel s.p.l.
Bruxelles, janvier 1966

Le présent document a été reproduit à partir de la meilleure copie disponible.

EUR 2643.f

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE — EURATOM

ETUDE DE L'EFFET DES RAYONNEMENTS
SUR
L'EMBRYON ET SES ORGANES *IN VIVO* ET *IN VITRO*

Rapport sur les recherches effectuées
au cours de la période du 1.10.1964 au 30.9.1965

1966



Rapport établi par
l'Institut d'Embryologie Expérimentale
Nogent-sur-Marne, France
Contrat Euratom N° 039-64-10 BIOF

TABLE DES MATIERES

I)	ETUDE DE L'EVOLUTION DES CELLULES GERMINALES DE L'EMBRYON DE POULET	2
II)	ACTION DES RAYONS X SUR LA PHYSIOLOGIE ET LE METABOLISME D'ORGANES EMBRYONNAIRES	3
III)	MODE D'ACTION DES RADIOPROTECTEURS CHIMIQUES	5
IV)	MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	5
V)	ACTION DES RAYONS X SUR L'INDUCTEUR NATUREL DES AMPHIBIENS ..	6
VI)	ACTION DES SUBSTANCES RADIOMIMETIQUES SUR LE DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE	6
VII)	INFLUENCE DES IRRADIATIONS AUX RAYONS X SUR LA CROISSANCE D'UNE METASTASE HEPATIQUE D'UNE TUMEUR GASTRIQUE HUMAINE (Z 200)	7
	1) Irradiation à différentes doses de rayons X des explants tumoraux pris après 48 heures de culture	8
	2) Irradiations des supports mésonéphrétiques et gonadiques destinés à recevoir l'explant tumoral	9
VIII)	PROBLEMES DE REGENERATION	11
	BIBLIOGRAPHIE	12

Résumé

Les résultats des recherches présentées dans ce rapport ont trait à différents domaines de la radiobiologie. Elles concernent l'action des rayons X sur les cellules germinales, le pouvoir migrateur de ces cellules, ainsi que la synthèse d'ADN dans les gonocytes, qui a été étudiée à l'aide de marquages avec la thymidine tritiée. L'action des rayons X sur la physiologie et le métabolisme respiratoire du cœur et de l'intestin embryonnaire a été l'objet de recherches importantes. Certains effets biochimiques des rayons X sur la coenzyme I et sa glycohydrolase ont été mis en évidence. Le mode d'action de radioprotecteurs chimiques, tels que la cystéamine, a été étudié sur un organe embryonnaire cultivé *in vitro*. La microscopie électronique a permis de déceler certaines radiolésions précoces. La radiosensibilité de l'inducteur naturel des amphibiens a été mesurée ainsi que l'action tératogène de substances radiomimétiques telles que l'ypérite azotée. Des expériences d'irradiations de nodules cancéreux cultivés *in vitro* ont été entreprises et quelques problèmes de régénération résolus à l'aide d'irradiations aux rayons X.

ETUDE DE L'EFFET DES RAYONNEMENTS SUR L'EMBRYON ET SES
ORGANES IN VIVO ET IN VITRO^(*)

Rapport sur les recherches effectuées au cours de la
période du 1.10.1964 au 30.9.1965

Les recherches entreprises au cours de la première année du contrat ont porté sur différents domaines de la radiobiologie. Elles concernent l'action des rayons X sur les cellules germinales, l'étude de leur pouvoir migratoire et de la synthèse d'ADN dans les gonocytes. L'action des rayons X sur la physiologie et le métabolisme d'organes embryonnaires a été étudiée, de même que le mode d'action des radioprotecteurs chimiques. La microscopie électronique a été utilisée pour déceler les radiolésions précoces. La radiosensibilité de l'inducteur naturel des amphibiens a été mesurée, ainsi que l'action tératogène de substances radiomimétiques. Des expériences d'irradiation de nodules cancéreux cultivés in vitro ont été entreprises et quelques problèmes de régénération résolus à l'aide d'irradiation aux rayons X.

