



REAL ACADEMIA DE DOCTORS

Solemne sessió acadèmica honorats per la Fidelíssima Vila de Perpinyà,
on actuaran com a ponents

Excma. Sra. Anna Ma. Gil Lafuente

Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials

Excma. Sr. Jaume Gil Aluja

Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials

Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion

Excma. Sr. Rafael Orozco i Delclós,

Doctor en Medicina i Cirurgia

L'impacte mèdic i social de les cel·lules mare

Excma. Sra. Anna Ma. Carmona i Cornet

Doctora en Farmàcia

Nouvelles strategies oncologiques

Excma. Sr. Pere Costa i Batllori

Doctor en Veterinària

Les résistances bactériennes a les antibiotiques

Perpinyà

2005

Excma. Sra. Anna Ma. Gil Lafuente

Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales

Excm. Sr. Jaume Gil Aluja

Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales

Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en economie et gestion

Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós,

Doctor en Medicina i Cirurgia

L'impacte mèdic i social de les cel.lules mare

Excma. Sra. Anna Ma. Carmona i Cornet

Doctora en Farmàcia

Nouvelles strategies oncologiques

Excm. Sr. Pere Costa i Batllori

Doctor en Veterinària

Les résistances bactériennes a les antibiotiques

REAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-



Excma. Sra. Anna Ma. Gil Lafuente

Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales

Excm. Sr. Jaume Gil Aluja

Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales

Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion

Permetin-me unes breus paraules per manifestar públicament el més sincer agraïment per la cordial acollida que han dispensat a la nostra Reial Corporació. Perpinyà La Catalana, ciutat que desborda ciència, cultura i tradició permet a aquesta humil investigadora dirigir-se a tan docte auditori. Seran breus però sentides paraules que pretenen mostrar les inquietuds científiques dels qui cerquen un futur millor, un futur més pròsper i un futur més digne pels qui han de continuar la tasca iniciada per nosaltres.

NOUVELLES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE EN ECONOMIE ET GESTION

Des lois de la nature aux lois de l'économie

Une année après l'autre, une génération après l'autre, les chercheurs qui travaillent dans le domaine de l'économie et de la gestion des entreprises ont essayé de diriger leurs efforts vers la recherche d'un corps scientifique capable de mieux comprendre, d'**expliquer** de façon plus convenable et de traiter avec rigueur les phénomènes, toujours plus complexes qui peuplent le panorama des états, des institutions et des entreprises. Ils aspirent, de cette manière, à apporter des voies nécessaires pour rendre moins hostile à la convivance entre les membres de notre société, et rendre plus supportables les luttes qui ont lieu pour arriver à occuper une place dans un monde meilleur.

Mais, pour changer notre monde, il faut avant tout, le connaître profondément, et découvrir, si elles existent, **les lois** de son fonctionnement. Il faut prendre conscience que notre minuscule planète n'est qu'un brin de poussière perdu dans l'immensité de l'univers. Mépriser cet aspect important conduit inévitablement à l'échec des chercheurs.

La Science économique, et par là les sciences qui étudient l'entreprise, ont scruté, depuis pratiquement leur origine, les regards avec lesquels les physiciens observaient l'univers, en espérant trouver des signaux avec lesquels ils pourraient, en quelque sorte, estimer les scénarios où l'activité economico-financière des organisations se développerait. Et comme résultat, on a pu trouver que les lois économiques suivaient les lois de la nature. Mais aux «vides» ou «anomalies» de la nature se sont unis des comportements «anormaux» dans les systèmes

économiques. Et dans l'esprit de nombreux physiciens ont surgi et se sont entassées des questions sur la **signification de la réalité** et sur **l'existence du temps**, en même temps que les économistes s'interrogeaient sur **l'essence des phénomènes économiques** et sur **le fonctionnement des «forces»** qui les provoquent.

Et nous n'avons pas pu éviter que dans les coins les plus cachés de notre esprit s'agitent en tourbillons, des pensées qui cherchent la force suffisante pour émerger en forme de **mots** pour être présentées dans les vitrines que nous offrent les Foires de la Science. En attendant, les souvenirs de l'Histoire leur sont venus à l'aide. Et du fond de leur repos obscur, les enseignements reçus, presque oubliés, se sont convertis en **lettre écrite**, en récupérant de cette façon la mémoire des connaissances endormies.

Depuis de nombreux siècles, l'idée de « non temporalité » a attiré les réflexions des chercheurs, intéressés à vérifier la régularité du fonctionnement du Cosmos. Les philosophes grecs furent capables de trouver les lois qui décrivent les mouvements des planètes mais par contre, ils ne connaissaient pas les « lois » qui règlent les phénomènes les plus élémentaux de notre entourage. Le concept des lois de la nature, bien représenté par la métaphore « un monde qui fonctionne comme une horloge » se perd, donc, dans la nuit des temps et est très enraciné dans la pensée et les ouvrages de nos chercheurs.

Au XVI^{ème} siècle, Giordano Bruno écrivait que « l'univers est un, infini et immobile. Il n'y a rien en dehors de lui, entendant par là qu'il est le tout. Il n'a pas de génération propre, puisqu'il n'y a rien qu'il puisse chercher. Il n'est pas corruptible, étant donné qu'il ne peut pas se transformer en autre chose. Il ne peut ni augmenter ni diminuer, puisqu'il est infini. Il n'est pas altérable, car il n'a rien à

l'extérieur **qui puisse l'affecter** ».¹ Cette idée, exprimée par Bruno, a déteint sur la pensée scientifique occidentale pendant plusieurs siècles. Voilà une manifestation de la **conception mécaniste** de l'univers.

Cette attitude face au fonctionnement de l'univers a été une conséquence de l'observation des mouvements qui s'y produisent et des essais pour résoudre les problèmes posés. Dans ce sens, et comme un bon exemple, nous pouvons citer le contenu du 3^{ème} chapitre de la mémoire «Le problème des trois corps et les équations de la dynamique» de Jules Henri Poincaré (1854-1952) dans lequel il s'efforce de mettre en évidence l'existence de **solutions périodiques** pour les équations différentielles.

Pour donner un exemple, les physiciens ont recours à l'image élémentaire d'un satellite artificiel et on cherche à savoir s'il possède une orbite périodique. Ainsi, au lieu de suivre avec un télescope toute sa trajectoire autour de la terre, ils le placent de sorte qu'il «balaie» un plan qui va du nord au sud, d'un horizon à l'autre, et qu'il soit aligné avec le centre de notre planète. Ils notent l'endroit où il passe pour la première fois, ainsi que sa direction et sa vitesse. Et ils attendent, en tenant compte seulement du plan. La périodicité exige qu'il repasse par le même point, à la même vitesse et dans la même direction. En agissant ainsi, au lieu d'observer tous les états, il suffit d'en observer quelques uns. Cette surface est nommée la **section de Poincaré**, car c'est lui qui l'a utilisée pour essayer de trouver les mouvements périodiques d'un petit corps sujet aux forces de deux autres corps de grande masse, qui eux, ne sont pas affectés par lui,

¹ **Bruno, G.**: "De la causa", Opera Italiane, cinquième dialogue. I.Bari 1907. Cité par Leclerc.I: The Nature of Physical Existente. George Allen and Urwin Ltd.Londre 1972, page 88.

comme par exemple, une particule interstellaire et deux planètes. Les deux grands corps bougent en formant chacun une ellipse autour de leur respectif centre de gravité, mais le petit corps oscille d'un côté à l'autre, sans qu'il ne puisse rien faire pour changer sa trajectoire libre. Son comportement est compliqué et anti-intuitif. En effet, le système commence une activité dans un état et suit une courbe. Lorsqu'il revient à la section de Poincaré, il passe par un autre état, puis par un autre, et un autre, etc.... et ainsi de suite. Le système traverse, en définitive, la section de Poincaré, par une **séquence incertaine** de points. Poincaré se trouve alors face à une situation que nous appellerions aujourd'hui chaotique.

