

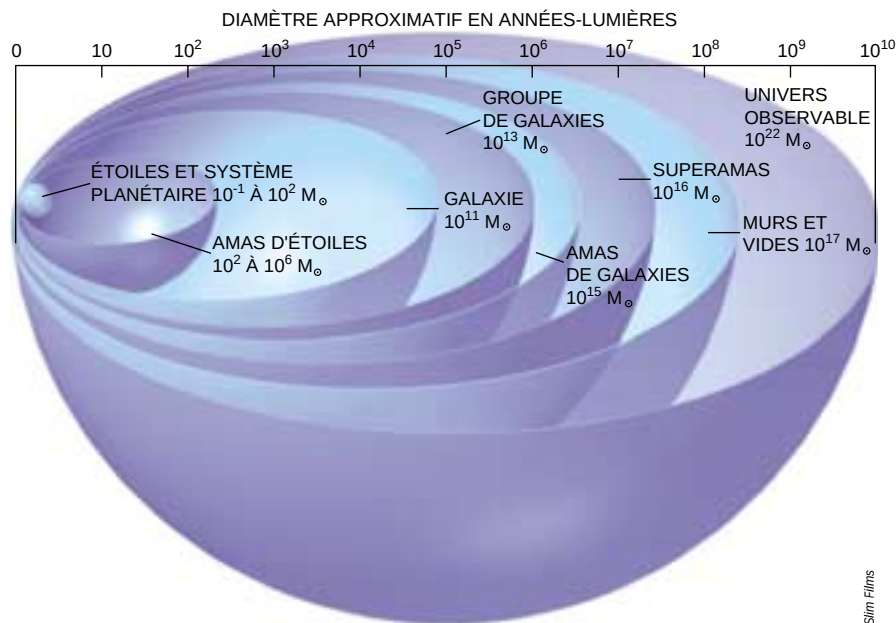
limite néanmoins cette croissance : les amas trop séparés ne fusionnent plus. Peut-être l'Univers approche-t-il cette limite.

À l'échelle de l'Univers, les amas cités jusqu'ici sont relativement proches. Les astronomes qui étudient l'évolution des amas à partir des quelques amas que nous observons sont comme des médecins qui exploreraient la croissance humaine à partir d'une seule photographie d'une foule. Avec un peu d'attention, on classe les personnes selon leur âge, et l'on déduit, qu'en général, les gens grandissent en vieillissant.

On pourrait aussi étudier la croissance humaine en examinant un ensemble de photographies, chacune ne contenant que des gens d'une classe d'âge, comme une photographie de classe d'école primaire, de lycée ou d'université. De même, les astronomes peuvent observer les amas à des distances de plus en plus grandes, qui correspondent à des époques de plus en plus reculées de l'histoire de l'Univers. Ainsi, on assemble des «photos de classe» d'amas dont les âges diffèrent. Grâce à cette approche, les astronomes travaillent sur un échantillon complet d'amas, plutôt que sur quelques amas individuels. En contrepartie, les amas jeunes étant très lointains (jusqu'à 20 fois plus que les amas précités), leur étude détaillée est hors de portée et l'on doit se contenter de leurs propriétés moyennes.

L'un de nous (P. Henry) a appliqué cette méthode aux observations du satellite X ASCA. Il a découvert que les amas lointains, plus jeunes, sont plus froids que les amas plus proches, plus vieux. Avec le temps, les amas s'échauffent et deviennent plus massifs, preuve supplémentaire de la pertinence du modèle de croissance à partir de petites structures. Forts de ces observations, les chercheurs ont estimé la vitesse moyenne d'évolution des amas dans l'Univers. À partir de cette mesure, liée à l'évolution globale de l'Univers et à la nature de la matière sombre, les astronomes déduisent que l'expansion initiale de l'Univers ne s'arrêtera jamais (voir l'encadré de la page 48).