(*) Manuscrit reçu le 9 novembre 1965.

I) ETUDE DE L'EVOLUTION DES CELLULES GERMINALES DE L'EMBRYON DE POULET.

Les cellules germinales primordiales de l'embryon d'Oiseau sont localisées à un stade précoce, dans une zone extra-embryonnaire appelée "croissant germinal". Par la suite elles migrent, en empruntant la voie circulatoire, jusqu'au voisinage de la région gonadique, et colonisent les jeunes gonades. Le mécanisme par lequel les cellules germinales pénètrent dans l'épithélium germinatif a pu être élucidé de la manière suivante : Une irradiation aux rayons X localisée au croissant germinal permet d'obtenir des animaux complètement stériles. Si l'on greffe une gonade fertile, dont les gonocytes ont été marqués à l'aide de la thymidine tritiée, au voisinage de l'épithélium germinatif d'un embryon stérilisé, on peut mettre en évidence une migration des cellules germinales marquées vers l'épithélium germinatif. Cet épithélium exerce une action attractive vis-à-vis des cellules germinales contenues dans un ovaire de moins de 8 jours ou un testicule de moins de 14 jours. Ce phénomène d'attraction active des gonocytes est probablement d'ordre chimiotactique. (DUBOIS).

Un autre problème relatif aux cellules germinales concerne l'évolution de la synthèse de l'ADN dans les ovogonies. Un précurseur marqué de l'ADN, la thymidine tritiée, est introduit dans un milieu de culture sur lequel on cultive des ovaires embryonnaires à différents stades. Les expériences ont montré qu'il y a, entre le 9^e et le 12^e jour de l'incubation, une phase d'incorporation intense, qui correspond à la phase de multiplication des cellules germinales. A partir du 13^e jour, le pourcentage des ovogonies marquées décroît, et passe par un minimum au 14^e jour. Les ovogonies ne synthétisent plus d'ADN. L'incorporation du précurseur marqué reprend le 15^e jour et passe par un maximum au 17^e jour. A partir du 18^e jour les figures méiotiques sont nombreuses et la synthèse d'ADN est terminée (CALLEBAUT et DUBOIS).

II. ACTION DES RAYONS X SUR LA PHYSIOLOGIE ET LE METABOLISME D'ORGANES
EMBRYONNAIRES

L'irradiation localisée du coeur embryonnaire au troisième jour de l'incubation provoque une diminution de la puissance des pulsations, de telle sorte que des stases veineuses se produisent dans l'aire extra-embryonnaire. Cet effet s'observe dans les premières heures qui suivent l'irradiation et son importance est fonction de la dose administrée. Pour des doses comprises entre 1500 et 8000 r, le phénomène est le plus souvent réversible et la circulation redevient normale.

L'effet initial de l'irradiation consiste également en une tachycardie, qui, pour les doses utilisées, reste modérée et réversible. Cette accélération résulte d'un effet direct du rayonnement sur le coeur, on l'observe en effet sur des fragments de coeur cultivés in vitro. L'activité électrique du coeur embryonnaire de 4 jours 1/2 cultivé in vitro est perturbée par une irradiation de 10 Kr. Les modifications observées concernent l'amplitude de la déflexion intrinsèque, qui est diminuée, et surtout l'onde lente qui devient étalée et présente des crochetages variés, tandis que l'espace iso-électrique s'en trouve diminué ou même supprimé. Ces modifications sont en général réversibles.

Lorsque les doses de rayonnement administrées à l'ébauche cardiaque n'entraînent pas la mort rapide de l'embryon, on observe un effet tératogène sur l'organogenèse du coeur. Cet organe présente une hypertrophie gauche ainsi que des aberrations du cloisonnement dans le bulbe et le tronc artériel (LE DOUARIN).