Mais pendant que notre **civilisation** considérait l'univers comme un **mécanisme d'horlogerie**, en pensant que les **équations déterministes** conduisaient toujours à un comportement régulier, la **philosophie orientale**, et l'hindouisme en est un exemple, en **possédait une perception plus complexe**. Selon la pensée hindoue, le « cosmos » passe par **3 étapes** ; la **création** (dont le dieu est Brahma), la **conservation** (dont le dieu est Vishnu) et la **destruction** (dont le dieu est Shiva). La **conservation représente l'ordre**, la **destruction le désordre**. L'ordre et le désordre représentent **2 manières de manifester la divinité** : la **bénévolence et l'harmonie d'une part**, la **colère et la discorde d'autre part**. Mais elle ne signifie, en aucun cas, la **différence entre le bien et le mal**. Les mathématiciens commencent à peine maintenant à considérer l'ordre et le désordre comme **2 manifestations différentes d'un déterminisme sousjacent**. Autrement dit, **un même système peut donner lieu à un ensemble d'états**, les uns « **ordonnés** », les autres « **désordonnés** »

Dans notre domaine de la pensée, on peut signaler que l'étude du comportement des systèmes économiques a été

réalisée très souvent et dans une certaine perspective, à partir des processus markoviens et pseudo-markoviens.² En se basant sur ceux-ci, les chercheurs ont pu trouver quelques solutions aux problèmes séquentiels, ce qui nous a mené à considérer trois grands groupes :

- 1) Lorsque, à partir de données certaines et d'un système connu, les résultats convergent à la limite. Il s'agit de **systèmes ergodiques**.
- 2) Lorsque, sous ces mêmes circonstances, le système n'a pas une solution unique connue, mais il y a une oscillation régulière des solutions. Nous sommes en présence de **systèmes périodiques**.
- 3) Mais il existe aussi des systèmes dans lesquels, aussi longtemps que le temps passe, nous ne sommes pas capables de trouver des régularités, mais des états «**désordonnés**».

Nous nous trouvons à l'aise, vu le confort que le traitement des deux premiers nous apporte. Mais par contre, nous sommes déconcertés par le manque de « règles » du comportement régularisable du troisième.

Ce panorama esquissé de manière grossière peut expliquer la recherche des réponses à la signification de deux éléments qui veillent dans tout processus de recherche: **la réalité et le temps**.

² Kaufmann, A. et Gil Aluja, J.: "Nuevas técnicas para la dirección estratégica" Publications de L'Université de Barcelona. Barcelona, 1991, pages 45-66 et 129-133.

Brèves considérations sur la réalité et le temps

Et c'est alors qu'apparaît la première question: ces concepts sont-ils indissociables entre eux? Normalement, nous associons la réalité au **moment actuel**. Le passé a **cessé d'être**, et le futur **n'est pas encore**. On dirait que notre pensée se déplace de façon que l'incertitude du demain ne le soit plus pour se convertir en réalité éphémère d'aujourd'hui, qui, à son tour, laisse la place à la certitude du passé.

Mais cette perception vitale choque en plein avec la rationalité avec laquelle les physiciens assument le concept du temps. Pour eux, il existe un «paysage temporel» où se trouvent tous les événements du passé, du présent et du futur. Le temps ne bouge pas, les objets bougent dans le temps. Le temps **ne passe pas**; il est, simplement. Le flux du temps est irréel; ce qui est réel, c'est le temps.

A cet égard, la correspondance écrite au cours des dernières années de leur vie respectives, entre Albert Einstein et Michele Besso³ est très révélatrice. Devant la question répétitive du premier «Qu'est-ce le temps? Qu'est-ce l'irréversibilité?», le second répond. «**L'irréversibilité est une illusion**». A l'occasion du décès de Besso, Einstein écrit une lettre à son fils et à sa sœur où l'on trouve les mots suivants: «Michele est passé devant moi en laissant ce monde étrange. Cela n'a pas d'importance. Pour nous, physiciens convaincus, la distinction entre passé, présent et avenir n'est qu'une illusion, aussi persistante soit-elle ».

³ **Einstein-Besso**: Correspondance. Ed. P. Speziali. Hermen. Paris 1972, page 88.

Malgré de telles affirmations, il est difficile d'accepter une nature sans temps. **Homère**, dans *L'Iliade*, met **Achille** dans la position de la recherche de quelque chose permanent et immuable, qu'il ne découvre que tardivement, au moment où il va perdre la vie. L'œuvre s'appuie donc sur le problème du temps. Comme contrepoint, dans «L'Odyssee», **Ulysse** peut choisir entre l'éternelle jeunesse et l'immortalité (en étant pour toujours l'amant de Calypso), ou le retour à l'humanité, c'est-à-dire à la vieillesse et à la mort. Il choisit le temps et le destin humain, méprisant l'éternité et le destin des dieux. Devons-nous choisir la conception non temporelle, qui implique l'aliénation humaine, ou l'acceptation du temps qui semble s'affronter à la rationalité scientifique? Une profonde incompatibilité palpite, entre la «**raison classique**» avec une vision non temporelle et «**notre propre existence**» assaisonnée par le temps.

Pour la physique classique, une horloge mesure des durées entre les événements, mais ne mesure pas la vitesse avec laquelle on passe d'un événement à l'autre. Ainsi donc, le passage du temps dépend de la personne qui le perçoit. Il s'agit alors d'une conception subjective.

On ne peut pas nier la validité des concepts passé et futur, même en soutenant l'inexistence du « flux du temps ». En économie, on trouve une grande quantité de phénomènes irréversibles. On dira même qu'ils sont majoritaires. Il existe donc, une asymétrie des objets dans le temps, mais non pas une asymétrie du temps. Dans ce sens, donc, l'asymétrie est une propriété des objets, et non une propriété du temps.

Nous pouvons maintenant nous demander comment l'idée du « passage du temps » a pu **s'enraciner** dans le subconscient des économistes et gestionnaires d'entreprises et d'institutions, Nous trouverons peut-être la réponse dans les deux aspects de l'asymétrie :

- a) **L'entropie** d'un système est en **relation directe** avec **l'information** qu'il reçoit. Les nouvelles sensations ajoutent de l'information et augmentent donc l'entropie. L'emmagasiner d'informations est un processus à direction unique, irréversible.

- b) Le principe d'**indétermination de Heisenberg** implique un futur non déterministe. En mécanique quantique, un état, aujourd'hui, peut donner lieu à plusieurs états dans le futur, sans qu'il soit possible de prédire lequel deviendra réalité. De toutes façons, il est très difficile d'arracher de la pensée économique la notion de flux temporel, même lorsque, paradoxalement, la présence de l'irréversibilité, avec toute sa charge de non temporel, a été une **constante** dans les apports les plus durables du corps scientifique de l'économie.

Le carrefour géométrique darwinien

Il n'y a pas de doute que quelque chose d'important était prêt à émerger à la surface de l'activité scientifique, lorsque les premières essences de l'évolutionnisme, riche héritage du XIX^{ème}, se distillaient. Quelques coups de pinceau devraient pouvoir nous placer au point de départ d'une nouvelle aventure. Et nous aurons, pour cela, recours à **Darwin** et **Clausius**.

Dans son œuvre fondamentale « L'origine des espèces », publiée en 1859, **Darwin** combine deux éléments: **fluctuation** et **irréversibilité**. Il soutient, en effet, que les **fluctuations** dans les espèces biologiques grâce à la sélection du milieu, donnent lieu à une évolution biologique **irréversible**. En associant les fluctuations (qu'il associe à

l'idée du hasard, que nous appellerions aujourd'hui incertitude), et l'irréversibilité, on obtient une **autoorganisation des systèmes** avec une complexité croissante.

De son côté, **Clausius** formule en 1865, la « loi d'augmentation de l'entropie », avec la division correspondante entre **processus réversibles** et **processus irréversibles**. Cette distinction devient explicite dans la 2^{ème} loi qui postule l'existence d'une fonction, l'entropie,⁴ qui dans un système isolé, augmente lorsqu'il existe des processus irréversibles et reste constante en présence de processus réversibles. L'entropie atteint, donc, une valeur maximum lorsque le système est sur le point d'arriver à l'équilibre et termine le processus irréversible. Le physicien **Ludwig Boltzmann** (1844-1906) arriva à la conclusion que l'entropie S est liée à la probabilité P . Sur sa pierre tombale, la formule :

$$S = k \cdot \ln P$$

a été gravée. Dans cette formule, k est une constante universelle et à laquelle **Max Karl Erns Ludwig Planck** (1858-1947) associa le nom de **Boltzmann**.

Aussi bien dans le **cas de Darwin** comme dans celui de **Boltzmann**, le hasard et l'évolution sont étroitement liés, mais le **résultat** de leurs recherches respectives conduisent à des **conclusions contraires**. Chez Boltzmann, la probabilité arrive à son maximum lorsqu' elle atteint l'uniformité. Tandis que chez Darwin, l'évolution conduit à de nouvelles structures autoorganisées.

⁴ Le mot entropie vient du grec et signifie "évolution".

Il est vrai que, de quelque point de vue que ce soit, l'univers **possède une structure complexe**. Jacques Monod soutient dans son livre « Le hasard et la nécessité » que la vie est un simple accident dans l'histoire de la nature qui, pour une raison pas très claire, est capable de se maintenir. Sans aucun doute quelques phénomènes peuvent se décrire parfaitement par des équations déterministes (mouvement des planètes), mais, par contre il y en a d'autres qui suivent des processus incertains, ou en tout cas stochastiques (développements biologiques). Il se pourrait que la vie, en ce qu'elle a d'irréversible, se trouvât aussi inscrite dans les lois générales depuis le moment primogène du Big-Bang. Mais la science, à force de chercher les généralisations, les symétries et les lois, a trouvé ce qui est changeant, temporel et complexe.