De nouvelles observations dans le domaine X identifieront peut-être le reste de la matière sombre dans les amas. D'ici la fin de l'an 2000, trois satellites X seront lancés : le satellite européen XMM (pour *X-ray Multi-mirror Mission*, soit «mission multi-miroir



6. LA HIÉRARCHIE DES STRUCTURES COSMIQUES s'étend des étoiles et des planètes à l'Univers tout entier. Les objets les plus grands qui sont maintenus par la gravitation sont les amas de galaxies, dont les masses atteignent 10^{15} fois la masse du Soleil (notée $M_{\odot}$). Il existe un niveau supérieur d'organisation, celui des superamas et des murailles (des murs de galaxies), mais ces structures ne sont pas liées par la gravitation. À des échelles plus grandes encore, l'Univers serait dépourvu de traits marqués. Les astronomes pensent que la plupart de ces structures se forment par agglomération progressive d'entités plus petites.

pour le rayonnement X»), le satellite américain AXAF (pour *Advanced X-Ray Astrophysics Facility*, soit «observatoire avancé pour l'astrophysique du rayonnement X») et le satellite japonais ASTRO-E.

D'autres observations, notamment dans l'ultraviolet lointain, complèteront ces études. L'ultraviolet lointain est un rayonnement électromagnétique d'énergie légèrement inférieure à celle du rayonnement X. Comme il est fortement absorbé par les gaz et les poussières de notre Galaxie, les astronomes pensaient que la plupart des amas ne seraient pas visibles à ces longueurs d'onde. Récemment, Richard Lieu, de l'Université d'Alabama, à Huntsville, Stuart Bowyer, de l'Université de Berkeley, et leurs collègues ont étudié cinq amas au moyen du satellite EUVE (acronyme d'*Extreme Ultra Violet Explorer*, soit «explorateur dans l'ultraviolet lointain», lancé en 1992).

Ils ont découvert que ces amas brillent beaucoup dans l'ultraviolet lointain. Cette découverte était aussi inattendue que la première détection des amas dans le domaine X, au début des années 1970. Bien qu'une partie de ce rayonnement provienne du même gaz qui engendre les rayons X, certains amas semblent contenir une autre source de ces rayonnements. Cette découverte récente reste encore inexpliquée.

S'agit-il d'une autre composante de la matière sombre? L'une des tâches des nouveaux satellites X sera l'identification de cette composante.

Les astronomes qui observent ces amas se sentent proches de Messier, qui s'efforçait d'apercevoir des taches lumineuses dans la constellation de la Vierge, sans connaître leur nature. Malgré les perfectionnements techniques, les amas restent bien mystérieux. Comme nous avons été aidés par nos prédécesseurs, nous plantons des jalons pour nos successeurs.

Patrick HENRY enseigne l'astronomie à l'Université d'Hawaii. Ulrich BRIEL et Hans BÖHRINGER travaillent à l'Institut Max Planck, à Garching (Allemagne).

Craig L. SARAZIN, *X-ray Emission from Clusters of Galaxies*, Cambridge University Press, 1988.

Clusters and Superclusters of Galaxies, sous la direction de A.C. Fabian, Kluwer Academic Publishers, 1992.

Florence DURRET, *Clusters of Galaxies*, Diderot Multimédia, 1994.

Jack O. BURNS, *Stormy Weather in Galaxy Clusters*, in *Science*, vol. 280, pp. 400-404, avril 1998.

Joshua N. WINN, *An X-rated View of the Sky*, in *Mercury*, vol. 27, n° 1, pp. 12-16, janvier / février 1998.

La lutte contre le

MARC GARNICK • WILLIAM FAIR

L'amélioration des diagnostics et des traitements augmente la durée et la qualité de la vie des hommes atteints d'un cancer de la prostate.

En France, le cancer de la prostate tue plus de 9 000 hommes chaque année ; c'est la seconde cause de mortalité par cancer (pour les hommes), après le cancer du poumon. On dépiste chaque année plus de 35 000 nouveaux cas pour notre pays. Plusieurs équipes continuent à chercher de nouvelles voies thérapeutiques contre cette maladie qui frappe surtout les hommes de plus de 65 ans. Nous ne prétendons pas disposer d'une solution idéale pour chaque malade, mais plusieurs découvertes récentes ont fait naître des espoirs.