L'action des rayons X sur le métabolisme respiratoire a pu être étudié par l'utilisation de la technique de Warburg adaptée à la mesure de la respiration d'organes embryonnaires en culture in vitro. Des fragments d'intestin de 10 jours d'incubation et des coeurs entiers de 4 jours reçoivent des doses variant de 3500 à 7000 r ; leur respiration est mesurée pendant une période de 6 jours.

Les résultats obtenus, permettent d'émettre un certain nombre de considérations : sur le matériel et aux doses utilisées, les rayons X exercent une inhibition de la consommation d'oxygène. Ce phénomène est d'apparition précoce et s'observe aussi bien pour l'ébauche cardiaque que pour l'intestin embryonnaire. Cette inhibition initiale de la respiration, qui est de l'ordre de 20 % de la valeur de la respiration mesurée avant l'irradiation, est suivie d'une phase de récupération qui peut être considérée comme complète au bout de 30 à 50 heures de culture. Après cette période, l'évolution de la respiration est identique à celle des explants témoins non irradiés.

Ceci montre que l'on peut considérer deux phases successives dans l'effet de l'irradiation : 1) Dans un premier temps, on observe un effet précoce réversible se traduisant par une inhibition temporaire de la respiration. 2) Dans un deuxième temps se produisent des radiolésions irréversibles conduisant à la mort différée un certain nombre de cellules. Les cellules non détruites ont, à ce moment, une consommation d'oxygène normale (KIRRMANN et LE DOUARIN).

En ce qui concerne les effets biochimiques des rayons X, nous avons pu évaluer, à l'aide de dosages spectrophotométriques, l'évolution de la teneur en coenzyme I (N A D) d'organes embryonnaires cultivés in vitro.

La teneur en N A D du coeur embryonnaire de 13 jours d'incubation diminue immédiatement après une irradiation de 30 Kr. Cet effet atteint son maximum 1/2 heure après la fin de l'irradiation, puis le taux de NAD se maintient à environ 70 % de la valeur normale pendant 2 heures. Cette diminution de teneur en NAD peut être interprétée comme résultant de la libération dans le cytoplasme d'une partie de la coenzyme-I-glycohydrolase (NADase) nucléaire. En effet, des dosages enzymatiques ont montré que l'activité spécifique de cet enzyme était légèrement augmentée dans la fraction cytoplasmique et diminuée dans la fraction nucléaire d'extraits de coeurs irradiés. Il semble donc que la perméabilité de la membrane nucléaire soit modifiée par les rayons X (LE DOUARIN et KIRRMANN).

III. MODE D'ACTION DES RADIOPROTECTEURS CHIMIQUES.

Les radioprotecteurs chimiques tels que la cystéamine protègent-ils contre les effets des rayons X en diminuant la respiration des cellules qu'ils imprègnent ou bien sont-ils capables d'exercer un effet protecteur sans modifier la consommation d'oxygène des tissus considérés ? La mesure de la respiration d'un organe embryonnaire cultivé in vitro et soumis soit à une irradiation, soit à une impregnation de cystéamine, soit à une combinaison des deux traitements nous a permis d'obtenir les éléments d'une réponse à cette question. Les résultats obtenus montrent que :

- 1) Quelle que soit la dose de cystéamine administrée à un intestin embryonnaire de Poulet (16 à 64 mM), quelques minutes avant une irradiation de 7500 r, tout se passe comme si l'organe considéré n'avait pas été irradié.
- 2) Cet effet protecteur exercé par la cystéamine est indépendant de l'action propre de cette substance sur la consommation d'oxygène de l'organe cultivé : l'effet inhibiteur de la cystéamine sur la respiration peut donc contribuer dans certains cas à augmenter son effet radioprotecteur, il ne suffit pas pour l'expliquer entièrement (KIRRMANN).