Cherchant à ordonner le désordre

Les étudiants de toutes les branches du savoir observent des processus qui font la transition du chaos à l'ordre, c'est-à-dire des séquences dirigées vers une autoorganisation. La question qui se pose est celle-ci: Comment cette création de structures, c'est-à-dire cette autoorganisation a-t-elle lieu? Etant donnée l'entropie d'un système, si celui-ci est perturbé de telle façon qu'un état reste suffisamment près de l'équilibre, le système répond en rétablissant la situation initiale. Il s'agit d'un **système stable**. Mais si on mène un état suffisamment loin de l'équilibre, il tombe dans une situation d'instabilité par rapport à la perturbation. On a l'habitude d'appeler ce point: **point de bifurcation**. Et c'est là qu'apparaissent de nouvelles situations qui peuvent correspondre à des comportements éloignés de l'origine. Dans ce contexte, les équations déterministes ne sont plus utiles pour prédire quel sera le chemin choisi parmi ceux de

la bifurcation. Dans de nombreuses bifurcations, une rupture de symétrie se produit. Dans le cas où il y a une solution «à gauche» et une autre «à droite», la nature en exige une seule. On peut dire, ainsi, qu'il existe une **symétrie dans les équations mais pas dans les solutions**.

Comme Paul Valéry⁵ remarque, «le sens du mot déterminisme est vague au même degré que le mot liberté...». «Le déterminisme rigoureux est profondément déiste. Car il faudrait un dieu pour apercevoir cet enchaînement infini complet. De sorte que le dieu retranché de la création et de l'invention de l'univers est restitué pour la compréhension de cet univers ». Un univers dans lequel les formes que nous voyons dans la nature ne ressemblent pas, normalement, aux figures géométriques traditionnelles de la mathématique, bien que parfois elles l'aient. Rappelons qu' en 1610, Galileo Galilei dit que «**la mathématique est le langage de la nature** ». Mais il est vrai que la géométrie de la nature est très difficile à représenter avec les formes habituelles euclidiennes ou avec le calcul différentiel. Son **ordre rare** le convertit en **chaotique**. Nous adoptons ainsi le terme donné par Norbert Wiener, lorsqu' il voulait exprimer une forme de désordre extrême.

Benoît Mandelbrot, dans son œuvre «The fractal geometry of nature» signale que les nuages ne sont pas des sphères, ni les montagnes des cercles, ni que l'écorce des arbres est lisse. A partir de cette idée, il développe une nouvelle mathématique capable de décrire et d'étudier la structure irrégulière des objets naturels. Il établit le mot «**fractal** » pour désigner ces nouvelles formes géométriques.

⁵ Valéry, P.: Cahiers I. Bibliothèque de la Pléiade. Ed. Gallimard. Paris. 1973. Pages 651 et 531

Les fractales, tout comme le chaos, reposent sur la structure de l'irrégularité. Dans les deux, l'imagination géométrique acquiert une importance fondamentale. Mais, si dans les fractales c'est la géométrie qui domine, dans le chaos celle-ci se trouve soumise à la dynamique. Les fractales donnent un nouveau langage susceptible de décrire la forme du chaos.

Les formes géométriques traditionnelles (triangle, carré, cercle, sphère, cylindre) perdent leur structure lorsqu'elles sont agrandies (un cercle devient une ligne droite monotone, lorsqu'on l'observe à une échelle suffisamment grande, pour le tout petit être humain, la terre est lisse). Le terme fractal décrit un genre d'objet géométrique qui continue à manifester une structure détaillée à un grand nombre d'échelles.

Au début, les objets naturels, aussi bien ceux qui nous sont familiers (comme la Lune, la Terre, les Mers) que ceux qui nous le sont moins (comme une collection d'erreurs dans une liste de statistiques), sont des systèmes, puisqu'ils sont formés par des parties différenciées en connexion entre elles. La dimension fractale met en évidence un aspect de ces lois de connexion.

Les possibilités d'emploi de ces fractales sont très grandes. Les fractales mettent en évidence une nouvelle vision de la nature qui, maintenant, est susceptible d'être modélisée mathématiquement. Les possibilités de représenter de manière géométrique des phénomènes économiques irréguliers ouvrent les portes pour l'emploi des fractales dans le domaine des sciences sociales. La préoccupation des fluctuations aux Bourses ne pourrait-elle pas stimuler les économistes et spécialistes en gestion pour l'étude de cette nouvelle géométrie de la Nature?

Naissance et développement d'une théorie de l'incertain.

Il est impensable de ne pas accepter que les systèmes sont très sensibles aux variations des conditions initiales ou de celles qui existent à un certain moment de leur activité. Autrement dit, on conçoit que lorsqu'une **perturbation dépasse un certain niveau**, les déviations futures mènent à un processus non contrôlable par le système lui-même et c'est alors que se produisent de nouveaux phénomènes inattendus. Et c'est avec cette conviction que l'on peut imaginer comment, il y a quatre milliards d'années, qu'une cellule vivante a pu surgir d'une vulgaire culture d'acides aminés. La complexité de ces systèmes fait qu'on ne peut comprendre ni expliquer cela par des lois déterministes, soutenues et développées à partir d'équations linéaires. Il a fallu et il faudra une grande dose d'imagination pour rompre les liens qui nous attachent au passé, les remplaçant par des équations différentielles « non linéaires », porteuses de tout un arsenal descriptif de situations incertaines. Des points de vue d'hier et d'aujourd'hui cohabitent ou collaborent à cette tâche. On remarquera parmi ceux-ci **la théorie des sous-ensembles flous** qui a son épiscentre dans une querelle qui date de plus de 2000 ans. En effet, Aristote (384-322 av. J. C.) faisait remarquer: «Une simple affirmation est la première espèce de ce que nous appelons les propositions simples, et une simple négation est la seconde classe de celle-ci... En ce qui concerne les choses passées ou présentes, que les propositions soient positives ou négatives, elles sont par nécessité vraies ou fausses. Et des propositions qui s'opposent entre elles, l'une doit être vraie et l'autre fausse ».⁶ La pensée des **stoïciens** allait dans ce même sens et on attribue à l'un d'eux, Crisipo di Soli (281-208 av. J. C.)

⁶ **Aristote**: Œuvres .Logique. De la expresión o Interpretación. Ed. Aguilar. Barcelona, 1977, pages 258-260.

l'énoncé de ce que l'on appelle «le **principe du tiers exclus**» (une proposition est vraie ou fausse). Les **épicuriens** contestèrent vigoureusement ce principe, en faisant remarquer qu'on ne peut l'accepter que s'il n'existe pas une troisième solution (*tertium non datur*) (tiers exclus). Malgré son matérialisme, Epicure croyait en la liberté de la volonté, suggérant même que les atomes sont libres et se déplacent parfois avec une totale spontanéité. Cette idée a des affinités évidentes avec le principe d'incertitude mentionnée ci-dessus.

Il faut encore 22 siècles avant que Luckasiewicz,⁷ en reprenant l'idée des épicuriens, fasse remarquer qu'il existe aussi des propositions qui ne sont ni vraies ni fausses, mais indéterminées. Et cela lui permet d'énoncer son «principe des valences » (chaque proposition a une valeur de vérité). Il commença par affecter trois valeurs de vérité: vrai (1), faux (0), indéterminé (0,5), pour généraliser ensuite, à n valeurs, n étant égal ou plus grand que (2). Et c'est ici que commence le chemin de ce qu'on appelle les logiques multivalentes.

A l'occasion du Congrès International S.I.G.E.F. de Buenos Aires,⁸ nous avons essayé d'installer la position épicurienne aux nouvelles coordonnées surgies du travail de Zadeh,⁹ en énonçant «le principe de la simultanété graduelle » (toute proposition peut-être à la fois vraie et

⁷ **Luckasiewicz, J.:** "Ozasadzie wylaczonego srodka" Przegl' de Filozficzny, 13, 1910, pages 372-373.

⁸ **Gil Aluja, J.:** Lances y desventajas del nuevo paradigma de la teoría de la decisión. Proceeding du 3^{ème} Congrès de la Sociedad Internacional de Gestión y Economía Fuzzy. Buenos Aires. 10-13 novembre 1996. (non numérotés).