Les cancérologues savent que les cancers de la prostate peuvent être guéris quand ils sont dépistés au stade microscopique. Pour dépister ces cancers à ce stade, on ne dispose que d'un seul test : la mesure de la concentration sanguine de l'antigène prostatique spécifique (PSA), une protéine libérée par les cellules de la prostate. Cette protéine est sécrétée par les cellules prostatiques, normales ou malignes, mais, en cas de prolifération tumorale, la concentration augmente. Des concentrations du PSA élevées indiquent qu'une tumeur prostatique existe, même si elle n'est pas décelable cliniquement. L'autre test de dépistage, le toucher rectal, ne révèle que des tumeurs palpables : pour pratiquer cet examen, le médecin insère l'index dans le rectum du patient et palpe la prostate à travers la paroi rectale, à la recherche de zones indurées ou de nodules.

Ce geste s'impose encore, car le dosage du PSA n'est pas spécifique : 25 pour cent des hommes ayant un cancer de la prostate ont une concentration du PSA normale (on admet généralement que la normale est inférieure ou égale à quatre nanogrammes par millilitre de sang). Inversement, plus de la moitié des hommes qui ont

des concentrations du PSA supérieures à la normale n'ont pas de cancer.

Avant de poursuivre, nous devons reconnaître que le dosage du PSA pour le dépistage systématique du cancer de la prostate a été et reste controversé. Beaucoup de médecins, surtout en Europe, doutent de la nécessité du dépistage des cancers microscopiques, qui se développent quand une cellule prostatique normale échappe aux contrôles habituels de prolifération et de migration : ces tumeurs microscopiques ont souvent une croissance trop lente pour devenir symptomatiques et diminuer l'espérance de vie. Les médecins risquent de faire plus de mal que de bien en effectuant des dosages systématiques du PSA et des examens de surveillance (échographies ou biopsies) quand la concentration du PSA est élevée, et en exposant leurs patients aux effets secondaires néfastes des traitements.

Au contraire, comme d'autres médecins, nous pensons que le dosage du PSA révèle des tumeurs qui risquent vraiment de diminuer l'espérance de vie. Aujourd'hui, on ne sait pas distinguer les tumeurs microscopiques qui seront mortelles de celles qui ne le seront pas. Si l'on prive de traitement des hommes porteurs de telles tumeurs, on en condamne inévitablement certains.

Améliorer le dépistage

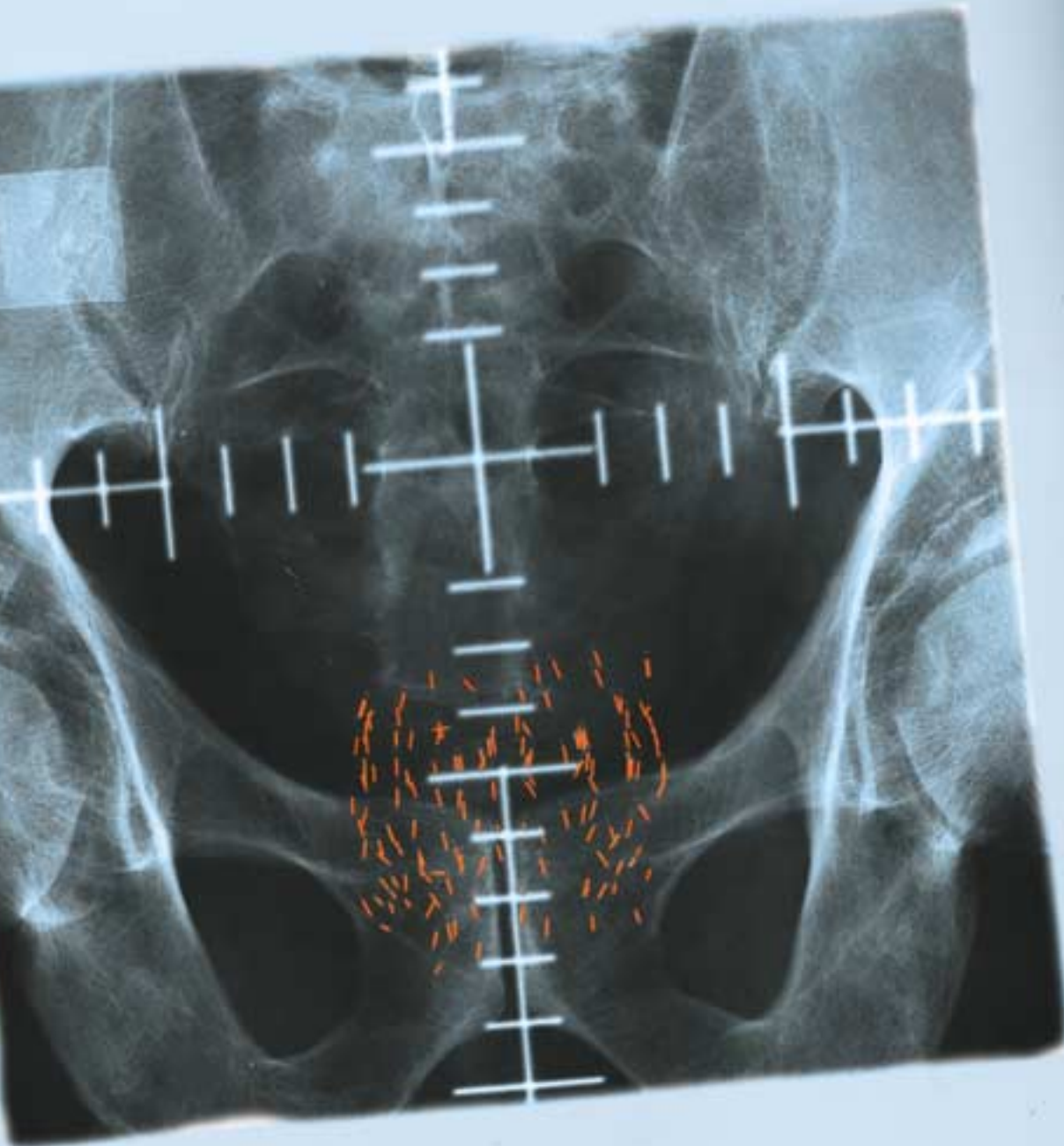
L'absence de spécificité du dosage du PSA gêne même ceux qui le prônent. Pour mieux séparer les personnes qui ont un cancer et celles qui n'en ont pas, on utilise parfois des tables des concentrations du PSA, dont la limite supérieure augmente avec l'âge (voir la figure 3). En effet, on sait que les hommes ont des concentrations du PSA qui augmentent avec l'âge, même en