IV. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les altérations produites par les radiations ionisantes à l'échelle ultrastructurale ont été observées sur le myocarde de l'embryon de Poulet recevant en culture une forte dose de rayons X (30 Kr). Un des effets les plus caractéristiques de l'irradiation concerne la membrane nucléaire. On observe en effet de nombreuses interruptions de cette membrane, surtout au niveau de la membrane externe qui devient fragmentée et irrégulière. Les myofibrilles, par contre, conservent une structure inchangée. Dans certaines plages, le cytoplasme est pauvre en ribosomes. Certaines mitochondries présentent des altérations caractéristiques consistant en un gonflement,

une diminution du nombre des crêtes et une fragmentation de la membrane, les éléments du réticulum endoplasmique sont fréquemment dilatés (KIRRMANN, LE DOUARIN et CUMINGE).

V. ACTION DES RAYONS X SUR L'INDUCTEUR NATUREL DES AMPHIBIENS

Le mécanisme de la détermination et de la différenciation des ébauches nerveuses, chordales et somitiques des batraciens urodèles a été exploré à l'aide d'irradiations aux rayons X. Au stade jeune gastrula, l'ébauche présomptive du système nerveux est très sensible à l'action des rayons X. Cette sensibilité est due aux radiolésions de l'ectoderme, qui est incapable de se différencier en plaque nerveuse. Les propriétés du territoire inducteur sont, par contre, peu modifiées par l'irradiation. L'irradiation du territoire ectodermique à des doses variables, a permis d'observer une disparition progressive des différentes structures neurales, qui suit toujours un ordre déterminé : les structures céphaliques disparaissent les premières, suivies d'assez loin par les structures spinocaudales. Cette étude est une des premières qui ouvre la voie à l'analyse des propriétés de réactivité de l'ectoderme indifférencié. (REYSS-BRION).

VI. ACTION DE SUBSTANCES RADIOMIMÉTIQUES SUR LE DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

L'ypérite azotée, déposée en solution aqueuse ($3 \text{ à } 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) sur l'embryon de Poulet de 3 à 4 jours d'incubation, provoque l'apparition de caractères d'intersexualité. Le testicule gauche des embryons traités est transformé en ovotestis, constitué d'un noyau testiculaire et d'un cortex ovarien, le testicule droit est réduit. Le nombre des gonocytes est réduit. Les conduits génitaux, par contre, ne sont pas modifiés. Des résultats analogues ont été obtenus après irradiation aux rayons X de la région gonadique du jeune embryon de Poulet. Ceci confirme l'action radiomimétique de cette substance.

Un autre effet de l'ypérite azotée concerne l'apparition de malformations. La plupart des embryons traités présentent de graves malformations des membres, dont la plus caractéristique est la phocomélie. Dans les cas les plus accentués, les doigts semblent insérés directement au flanc de l'animal, les sujets les moins atteints possèdent des pattes ou des ailes raccourcies et déformées. Les doigts sont également malformés. Il n'y a que très peu de malformations accessoires. L'examen histologique des bourgeons de membre prélevés entre 17 et 120 heures après le traitement, révèle une action élective de l'ypérite sur les structures mésodermiques du bourgeon de membre. L'action de l'ypérite est tout-à-fait analogue à celle de la thalidomide sur l'embryon humain. L'analyse qu'en a faite Mademoiselle SALZGEBER a permis de comprendre l'action spécifique de la thalidomide (SALZGEBER).

VII. INFLUENCE DES IRRADIATIONS AUX RAYONS X SUR LA CROISSANCE D'UNE METASTASE HEPATIQUE D'UNE TUMEUR GASTRIQUE HUMAINE (Z 200).

Depuis les recherches d'Et. WOLFF et d'Em. WOLFF (1958-1961), plusieurs souches tumorales animales ou humaines ont pu être maintenues en culture organotypique grâce à l'association avec différents organes de l'embryon de poulet, indispensables à leur survie.

Une métastase hépatique d'une tumeur gastrique humaine est ainsi cultivée "in vitro" depuis le 10 Janvier 1962. Cette tumeur dénommée "Z 200" a servi à l'expérimentation décrite ci-dessous :

La souche tumorale est mise en culture sur du mésonéphros ou des gonades d'embryon de Poulet de 8 jours 1/2 avec interposition d'une membrane vitelline d'oeuf de Poule selon la méthode de culture en double membrane (Et. WOLFF, 1961).