⁹ **Zadeh, L.:** Fuzzy Sets. Information et contrôle. 8 juin 1965, pages 338-353.

fausse, à condition de donner un degré à sa vérité et un degré à sa fausseté). Avant et après, de nombreux scientifiques ont construit, pierre par pierre, les fondations de ce qui pourrait être un nouveau bâtiment du Savoir. Dans cette perspective de la Connaissance, plusieurs noms jalonnent déjà ce chemin fructueux : Rosenfeld, qui étudie en 1971 les relations floues,¹⁰ de Luca et Termini, qui travaillent avec le concept d'entropie non probabilistique,¹¹ Kaufmann, en 1973, en incorporant l'opérateur de convolution maximum aux équations de relations floues;¹² Sugeno, en 1977 pénètre dans le domaine des mesures floues;¹³ Zimmermann, en 1978 développe en profondeur les opérations des sous-ensembles flous.¹⁴ De nombreux groupes de recherche appartenant à des Universités des cinq continents travaillent aujourd'hui dans les différentes branches de l'arbre de la Science. Nous leur rendons hommage, ainsi qu'à tous ceux et celles qui ont entrouvert des portes pour que d'autres puissent les franchir. A tous ceux dont nous ne connaissons jamais le

¹⁰ **Rosenfeld, A.**: "Fuzzy groups". *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 35.1971, pages 512-517.

¹¹ **De Luca, A. et Termini, S.**: "A definition of non probabilistic entropy in the setting of fuzzy set theory". *Information and Control* 1972, 20, pages 301-312.

¹² **Kaufmann, A.**: "Introduction à la théorie des sous-ensembles flous à l'usage des ingénieurs ». Masson et Cie. Editeurs. Paris 1973, pages 60-65.

¹³ **Sugeno, M.**: "Fuzzy measures and fuzzy integrals, a survey". Dans Gupta, Saridis et Gaines, 1977, pages 89-102.

¹⁴ **Zimmermann, H. J.**: "Results of empirical studies in fuzzy set theory" dans Klir, G. J.: *Applied Systems Research*. Plenum Press. New York 1978, pages 303-312.

nom, à ceux qui n'ont même pas droit à un misérable petit coin dans les pages presque infinies de l'Histoire.¹⁵

¹⁵ **Gil Aluja, J.** "Genesis de una teoría de la incertidumbre". Discours prononcé à l'occasion de la remise de la Grande Croix de l'Ordre Civil de'Alphonse X Le Sage. Ed. Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras et Reial Academia de Doctors. Barcelona, 20 janvier 2000, page 27.



Excm. Sr. Rafael Orozco i Delclós,
Doctor en Medicina i Cirurgia
L'impacte mèdic i social de les cel·lules mare

L'IMPACTE MEDIC I SOCIAL DE LES CEL·LULES MARE

Sempre m'he preguntat per què, en un atac de feminisme exagerat, a les cèl·lules de les quals parlem, se n'hi diuen "mares" i no "pares" ...Pot ser que sigui perquè ja hi ha gairebé més dones metges que homes i siguin elles les responsables del cognom, però en realitat i veurem per què, el nom correcte hauria de ser "cèl·lules progenitores" o "cèl·lules troncal"

Hem de començar pel principi conegut per tots. M'estalviaré explicar el pas previ del per què un espermatozoide masculí es pot trobar amb un òvul femení. Gairebé tothom hi té experiència i les estadístiques diuen que ara, ja a partir dels 14-15 anys... Doncs bé, donat aquest pas, no sempre amorós, dels milions d'espermatozoides que penetren a la matriu, tan sols un s'implanta en un òvul i així comença el procés de la fecundació que porta a la reproducció animal. L'espermatozoide transmet a l'òvul es seu contingut de cromosomes i, per tant, de gens, i així comença el miracle de la nova vida. Primer es divideix en dos (zigot), després en quatre, i així progressivament fins a adquirir un format similar a una mora (mórula), és a dir, un pilot de cèl·lules totes elles amb un potencial de multiplicació fantàstic del qual n'hi diem totipotencial perquè cada una d'aquestes podria donar un ser viu complet. Uns dies més tard la mora comença a agafar forma de globus buit, i al seu interior apareixen tres capes de cèl·lules més especialitzades (blàstula), que es diuen ectoderma, endoderma i mesoderma. Cada una d'aquestes capes tenen el poder d'evolucionar per formar un determinat teixit de l'animal o de la persona, és a dir, una capa s'especialitza en formar teixit nerviós (cervell i medulla espinal) una altra ossos i músculs, una altra la pell, o el

fetge, o el cor o la sang...un conjunt viu al qual anomenem embrió. D'això en diem poder pluripotencial per distinguir-ho del totipotencial de les cèl.lules més joves. Cada una de les cèl.lules procedents de la mateixa capa també té el poder de multiplicar-se i de transformar-se en diferents troncs, i per això n'hi diem multipotencials. En el transcurs dels mesos formaran un fetus que començarà a tenir forma humana, i tots els teixits cada cop seran més madurs, fins a arribar a ser tan madurs que un ser nou de trinca podrà néixer i ser independent de la mare. Tot haurà començat amb aquella unió de l'espermatozoide amb l'òvul, els preàmbuls dels quals no he volgut donar detalls.

Doncs bé, quines són les cèl.lules mare? Ja hem vist que és millor anomenar-les progenitores o troncales perquè l'origen és del pare i de la mare... Doncs bé, totes i cadascuna de les cèl.lules de l'embrió (cèl.lules embrionàries), són cèl.lules progenitores...Les del primer temps de l'embaràs seran les progenitores de qualsevol teixit (n'hi diem totipotents), i com més avançat l'embaràs, més progenitores de teixits especialitzats (pluripotents i multipotents).

Quina importància té això i quina actualitat? La ciència i la tecnologia moderna han permès extreure de l'embrió algunes d'aquestes cèl.lules i fer així teixit nou (es diu *ex vivo*) el qual es pugui utilitzar de forma terapèutica com a substitutiu de teixits malalts o traumatitzats i fets malbé. S'està treballant en molts fronts... cèl.lules pancreàtiques per a formació d'insulina les quals curarien la diabetes, teixit muscular cardíac el qual permetria substituir la zona morta que deixa un infart, teixit ossi que permetria curar pèrdues de substàncies, etc. Fins i tot es parla de la possibilitat de crear teixit nerviós el qual permetés pensar en refer la medulla espinal en els paraplàgics o curar la malaltia d'Alzheimer... Problemes per a aconseguir-ho? Tots, tant d'ordre científic com d'ètic i moral. Problemes científics

perquè són tècniques encara no ben posades a punt. S'estan investigant en els animals i comencen a fer-se assajos clínics humans en recerca no només la manera sinó també les dosis aplicables i els possibles efectes secundaris, com podria ser la reproducció il·limitada del grup de cèl·lules que pretenem que siguin curatives i que en comptes de ser-ho, es converteixin en tumors... Però, per altra banda, hi ha problemes ètics i morals molt importants... Utilitzar embrions o fetus, els qual sens dubte són sers humans vius en potència, encara que ho siguin a termini és, almenys, dubtós des dels punts de vista ètics i morals que es puguin utilitzar encara que sigui per curar malalties... Hi ha tot un debat obert amb legislacions contradictòries entre països. Els òvuls fecundats sobrants de les fecundacions in vitro, tan de moda, es poden utilitzar, o és millor cremar-los? Per mi, aquest és un problema que té menys dubte, però no voldria entrar en aquest debat...

Tot un problema que la ciència pateix per desenvolupar-se ràpidament, però la mateixa ciència està trobant solucions... I la gran solució ha estat la troballa de l'existència de cèl·lules amb gran potencial de cèl·lules anomenades mare en els teixits de l'adult! És a dir, del moll de l'os podem extreure cèl·lules amb capacitat de diferenciació cap a altres teixits i, a més, multiplicar-les i expandir-les, i aconseguir amb aquestes efectes similars als que es podrien tenir amb cèl·lules embrionàries, i a més a més, podrien clonar-se per conservar-les sempre... Fins i tot ja saben que en el teixit edipós, és a dir, en el greix de sota la pell, hi ha cèl·lules amb capacitat de multipotencials. No moltes, però n'hi ha i amb capacitat suficient per ser aprofitades terapèuticament. Insisteixo, parlo d'uns fets provats i comprovats, però en fase de desenvolupament, encara que ja s'estan realitzant assajos clínics amb humans i amb resultats força esperançadors. És el que es coneix com a terapia regenerativa tisular, de la qual jo mateix tinc

experiència com a cirurgià ortopèdic, però també, i deixeu-me dir-ho, com a malalt, ja que fa molt poc temps he entrat com a conillet d'índies en un assaig clínic per problemes de la meva pròstata... És a dir, crec en el futur de les teràpies cel·lulars i en tots els seus efectes immunològics derivats, cosa que ara és impossible d'explicar per raó de temps, però que és interessantíssim... Fixeu-vos bé que estem parlant de transformar cèl·lules autòlogues, és a dir, del propi individu, de tal manera que no hi ha possibilitat de rebuig, fet importantíssim des del punt de vista de la immunologia. Sens dubte, aquí tenim el futur de la Medicina ...