l'absence de tumeur. Le seuil de normalité devrait être abaissé pour les hommes de 40 à 60 ans, dont les tumeurs prostatiques sont plus agressives. Chez les hommes de plus de 60 ans, ces tables de variations avec l'âge devraient éviter des examens inutiles. Toutefois, certains médecins s'interrogent : l'augmentation des seuils en fonction de l'âge ne risque-t-elle pas d'entraîner un sous-dépistage des tumeurs chez les plus âgés ?

Quand on dispose de deux ou de plusieurs dosages successifs du PSA pour une même personne, la modification du PSA, d'une année sur l'autre, nommée *vitesse* du PSA, aide au diagnostic, même si le PSA est dans les limites de la normale : quand l'augmentation dépasse 0,75 nanogramme

1. DES IMPLANTS RADIOACTIFS (en rouge) ont été introduits dans la prostate pour y détruire une tumeur. Cette méthode, nommée curiethérapie, donnait naguère des résultats décevants, car les grains radioactifs étaient souvent mal répartis : certaines zones de la tumeur n'étaient pas détruites. Aujourd'hui, des techniques de repérage et d'échographie assurent une répartition uniforme des grains et semblent donner de meilleurs résultats.

cancer de la prostate



Nelson N. Stone, Mount Sinai School of Medicine and ProSeed, Inc.

par millilitre de sang sur une année, une biopsie s'impose.

Lorsque le PSA se situe dans une zone d'incertitude, entre des valeurs tout à fait normales et des valeurs indiscutablement anormales (entre quatre et dix nanogrammes par millilitre), un autre examen est utile : on détermine par prélèvement sanguin les concentrations relatives en molécules de PSA libres (non fixées à d'autres protéines) et en molécules fixées de PSA. Les hommes qui ont un cancer de la prostate ont souvent un rapport entre le PSA libre et le PSA lié anormalement faible.