Le milieu de culture est ainsi constitué (Et. WOLFF et Em. WOLFF, 1961) :

- Solution d'agar à 1 % dans le liquide de Gey 10 parties
- Extrait d'embryons de poulet de 9 jours 4 parties
- Sérum de cheval 4 parties

Les explants tumoraux ont un aspect lenticulaire transparent ou laiteux et une organisation cellulaire massive au sein de laquelle se constituent des cavités formées par la dégénérescence de petits amas cellulaires.

1) Irradiation à différentes doses de rayons X des explants tumoraux pris après 48 heures de culture.

Suite à une irradiation faible (200 Roentgen) les nodules cancéreux poursuivent une croissance normale au cours des 4 jours suivant l'irradiation, mais une nécrose des cellules superficielles se manifeste par l'apparition de points blancs. Cette nécrose de la couche cellulaire en surface est observable à l'histologie ainsi que des noyaux pycnotiques dispersés et des figures mitotiques anormales.

Au cours des 4 repiquages succédant à l'irradiation (soit pendant 32 jours), la croissance est ralentie et une évacuation continue de cellules mortes se produit. De rares mitoses apparaissent après un premier repiquage et leur importance augmente au cours des repiquages suivants.

Après 5 à 6 repiquages, c'est-à-dire 46 jours après irradiation, les explants redeviennent très prospères : ils s'épaississent, sont parfois très volumineux et retrouvent en général un aspect transparent. Les mitoses sont fréquentes en particulier au pourtour du nodule.

Les explants ont été ainsi cultivés pendant 70 jours, temps limite au-delà duquel on admet une survie indéfinie en culture.

Une dose moyenne de rayons X (553 Roentgen) permet encore une croissance observable dans les deux jours suivants mais après quatre jours, les explants sont couverts d'une abondante poussière de cellules mortes et ils sont très peu épais. Le nodule tumoral contient de très nombreuses vésicules bordées de cellules à noyaux pycnotiques ; les seules figures mitotiques sont des métaphases vraisemblablement bloquées ; l'ensemble présente un début de nécrose répartie au hasard et affectant de nombreuses cellules.

Au cours des repiquages suivants, la dégénérescence des explants s'accroît, et ils se réduisent de plus en plus. Le noyau central persistant est souvent très vésiculeux, il a une structure cellulaire lâche avec une faible densité de noyaux souvent très volumineux. Il n'y a pas de mitoses. Les nodules cancéreux n'ont pas survécu au-delà de quatre repiquages. Dans ce cas, même si certaines cellules n'ont pas été lésées, elles sont probablement en nombre trop restreint pour permettre une nouvelle croissance.

Après avoir subi une irradiation forte (1010 Roentgen), les explants tumoraux ne s'accroissent plus ; au cours des jours suivants ils prennent un aspect blanc, très piqueté et s'auréolent d'une zone de cellules nécrosées. L'histologie montre un nodule réduit de moitié, enveloppé d'une zone importante de dégénérescence il est constitué d'un tissu très lâche où sont dispersés des noyaux cellulaires souvent énormes. Il n'y a aucune division cellulaire. De plus, l'ensemble du tissu subit un commencement de nécrose. La lyse des cellules de l'explant s'accroît très rapidement du premier à un second et ultime repiquage.

2) Irradiations des supports mésonéphrétiques et gonadiques destinés à recevoir l'explant tumoral.

Environ 24 heures après leur mise en culture, le mésonéphros ou les gonades sont irradiés et les nodules cancéreux subissent des repiquages successifs sur de tels milieux.

Une irradiation du milieu à 553 r continue à permettre une croissance importante des tissus cancéreux qui ont un aspect sain identique à celui des témoins : ils sont épais, volumineux, ils présentent des mitoses.