La medicina del futur probablement serà molt menys farmacològica (menys medicaments) i molt més biològica. Això ho sap també la indústria farmacèutica, ben sorpresa i espantada, que gira la seva investigació cap aquest indret inevitable...perquè la Ciència inevitablement no parará d'investigar i quan s'investiga en la bona direcció, tard o d'hora es troba.

La influència social d'aquesta revolució és encara insospitada. La Medicina canviarà. Els metges i científics estem sorpresos...Hauran de canviar els estudis fets fins ara a la carrera. Els cirurgians perdrem clientela.Tècniques molt modernes i costoses tendiran a desaparèixer per la competència de la medicina regenerativa. Els Biòlegs, la Bioquímica, la Genètica...guanyaran un primer pla. El càncer es curarà i hauré de morir-nos d'una altra cosa...La indústria relacionada amb la Medicina es trastocarà. La Borsa ja comença a adonar-se que passa quelcom... I la societat malalta en general serà la gran beneficiària, almenys de moment, fins que s'hagin de pagar les pensions ...Però el missatge que avui els deixo és optimista com veuen, molt optimista i com a científic demano a Déu poder viure uns anys més, no per passar-m'ho bé, sinó per arribar a veure aquesta nova època que s'enceta per a la humanitat. De

moment el que és precís és que tothom, polítics, periodistes, malalts i metges, tinguem calma i moderació i que s'inverteixi més en recerca, tant recerca bàsica com investigació clínica. Aquest és el missatge.



Excma. Sra. Anna Ma. Carmona i Cornet

Doctora en Farmàcia

Nouvelles strategies oncologiques

NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

J'ai le grand honneur de présenter devant vous comme académicien de la Reial Acadèmia de Doctors à Perpignan les nouveaux agents anticancéreux en thérapeutique.

Le terme cancer (ou néoplasme qui vient du grec néo: nouveau et plasmô: formation) ne fait pas référence à une seule maladie mais à plus de cent formes différentes de la même maladie. Chaque année, un nombre croissant de personnes est victime du cancer, dans presque tous les pays du monde. Les cancers humains ont presque tous un caractère clonal, c'est à dire que toutes les cellules dérivent d'une cellule mère unique. Le génome comporte donc la totalité des informations gouvernant le phénotype cancéreux. Le caryotype des cellules cancéreuses comprend généralement des anomalies, qui peuvent être différentes dans les cellules d'un même cancer. Ces modifications rendent compte de la grande fragilité de l'ADN cancéreux. Ce dernier est très sensible à l'action d'agents naturels ou artificiels susceptibles d'entraîner des lésions. Ceci peut provenir d'une capacité de réparation moins efficace que dans les cellules saines.

Les nouvelles perspectives pour le traitement du cancer seront à travers du thérapie génique pour soigner des maladies incurables par introduction, dans les tissus malades d'un gène dirigeant la synthèse d'une protéine. La recherche essaie de mettre au point des traitements capables de guérir des maladies génétiques et des cancers.

Au départ, l'idée consistait à réparer ou à remplacer le gène muté: mais cette voie a été un peu délaissée, sauf pour les gènes suppresseurs de tumeurs comme P53. Actuellement, les chercheurs essaient de trouver un moyen de fournir aux cellules malades un gène supplémentaire permettant à la cellule de sécréter son propre médicament. La thérapie génique présente deux stratégies:

- *Ex vivo* dont le principe est de prélever des cellules de l'organisme puis d'y introduire le gène désiré. La dernière étape consiste à réimplanter ces cellules chez le patient.
- *In vivo* on l'utilise aussi bien pour les maladies génétiques que pour les cancers
Principe: le gène est amène directement dans l'organisme. On a deux possibilités:
 - L'injection
 - L'inhalation (maladie pulmonaire). Le gène pénètre dans la cellule par le moyen d'un vecteur, dans lequel il a été introduit.

Les vecteurs plus intéressants actuellement sont les virus. Ils sont aujourd'hui les plus efficaces car ils ont le pouvoir de transférer leurs gènes dans la cellule qu'ils infectent. Ces virus ne présentent aucun danger pour l'homme car on a supprimé au préalable le pouvoir pathologique en éliminant de leur génome les "séquences dangereuses".

La recherche s'oriente vers la mise au point de vecteurs artificiels pour développer des conditions de sécurité optimales :

- Les **liposomes**: ces capsules lipidiques permettent d'enfermer le gène sain. Mais leur utilisation est aujourd'hui abandonnée.
- Les **molécules cationiques** (portant des ions positifs) qui fixent à la fois l'ADN et la cellule entraînent une voie plus prometteuse.

La mise au point de vecteurs se révèle être primordiale; certains chercheurs pensent que les étapes ont été brûlées jusqu'à présent, en particulier une: celle de la fabrication rigoureuse de vecteurs capables d'atteindre vraiment les cellules cibles.

Les actions des "gènes médicaments" sont relativement variées.

- Des chercheurs tentent d'amener, au niveau des tumeurs, des gènes codant pour certaines protéines comme l'interleukine-2, stimulant le système immunitaire contre les cellules cancéreuses.
- On essaye, par ailleurs, d'implanter dans les cellules tumorales un gène suicide codant pour une protéine qui se transforme et tue la cellule lorsqu'on donne au patient un produit particulier: le *glanciclovir*. On observe parfois une diminution de la taille des tumeurs et une augmentation de la longévité et presque toujours une bonne tolérance.

Eradiquer le cancer est certainement le plus grand défi du ce nouveau siècle. Chaque année, de nouvelles découvertes sont rendues publiques par les laboratoires pharmaceutiques du monde entier. C'est le cas aujourd'hui de deux nouveaux médicaments anticancéreux: le *rituximab* et la *capécitabine*.

Deux nouvelles molécules, élaborées par la firme pharmaceutique Roche, ont récemment reçu un avis favorable de l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments.

La première, le *rituximab*, s'adresse aux personnes atteintes de lymphome non hodgikinien (LNH) agressif, une forme de cancer du sang évoluant rapidement vers une issue fatale, et peut accroître les chances de guérison et allonger la survie. La seconde, la *capécitabine*, constitue une nouvelle promesse pour les femmes touchées par un cancer du sein, quel que soit le stade de la maladie.

Le *rituximab* a été homologué en association avec un protocole chimio-thérapeutique standard dans le traitement du LNH. Après deux ans, on estime même que les chances de guérison des personnes traitées avec *rituximab* peuvent atteindre 80 %.

C'est là une très bonne nouvelle. En effet, le LNH affecte près de 1,5 million de personnes à travers le monde et est la forme de cancer qui enregistre la plus forte croissance après le mélanome cutané et le cancer broncho-pulmonaire.

Grâce à la *capécitabine*, on dispose désormais d'une chimiothérapie faisant preuve, en termes de survie, d'une supériorité significative par rapport aux traitements actuels chez les femmes souffrant d'un cancer du sein métastatique. En plus de cette survie prolongée, la cure, qui associe elle aussi deux médicaments, dont la *capécitabine*, entraîne une régression plus marquée de la taille de la tumeur et prévient la croissance tumorale pendant une période plus longue qu'avec la monothérapie seule.

L'originalité de la *capécitabine* repose dans son principe d'action. La substance active est stimulée par une enzyme,

présente à de plus fortes concentrations dans le tissu cancéreux que dans le tissu sain. Il s'ensuit une réaction cytotoxique, qui détruit le tissu tumoral.

La *capicétabine* est assurément une avancée majeure dans le traitement du cancer du sein. N'oublions pas que celui-ci est la première cause de décès par cancer chez la femme et la troisième cause de mortalité en général. Environ 50 % des femmes atteintes d'un cancer du sein développent des métastases après le premier traitement et la survie moyenne n'est alors plus que de 18 à 30 mois. La génétique tumorale est un élément important du traitement du cancer.

De nouveaux résultats indiquant pourquoi certaines tumeurs cancéreuses développent une résistance aux traitements pharmaceutiques représentent un pas en avant dans notre compréhension de la maladie, a déclaré la Société Canadienne du cancer. Cette recherche ouvre la voie à des traitements mieux adaptés qui reposent sur l'aspect génétique spécifique de la tumeur d'un malade.