D'autres molécules présentes dans le sang sont également modifiées ou en concentrations différentes quand survient un cancer. Des biologistes cherchent aujourd'hui des tests de dépistage fondés sur ces «anomalies». Certains tests pourraient même identifier les hommes qui n'ont pas encore de cancer de la prostate, mais qui sont prédisposés à cette maladie. Ils bénéficieraient d'un suivi et de nouvelles mesures préventives en cours d'évaluation. Par exemple, des concentrations sanguines élevées en IGF-1 seraient peut-être un signe de la présence d'un cancer de la prostate ou d'une prédisposition. Les anatomopathologistes ont identifié un autre

facteur de risque de cancer sur les prélèvements de tissu prostatique. Quand ils examinent au microscope des échantillons de tissu prélevé sur la prostate, ils savent diagnostiquer un cancer d'après l'aspect anormal des cellules cancéreuses agglutinées en amas.

Parfois, ils trouvent des cellules qui n'ont pas toutes les caractéristiques des cellules tumorales, et qui correspondent à des zones de dysplasie intraépithéliale. On ignore encore si une telle dysplasie précède un cancer de la prostate ou si elle l'accompagne, mais on sait que cette dysplasie indique qu'un cancer va se développer ou qu'il est déjà présent quelque part dans la prostate : un cancer se déclare, au cours des cinq ans qui suivent la biopsie, chez la moitié environ des hommes qui ont une dysplasie intraépithéliale.

Les généticiens aussi recherchent des facteurs de prédisposition au cancer de la prostate. Ils ont découvert que les frères et les fils des femmes qui ont un cancer du sein ou une mutation du gène *BRCA1* (un gène de prédisposition au cancer du sein) risquent, plus que les autres, d'avoir un cancer de la prostate. De plus, une forme anormale du gène *HPC1* semble contribuer au déclenchement de certains cancers de la prostate. Toutefois, on ne dispose

pas encore de tests fiables de dépistage de la prédisposition génétique au cancer de la prostate.

Qui peut être guéri ?

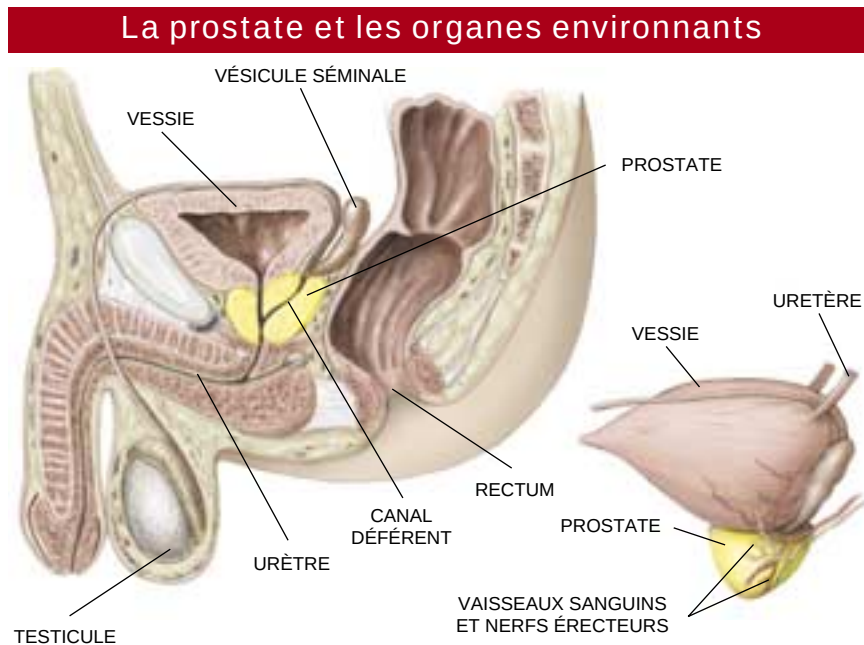
Lorsqu'un cancer de la prostate est diagnostiqué, les médecins décident du traitement en fonction de son stade, ou de son étendue. Naguère on évaluait difficilement la progression des cancers, mais de nouvelles méthodes ont été mises au point.

Parmi les systèmes disponibles pour évaluer le stade de la maladie, la classification internationale TNM est aujourd'hui la plus utilisée. La tumeur primaire est classée selon quatre stades, eux-mêmes subdivisés en sous-groupes. La désignation T1 indique une tumeur microscopique non palpable au toucher rectal ; T2, une tumeur palpable et confinée à la glande ; T3, une tumeur qui s'étend au-delà de la prostate (dans le tissu conjonctif environnant) ou qui a envahi les vésicules séminales adjacentes (les structures de stockage du sperme) ; T4, des tumeurs étendues aux organes de voisinage.