Cette culture sur supports ainsi irradiés a été prolongée pendant 10 repiquages (70 jours). Les nodules ont tendance à s'étaler sur le milieu par une croissance horizontale en restant assez plats.

Cinq repiquages d'explants humoraux ont été effectués sur des supports de mésonéphros et de gonades préalablement irradiés à 830 Roentgen et également à 1010 Roentgen ; ce qui correspond à 35 jours de culture au cours desquels le développement fût normal avec toujours une tendance à l'étalement des tissus cancéreux, sans croissance en épaisseur. On y observe des mitoses et vraisemblablement les nodules étaient capables de poursuivre leur croissance en culture prolongée.

Les différentes doses de rayons X administrées au mésonéphros et à la gonade n'affectent pas l'intégrité de ces tissus qui restent sains. Toutefois les gonades un peu plus sensibles à des doses élevées montrent parfois des zones restreintes de nécrose.

Chez les expérimentaux comme chez les témoins, la région du mésonéphros correspondant à la partie centrale de l'explant est toujours partiellement dégénérée. Il en résulte très souvent une nécrose basale de la zone centrale du nodule, les cellules n'étant plus alimentées en substances indispensables à leur survie fournies par les tissus du mésonéphros.

Les témoins négatifs placés directement sur le milieu gélosé sans support d'organes embryonnaires ne survivent pas au-delà de quatre repiquages.

En conclusion :

1°) En culture "in vitro" une irradiation aux rayons X de la tumeur hépatique Z 200 est létale pour les tissus cancéreux si elle est supérieure à un seuil de 200 Roentgen ; ceci par action directe des radiations sur les structures chromosomiales des noyaux.

2°) Par contre l'irradiation à des doses relativement élevées (1010 r) du mésonéphros n'affecte pas la prolifération tumorale ultérieure. Cet organe continue à élaborer les substances indispensables à la croissance de la tumeur (DUMAS).

VIII. PROBLEMES DE REGENERATION

Des membres d'*Axolotl* irradiés à une dose convenable de rayons X, perdent leur pouvoir de régénération. Ce pouvoir peut être restauré par des greffes de tissus variés, greffes homologues ou hétérologues, ou implants de cellules embryonnaires. Les régénérats obtenus à partir de greffes de testicules sont fréquemment anormaux, tantôt incomplets, tantôt hypermorphes, les pattes régénérées comprenant un nombre de doigts anormalement élevé. (LAZARD).

En ce qui concerne les Planaires, une méthode d'irradiation utilisant des rayons X peu pénétrants, a permis d'obtenir la destruction totale et sélective des testicules situés dans la région dorsale du corps de l'animal. Les gonades se régénèrent ensuite en 2 à 3 semaines à partir de néoblastes qui viennent de la région ventrale et qui migrent le long des faisceaux musculaires. Ces deux catégories de recherches ont permis d'élucider l'importante question de la nature et des propriétés des cellules de régénération. (BRUNER).

BIBLIOGRAPHIE

CALLEBAUT M. et DUBOIS R. : Sous presse.

DUBOIS R., 1965 : Sur les propriétés migratrices des cellules germinales de gonades embryonnaires différenciées, chez l'embryon de Poulet, en culture in vitro. C. R. Acad. Sci. 260, 5108-5111.

DUBOIS R., 1965 : Sur l'attraction exercée par le jeune épithélium germinatif sur les gonocytes primaires de l'embryon de Poulet, en culture in vitro : démonstration à l'aide de la thymidine tritiée. C. R. Acad. Sci. 260, 5885-5887.

KIRRMANN J. M., 1964 : Effet inhibiteur de la cystéamine sur la consommation d'oxygène de l'intestin embryonnaire de Poulet en culture organotypique. C. R. Acad. Sci. 258, 4379-4381.

KIRRMANN J. M., 1964 : Relations entre l'effet radioprotecteur de la cystéamine et l'effet inhibiteur de cette substance sur la consommation d'oxygène d'un organe embryonnaire cultivé in vitro. C. R. Acad. Sci. 259, 2029-2031.