Le procès d'inhibition du angiogénèse connu comme anti-angiogénèse constitue un nouveau type de traitement du cancer faisant actuellement l'objet d'essais cliniques au Canada, lutte contre la maladie en bloquant le développement des nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à l'alimentation en oxygène des cellules cancéreuses. L'étude a révélé que les cellules tumorales contenues dans le gène p53 mutant survivent mieux aux attaques des médicaments anti-angiogéniques parce qu'elles peuvent surmonter le manque d'oxygène causé par le traitement.

Les résultats suggèrent que, en présence de ces gènes p53 dysfonctionnels, les médicaments anti-angiogéniques pourraient s'avérer plus efficaces en association avec d'autres

traitements du cancer tels que la radiothérapie ou les nouvelles cytotoxines cellulaires hypoxiques. Actuellement est le moment de mettre cette théorie à la pratique.

Toutes les tumeurs ne sont pas égales, génétiquement parlant, a affirmé le Dr M. Wosnick, directeur des programmes de recherche de l'INCC (Institut National du Cancer du Canada). Si nous pouvons en arriver à comprendre comment les gènes causent différentes réponses à différents traitements, nous ouvrons la voie à un traitement par les mélanges médicamenteux 'cocktails'. Nous serons ainsi en mesure de personnaliser un traitement par association en fonction de l'aspect génétique de la tumeur.

L'immunothérapie génique du cancer repose sur des techniques de transfert de gènes dans les cellules tumorales ou dans des cellules présentatrices d'antigène (les cellules dendritiques, par exemple) et vise à induire ou à amplifier la réponse immunitaire de l'hôte contre les cellules cancéreuses.

Les cellules dendritiques jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire primaire et dans la pathogénie des maladies auto-immunes. Elles suscitent aussi un intérêt croissant dans le domaine de l'immunité anti-tumorale, en raison de leur capacité à activer les lymphocytes T. Les réponses immunitaires induites par les vaccins anti-tumoraux pourraient résulter de l'activation des cellules dendritiques qui semblent donc constituer un outil privilégié, capable d'orienter le système immunitaire vers la production de certains anticorps dirigés contre les antigènes tumoraux.

Dans les nouveaux médicaments il faut citer les nouveaux agents anti-angiogénèse comme les metalloprotéases matricielles (MMPs). Elles sont des

endopeptidases zinc dépendantes qui dégradent quelques composants de la matrice extracellulaire. La MMP regroupe cinq classes. Les MMPs dégradent les membranes et la matrice extracellulaire facilitant l'augmentation tumorale, son invasion et aussi son extension. L'expression de MMP est augmentée dans la plupart des cancers, y compris les gliomes. Tous les inhibiteurs de MMPs connus en développement clinique, *marimastat*, *metastat*, et *prinomastat* ont été ou sont actuellement testés contre les différents gliomes malins.

Marimastat est un médicament qui agit sur l'ion Zn^{+2} au site actif de MMPs. L'effet secondaire principal est un polyarthritisme avec souvent une rougeur visible et une inflammation que l'on traite avec anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Un essai de phase II de *marimastat* et de *temozolomide* pour glioblastome a montré une certaine efficacité. Dans les deux essais, les malades avaient la progression après la chirurgie, la radiothérapie et traitement antérieur avec chimiothérapie.

Metastat (Collagenex) est une tétracycline chimiquement modifiée qui inhibe fortement MMP-2 et MMP-9 dans les cancers.

Prinomastat (AG3340), est un non peptidique inhibiteur de MMP, qui s'attaque aux MMP-2, -3, -9, et -13. Son activité cytostatique a été optimisée les prises de médicament mais pas la dose journalière totale. *Prinomastat* a inhibé augmentation de la tumeur et a provoqué l'apoptose de cellules de glioblastome U87. Le médicament passe bien la barrière hématoencéphalique, ce qui a incité l'usage de *prinomastat* dans de nombreux essais cliniques contre les

gliomes. *Prinomastat* a montré *in vitro* un effet de synergie avec le *carboplatine* et le *paclitaxel*.

Les intégrines sont une famille de récepteurs membranaires qui servent de médiateur pendant l'adhésion cellulaire, l'invasion, et la néovascularisation. Les intégrines forment des complexes cytoplasmiques avec les kinases, les protéines du cytosquelette, MAPK, Ras, NF-KB, PIP3K. Bien que le rapport entre les intégrines et la matrice extracellulaire soit complexe et pas complètement compris, il semble que les intégrines jouent un grand rôle dans la résistance à l'apoptose des cellules tumorales. Le rôle des intégrines dans l'angiogénèse est grand. L'efficacité de contrarier les intégrines dans l'angiogénèse des glioblastomes est incertaine, mais l'évaluation de cette stratégie est en chemin.

La thalidomide (de mauvais souvenir pour les malformations qui a provoqué) est un dérivé d'acide glutamique. Le mécanisme d'action de la *thalidomide* est complètement inconnu. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue et la constipation. Le *thalidomide* apparaît comme une drogue sûre avec une toxicité acceptable et qui paraît avoir une petite activité antitumorale. De nouveaux essais associant la *temozolomide* et *thalidomide* sont en cours. De meilleurs résultats primaires ont été obtenus sur des métastases de plutôt que sur les tumeurs primaires.

Le cilengitide (EMD 121974) est un inhibiteur sélectif fort du récepteur de l'intégrine. Le médicament a supprimé l'augmentation du glioblastome.

D'une autre côté est intéressant de citer les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 ou Cox-2 lesquels sont appelés coxibs. Il y a eu 2 coxibs commercialisés en Europe le

rofécoxib ou Vioxx et le *célécoxib* ou Celebrex*, tous deux en présentations pour voie orale. Les cyclooxygénases sont présentes et actives dans les tumeurs astrocytaires. Dans la maladie, les eicosanoides encouragent l'augmentation tumorale et la néovascularisation. Le traitement avec les inhibiteurs du cyclooxygénase supprime l'augmentation tumorale et induit l'apoptose. Dans le début des années 1990, Blomgren a montré que l'augmentation de cellules de gliomes avait été inhibée in vitro. Aussi les inhibiteurs de la cyclooxygénase en généraux appelés anti-inflammatoires ont montré un effet protecteur surtout du cancer intestinal. Les inhibiteurs du cyclooxygénase pourraient être des candidats potentiels dans le traitement des gliomes.

Le nom de chimiothérapie a été utilisé par *Paul Erlich* pour désigner les agents anti-infectieux. Il emploiera dès 1903 des modèles animaux pour tester de nombreuses substances pour finalement identifier à la 606^{ème} expérience le *salvarsan* actif sur le trypanosome et la syphilis du lapin. Plus tard, les années 1950 sont celles des pionniers de la chimiothérapie aux Etats-Unis. Elle commence avec la publication des premières réponses observées par Gilman pendant la deuxième Guerre Mondiale avec une moutarde azotée, la *caryolysine* chez les patients avec une Maladie de Hodgkin ou un syndrome lympho-prolifératif.

Les années 1960 sont celles de la cinétique cellulaire et tumorale. Skipper utilise le modèle de la leucémie du rongeur, la L1210, pour établir les premiers principes de la chimiothérapie, le dogme étant que la chimio-sensibilité tumorale est fonction de la rapidité de la croissance tumorale et de la fréquence du cycle cellulaire.

Les premières informations chez l'homme sur la croissance des tissus tumoraux et des tissus normaux deviennent disponibles avec l'utilisation par Mendelsohn de

la *thymidine tritiée* incorporée durant la phase S du cycle cellulaire. Ces informations sur le pourcentage et la vitesse de prolifération montrent déjà les limitations du modèle de Skipper.

Les années 1970 sont les années fastes de la chimiothérapie. Durant ces années 70 sont développés successivement les alcaloïdes de la pervenche, la *procarbazine*, les anthracyclines puis le *cisplatine*. Le *cisplatine* est la 2ème drogue majeure dans le traitement des tumeurs solides. Elle a pu être développée grâce à la prévention de sa néphrotoxicité aigue. Le *cisplatine* a transformé le pronostic vital des patients avec cancer à cellules germinales testiculaire ou ovarien; Il apporte un gain significatif dans le traitement du cancer de vessie avec le MVAC, des cancers ORL et des cancers bronchiques à non petites cellules bien que la *méta-analyse* de 1995 sur cette dernière localisation ne soit pas concluante.

Les deux premiers essais adjuvants dans le cancer du sein, sont ceux de Nissen-Meyer (1978) avec l'*endoxan* et de Fisher (1968) avec le *thiotepa* et le 5-fluorouracile donnés en péri opératoire, ils ne montraient pas de bénéfice à long terme sauf dans le sous-groupe des pré-ménopausées N+. Les premiers essais positifs sur la survie sans maladie et la survie globale le seront chez les patientes N+ pré-ménopausiques . Il s'agit de l'essai NSABP B-05 avec L PAM et de celui de Bonadonna avec le CMF dérivé du protocole de Cooper. Le nombre des patientes et d'essais augmentant va permettre d'observer un bénéfice à l'ensemble de la population N+ mais aussi à celle sans envahissement ganglionnaire et jusqu'à l'âge de 69 ans.