KIRRMANN J. M. et LE DOUARIN G., 1964 : Consommation d'oxygène et glycolyse en aérobiose d'organes embryonnaires en culture organotypique : effets d'une irradiation aux rayons X. Annales des Sciences physiologiques. 18, 383-402.

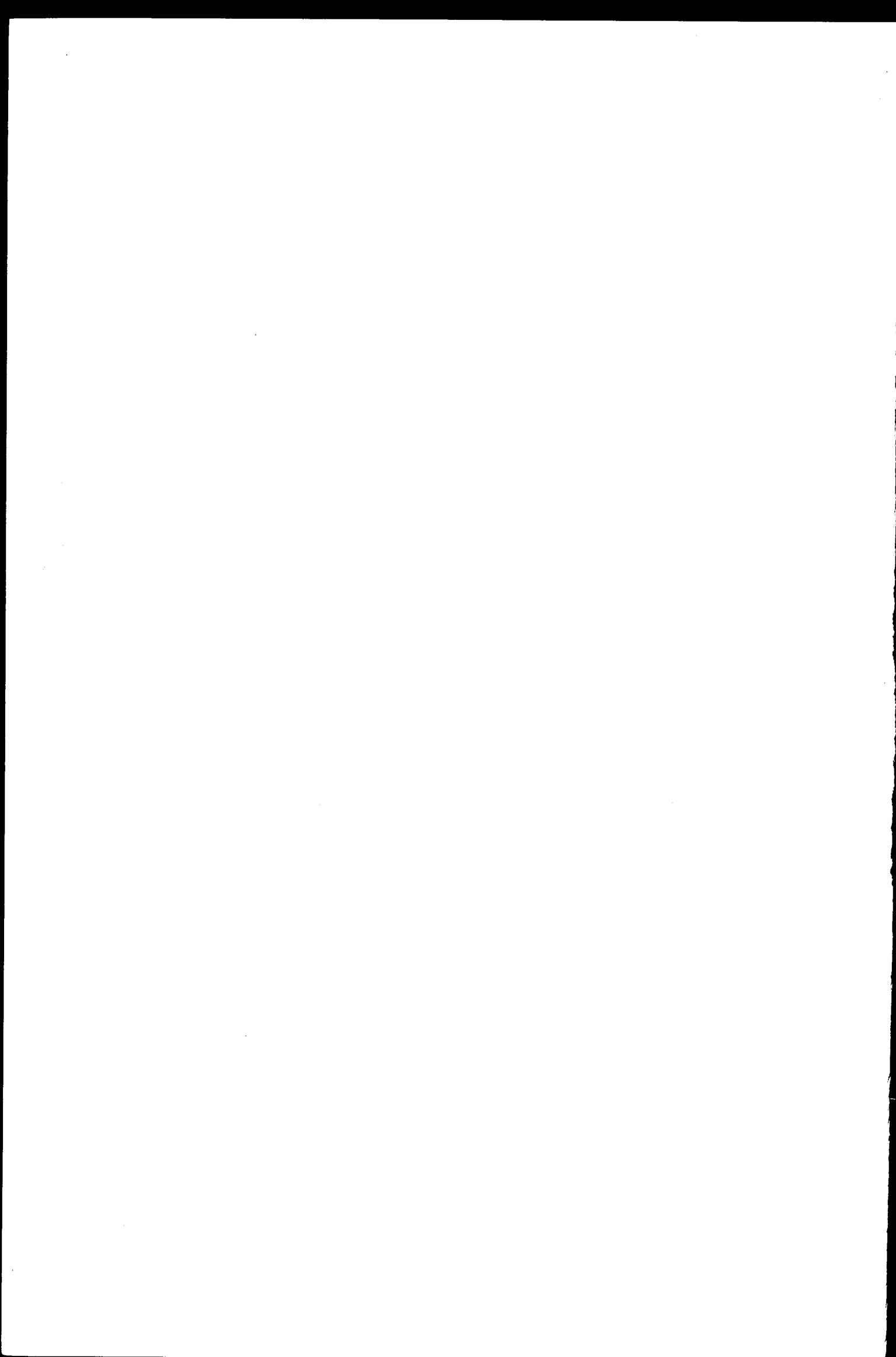
KIRRMANN J. M., LE DOUARIN G., CUMINGE D., 1965 : Aspect ultrastructural des radio-lésions précoces produites par une forte dose de rayons X sur le coeur embryonnaire en culture organotypique. C. R. Acad. Sci. 260, 671-673.

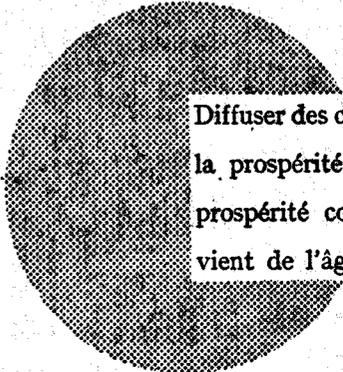
LAZARD L., 1965 : Régénération de membres irradiés chez l'Axolotl, induite par des greffes de testicule. C. R. Acad. Sci. 260, 1277-1279.

LE DOUARIN G., KIRRMANN J. M., 1964 : Action des rayons X sur la teneur en coenzyme I et sur l'activité de la coenzyme-I-glyco-hydrolase chez le coeur embryonnaire de Poulet en culture organotypique. C. R. Acad. Sci. 259, 2153-2155.

REYSS-BRION M., 1965 : L'effet des rayons X sur les potentialités respectives de l'ectoderme compétent et de son inducteur naturel chez la jeune gastrula d'Amphibien. Arch. Anat. micros. morph. exp. 53, 397-465.

SALZGEBER B., 1964 : La genèse de la phocomélie : altérations observées dans les bourgeons de membres d'embryons de Poulet traités par l'"ypérite azotée" C. R. Acad. Sci. 259, 2149-2151.





Diffuser des connaissances c'est distribuer de la prospérité — j'entends la prospérité collective et non la richesse individuelle — et cette prospérité contribue largement à la disparition du mal qui nous vient de l'âge des ténèbres.

Alfred Nobel

BUREAUX DE VENTE

Tous les rapports Euratom sont vendus dans les bureaux suivants, aux prix indiqués au verso de la couverture (lors de la commande, bien indiquer le numéro EUR et le titre du rapport, qui figurent sur la couverture).

PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES

98, Chaussée de Charleroi, Bruxelles 6

Banque de la Société Générale - Bruxelles
compte N° 964.558,
Banque Belgo Congolaise - Bruxelles
compte N° 2444.141,
Compte chèque postal - Bruxelles - N° 167.37,
Belgian American Bank and Trust Company - New York
compte No. 22.186,
Lloyds Bank (Europe) Ltd. - 10 Moorgate, London E.C.2,
Postcheckkonto - Köln - Nr. 160.861

OFFICE CENTRAL DE VENTE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

2, place de Metz, Luxembourg (Compte chèque postal N° 191-90)

BELGIQUE — BELGIË

MONITEUR BELGE
40-42, rue de Louvain - Bruxelles
BELGISCH STAATSBLAD
Leuvenseweg 40-42 - Brussel

DEUTSCHLAND

BUNDESANZEIGER
Postfach - Köln 1

FRANCE

SERVICE DE VENTE EN FRANCE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
26, rue Desaix - Paris 15°

GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

OFFICE CENTRAL DE VENTE
DES PUBLICATIONS DES
COMMUNAUTES EUROPEENNES
9, rue Goethe - Luxembourg

ITALIA

LIBRERIA DELLO STATO
Piazza G. Verdi, 10 - Roma

NEDERLAND

STAATSDRUKKERIJ
Christoffel Plantijnstraat - Den Haag

EURATOM — C.I.D.
51-53, rue Belliard
Bruxelles (Belgique)