Les années 1990 sont similaires aux années 1970, avec un support scientifique supplémentaire. Ce sont les années de développement des taxanes et des Inhibiteurs de la

Topoisomérase I et II, de l'*oxaliplatine* et de la *gemcitabine*. Cette recherche clinique est prise en charge par l'industrie pharmaceutique. La prévention des effets secondaires permet de reprendre un développement prématurément interrompu. Ainsi, les corticostéroïdes et les antihistaminiques préviennent les problèmes allergiques du *taxol*, le *loperamide* en traitant la diarrhée contemporaine d'une neutropénie pour l'*irinotecan* évite les sepsis graves. Ces nouvelles chimiothérapies ont l'avantage d'agir par des mécanismes différents des précédents et leur sont actuellement associés avec souvent des effets synergiques. Le Taxol est recommandé en première intention en phase métastatique associé à un sel de platine chez les patientes avec cancer ovarien. Les dérivés de la *camptothécine*, l'*irinotecan* et le *topotecan* sont à ce jour réservés aux échecs des premières lignes de chimiothérapie dans le cancer colorectal et le cancer ovarien, de par l'absence de résistance croisée avec les autres produits.

Un nouveau vocabulaire chez les chimiothérapeutes est né au contact de la biologie moléculaire en constant développement sans qu'il existe pour autant une application pratique actuelle à ces nouvelles connaissances. Les anciens facteurs pronostiques et/ou prédictifs de réponse cliniques et histologiques restent toujours valides. La quantification de la masse tumorale a été appréciée très tôt par Karnofsky avec l'altération de l'état général, Denoix avec le TNM. Le grade histopronostique dans le cancer du sein, le cancer de vessie, le cancer de prostate est d'utilisation courante. Ces facteurs dans des maladies curables telles que la leucémie lymphoblastique de l'enfant, le choriocarcinome, la maladie de Hodgkin ou le cancer testiculaire à cellules germinales ont permis d'individualiser les formes de bon pronostic où le traitement a pu être allégé permettant de diminuer les effets toxiques à long terme. Cliniques et histologiques restent toujours valides. La quantification de la masse tumorale a été

appréciée très tôt par Karnofsky avec l'altération de l'état général, Denoix avec le TNM. Le grade histopronostique dans le cancer du sein, le cancer de vessie, le cancer de prostate est d'utilisation courante. Ces facteurs dans des maladies curables telles que la leucémie lymphoblastique de l'enfant, le choriocarcinome, la maladie de Hodgkin ou le cancer testiculaire à cellules germinales ont permis d'individualiser les formes de bon pronostic où le traitement a pu être allégé permettant de diminuer les effets toxiques à long terme.

La chimio-radiothérapie permet de travailler avec le radiothérapeute. Elle s'est montrée aussi efficace et moins délabrante qu'une chirurgie dans les stades locorégionaux œsophagiens et bronchiques et moins délabrante. Elle n'a pas amélioré la survie globale. Les niches thérapeutiques permettent l'épanouissement de certaines drogues comme le *mitotane* dans les cortico-surrénales.

Chimiothérapie et son progrès

Si la chimiothérapie a permis la guérison de quelques maladies, elle n'a pas allongé significativement la survie globale des patients traités pour d'autres tumeurs malgré l'augmentation du taux de réponses complètes et de survie sans progression. Elles sont autant de lignes thérapeutiques possibles dans le traitement de la maladie comme le cancer du sein, du néo-adjuvant et de l'adjuvant à la phase métastatique.

Les études épidémiologiques montrent pour les cancers à situation intermédiaire dans leur curabilité une baisse modérée ou une stabilité de la mortalité malgré parfois à une augmentation de l'incidence qui rend compte du bénéfice de

la part du traitement outre celui du dépistage à un stade plus précoce.

Conclusion

Ce ne sont pas les lents progrès de la chimiothérapie qui nous ont précipités dans la crise actuelle mais bien plutôt l'évolution de notre spécialité.

- Un nouvel index thérapeutique: l'envolée des coûts imposés par l'utilisation des nouvelles drogues nous impose des choix parfois irrationnels.
- Le cancer, marché économique: Nous devons faire face à une perversité de notre société où le cancer est à la fois une maladie dont le coût économique est majeur et un marché économique source de profit pour les multinationales pharmaceutiques.
- Le développement de la recherche clinique: les structures régulatrices sont nécessaires à la protection des patients et des investigateurs. Pourtant elles ont participé à l'augmentation du coût des médicaments; plus de 10 ans sont nécessaires pour qu'une drogue soit disponible en recherche clinique et le brevet détenu par l'industrie pharmaceutique qui l'a développé ne dure que 5 ans.

Les investissements en temps et en argent demandés aux investigateurs cliniques sont tels que les essais se font désormais dans les groupes coopératifs où les pressions economico-politiques pour le choix des axes de développement de recherche clinique sont fortes. Avons nous suffisamment fait de progrès thérapeutiques pour nous

permettre d'inclure tant de malades dans des essais sur la qualité de vie?

Toutes ces critiques ont été formulées dès 1976 par E. Freireich; celui-ci, 20 ans plus tard, ne peut que rappeler que nous sommes une espèce en danger, malgré les nombreuses commissions ayant identifié et confirmé tous ces problèmes qui n'ont pas été résolus et se sont amplifiés.

Tout médicament capable d'attaquer aux cellules en division est une chimiothérapie.

Les antibiotiques, médicaments utilisés dans la plupart des infections microbiennes sont des chimiothérapies dont l'action est limitée à microbe déterminé.

Certains corps découverts lors de la recherche d'antibiotiques se sont avérés trop toxiques pour lutter contre les affections microbiennes, mais ont trouvé une place dans l'arsenal anticancéreux.

C'est la découverte accidentelle dans les années 40 de l'action cytotoxique des agents alkylants "moutardés à l'azote" (classe chimique de l'ypérite, gaz de combat de la première guerre mondiale), qui a été à l'origine des recherches de produits toxiques pour les cellules malignes.

La plupart de ces produits cytotoxiques ont pour cible l'ADN des cellules tumorales, sachant d'ailleurs que les cellules saines peuvent voir leur ADN attaqué par ces mêmes produits.

Le principal problème du chimiothérapeute est d'obtenir des lésions mortelles pour les cellules malignes au prix d'une toxicité tolérable pour l'organisme sain.

La chimiothérapie mise en oeuvre par des spécialistes ne doit plus provoquer de panique chez les patients, surtout depuis que l'on est capable d'administrer la plupart des drogues sans hospitalisation, soit en hospitalisation *de jour*, soit grâce à des *capsules implantables*.

L'anti-angiogénèse peut nous déparer un intéressant avenir. Les chercheurs doivent apporter de nouveaux médicaments pour la inhibition de l'angiogénèse. Il existe la possibilité d'un major réussite avec:

- a) La combinaison de différents produits avec activité anti-angiogénèse qui réagissent avec différents mécanismes d'action.
- b) La combinaison de produits anti-angiogénèse avec composés antitumoraux.
- c) Application de nouveaux composés qui réagissent sur les vaisseaux sanguins.
- d) Chimiothérapie métronomique (médicament est appliquée à petites doses pendant un long période de temps).

La Technologie de L'Hybridoma est orientée à l'obtention de composés naturels que les chercheurs ne puissent pas préparer au laboratoire. Sont des substances sécrétées par le système immunologique comme les anticorps et les lymphokines.

L' Hybridoma est crée par fusion de deux cellules, une sécrétée par le système immunologique de vie longue et l'autre une cellule du système cancéreux. La cellule résultante peut être clonée et donner lieu a un grand nombre de cellules identiques qui peuvent sécréter ces substances à activité immunologique.



Excm. Sr. Pere Costa i Batllori

Doctor en Veterinària

Les résistances bactériennes a les antibiotiques

Je viens de l'autre côté de cette frontière artificiel qui sépare Roussillon et Catalogne. De mon village natal de Peralada, mon père qui était bibliothécaire, francophone et libéral, avait le besoin des fois d'un peu d'air respirable et réussait un sauf-conduit valable d'un jour pour aller visiter Perpignan et moi je l'accompagnais. C'est comme cela que j'ai appris une autre manière de penser et de vivre. Cela influa beaucoup sur ma manière d'être, ainsi que les anciennes racines des ilergètes indomptables, les commerçants phéniciens et les grecs cultivés, la tramontane, l'existence indubitable des sorcières de Llers, et le "seny" de mon père et ses amis Dali, Canet, Masdevall, etc.. C'est grâce à tout cela que je suis content de me retrouver ici et partager avec vous ma vision pondérée à propos d'un sujet scientifique.

LES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES

Au fil des dernières dizaines d'années, il y a eu une augmentation progressive de la présence des résistances bactériennes aux antibiotiques donnant lieu à une situation de souci dans le monde scientifique et d'alarme parmi le peuple.

L'utilisation des doses insuffisantes d'antibiotiques et son utilisation excessive et indistincte causent la présence des microorganismes résistants aux antibiotiques et l'apparition des résistances croisées.

Ce fait donne lieu, sans aucun doute, à l'augmentation des problèmes sanitaires, comme par exemple: l'augmentation de morbidité et de mortalité sans compter les effets secondaires.

L'utilisation des antibiotiques dans la thérapeutique des humains et des animaux représente un progrès incroyable contre les maladies infectieuses, mais ce n'a pas été une lutte avec succès complet à cause des mécanismes de défense que la bactérie a développé contre ceux-ci.

Comme nous verrons plus tard, plusieurs causes d'origine génétique ont causé le développement des modifications défensives de l'énorme peuple planétaire de la bactérie.

À cause de la pression des antibiotiques, ce peuple a été obligé de développer des mécanismes de résistance et, au même temps, d'augmenter le peuple avec des composants

résistants causant par conséquence des problèmes dans le traitement des maladies.

À partir de 1980, le phénomène des résistances bactériennes et le transfert de gènes résistants ont touché des niveaux de grande actualité.

Aujourd'hui, on connaît les mécanismes biochimiques principaux qui s'impliquent dans la présence de la résistance aux antibiotiques. Nous résumons:

- 1) Diminution de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique
- 2) Inactivation enzymatique de l'activité de l'antibiotique
- 3) Modification chimique du noyau sur lequel agit l'antibiotique
- 4) Synthèse d'une enzyme résistante

La diminution de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique se produit à travers de la production des porines, d'une composition protéique, codifiés par les gènes Omp, à la formation des substances capsulaires et la présence des transposons qui codifient un système de pompage de l'antibiotique de l'intérieur à l'extérieur de la cellule.

L'inactivation enzymatique de l'activité de l'antibiotique est dû aux plasmides R avec la production de penicilinasés, betalactamasés, cloramfenicol-acétyltransferases, codifiés par de certains chromosomes.

La modification chimique du noyau de l'antibiotique est basée sur les caractéristiques de l'union des antibiotiques à la bactérie, généralement par des mutations chromosomiques.

La synthèse de nouvelles enzymes sensibles est dû à la présence des gènes portés par de certains plasmides R.

Comme on peut observer, les résistances bactériennes se développent essentiellement à travers d'une base génétique: mutation d'un gène chromosomique et l'introduction d'un plasmide R de résistance.

C'est évident que l'antibiotique n'agit pas sur les mutants résistants spontanés, inhibant en revanche la bactérie sensible. Néanmoins, la complication principal se présente avec la transmission par mécanismes génétiques des plasmides R ou de la résistance à la bactérie sensible. Ce phénomène s'appelle conjugaison et c'est un échange de matériel génétique qui se produit avec le contacte bactérie-bactérie.

Les antibiotiques représentent un des plus grand progrès de l'humanité dans la lutte anti-infectieuse, mais son utilisation et consommation élevée, son dosage insuffisant, son utilisation pour des maladies exclusivement virales, l'automédication, la vente libre de ceux-ci et l'interruption précoce des traitements, sont des éléments décisifs dans la présence du problème.

Les endroits les plus souvent impliqués dans ce processus sont les conditions qui se présentent dans les concentrations hospitaliers des malades humains et les systèmes qu'on utilise pour la production d'animaux, avec la haute concentration d'espèces, le besoin de médication massive, le besoin de médication préventive et l'utilisation d'antibiotiques à dose réduit pour utiliser son activité promoteur de croissance (une pratique qu'aujourd'hui est interdit).

Ces circonstances peuvent décider que l'élimination des bactéries résistantes à les antibiotiques à travers des selles s'accroissent, avec ce danger résultant.

En ce qui concerne la production des résistances bactériennes de souche dans l'exploitation des animaux, nous devons nous rappeler des renseignements de Swann qui mentionnait déjà ce danger en 1969.

D'autre part, il y a la possibilité de la présence des résidus d'antibiotiques dans la nourriture d'origine d'animaux qui pourrait contribuer aussi à la présence des résistances bactériennes dans l'homme. Cette possibilité n'est pas valide car il y a eu une implantation des limites maximales de résidus (LMR) dans de certaines nourritures et pour chaque antibiotique de telle manière qu'à ingérer quoi que soit la nourriture, il n'y a aucun risque pour la santé.

Les deux origines (humain et animal) dans la présence des résistances bactériennes sont importantes mais des recherches récentes indiquent l'énorme influence d'origine hospitalier et les problèmes de la médication dans l'espèce humaine comme facteur principal d'origine réduisant extraordinairement l'influence du secteur d'animaux. La situation actuelle indique que l'origine des résistances est 5% des animaux et 95% des humains.

Nous pourrions terminer avec quelques réflexions biologiques avec l'objectif d'essayer de réduire le niveau de tension que ce problème produit dans de certains secteurs sociaux et politiques. Une de celles-ci, se réfère aux études de Darwin qui concluent que, génération après génération, à travers d'une centaine de millions de périodes vitales, les lignes les plus fortes survivent avec plus de facilité puisqu'ils passent à leurs descendants les caractéristiques qui les ont rendus plus résistants.

Ceci explique la résistance bactérienne aux antibiotiques comme un processus logique et normal de la vie sur terre.

Le souci est nécessaire mais ça fait des millions d'années que la vie terrestre se transforme et s'adapte pour survivre, ça fait des millions d'années que les bactéries sont les êtres vivants les plus abondants de la planète et en conséquence ce n'est pas étrange qu'elles s'adaptent à la vie et ses conditions adverses que l'homme provoque.

Aujourd'hui, la domination de l'homme par rapport aux espèces d'animaux n'est pas dû à la force sinon à l'intelligence est c'est ceci qu'il faut utiliser, sans hystéries ni mesures illogiques, pour défendre la vie humaine. C'est à dire réduire son utilisation, aider à produire de nouveaux antibiotiques dans, faire une campagne d'explication du véritable état du problème aux scientifiques d'autres spécialités et à la société et avoir un rappel constant que la mère Gaia, j'en suis sûr, habite entre les Albères et Rosas ce qui nous permet de compter sur ses mécanismes naturels protecteurs.

ÍNDIX

NOUVELLES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE EN ECONOMIE ET GESTION 5

Excma. Sra. Anna Ma. Gil Lafuente

Excm. Sr. Jaume Gil Aluja

L'IMPACTE MEDIC I SOCIAL DE LES
CEL·LULES MARE 25

Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós

NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT
DU CANCER..... 33

Excma. Sra. Anna Maria Carmona Cornet

LES RESISTANCES BACTERIENNES
A LES ANTIBIOTIQUES 51

Excm. Sr. Pere Costa i Batllori

NOVES PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

Directori 1991.

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Antoni Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història), 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral del acadèmic de número Excm.Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'apertura de curs 1992-93, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia), 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Angel Aguirre Baztan, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M. Pou d'Avilés, Doctor en Dret), 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M^a Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia), 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col.legi de Metges de Girona), 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres), 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia), 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret), 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm.Sr. Lluís Dolcet i Buxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltíren la seva personalitat els acadèmics de número Excms.Srs.Drs. Ricard García Vallès, Josep M^a Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Lloret i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm.Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret), 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm.Sr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques), 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma.Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm.Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm.Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Josep M^a Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il.lm.Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com acadèmic d'honor de l'Excm.Sr.Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep M^a Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor Arquitecte) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor Enginyer de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm.Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm.Sra. Anna M^a Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm.Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1998.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: Efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm.Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm.Sra. M^a José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Lloret i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm.Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm.Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directori 2000.

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de L'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm.Sr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres. 2000

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm.Sr. Angel Aguirre Bastán, Doctor en Psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent, Il.lm.Sr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm.Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm.Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm.Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm.Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Salvador Alsius i Clavera Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm.Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excma.Sra. Ma. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm.Sr.Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm.Sr. Xabier Añoveros i Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i constestació per l'Excm.Sr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del Cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma.Sra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm.Sr. Pere Costa i Baillori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm.Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma.Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm.Sr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm.Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciario de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma.Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia). 2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm.Sr.Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional, éssent el seu padrí d'investidura, l'acadèmic de número Excm.Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm.Sr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

REAL ACADEMIA DE DOCTORS

-Publicacions-