La classification précise aussi si le cancer a envahi les ganglions lymphatiques pelviens (N) ou s'il a métastasé (M). Les métastases sont des tumeurs issues de cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur initiale et qui ont été véhiculées par le sang ou par la lymphe vers des sites éloignés, où elles ont proliféré.

Les tumeurs de stade T1 ou de stade T2 sont généralement traitées par prostatectomie totale, c'est-à-dire par ablation de la prostate, car l'organe n'est pas vital. Elles sont parfois traitées par radiothérapie locale, ou par la combinaison d'un traitement hormonal et d'une radiothérapie, ou d'un traitement hormonal et d'une intervention chirurgicale.

L'hormonothérapie est fondée sur le fait que les androgènes (les hormones masculines, la testostérone et ses dérivés) stimulent la croissance des tumeurs prostatiques ; elle bloque la production de ces hormones par l'organisme ou leur action sur les cellules prostatiques. En l'absence de testostérone, les cellules malignes de la prostate meurent souvent. Un traitement hormonal est toujours palliatif, c'est-à-dire qu'il complète les autres traitements, mais qu'il ne peut, à lui seul, guérir des cancers qui ne sont plus microscopiques.



2. LA PROSTATE (en jaune), qui assure la qualité des spermatozoïdes et intervient dans la production du sperme, est située sous la vessie. Quand une tumeur de la prostate se développe, elle touche souvent la vessie ou l'urètre, entraînant des troubles urinaires, notamment des mictions fréquentes et impérieuses. Les traitements du cancer de la prostate endommagent parfois les tissus adjacents et risquent de provoquer incontinence, inflammation rectale ou impuissance.

Aujourd'hui, la prostatectomie est considérée comme le traitement de référence des tumeurs strictement localisées à la prostate, car elle donne les meilleurs taux de survie, mais nous verrons que de nouvelles formes de radiothérapie, plus performantes, donnent désormais, dans certains cas, des résultats quasi équivalents.

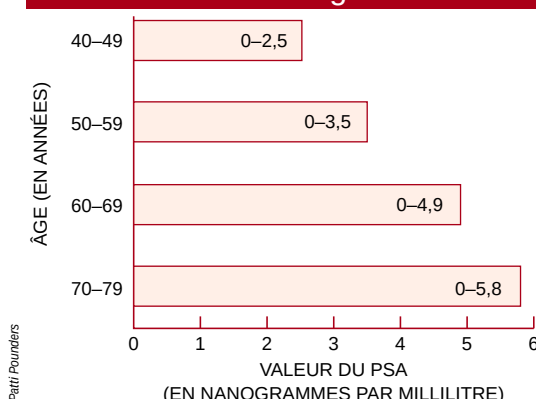
Quand, aux stades T3 ou T4, une tumeur maligne a franchi la capsule prostatique (la membrane qui entoure la glande), la prostatectomie totale n'est plus de mise et la radiothérapie, parfois associée à l'hormonothérapie, devient le traitement de choix. Certaines de ces tumeurs peuvent être traitées, mais les chances de guérison sont inférieures à celles des tumeurs localisées à la prostate. De surcroît, les tumeurs volumineuses résistent souvent à la radiothérapie et à l'hormonothérapie, et, quand le cancer est diagnostiqué, elles ont souvent déjà donné des métastases microscopiques, encore indécélables.

Or, les traitements actuels ne guérissent généralement pas les cancers métastatiques. En présence de métastases, on cherche surtout à prolonger la vie du malade et à soulager ses symptômes. Comme l'hormonothérapie fait régresser les tumeurs de la prostate, elle constitue le principal traitement à ce stade. La radiothérapie et parfois la chimiothérapie sont prescrites pour soulager les symptômes.

L'évaluation du stade de la maladie est essentielle, car les traitements ne doivent être entrepris que s'ils ont des chances de réussir. Les interventions chirurgicales et la radiothérapie provoquent parfois des lésions de l'appareil urinaire et des nerfs érecteurs, qui risquent de déclencher incontinence et impuissance. L'hormonothérapie provoque impuissance, féminisation, bouffées de chaleur, baisse de la libido, fatigue et déminéralisation osseuse.

Les médecins déterminent le stade du cancer par différents examens. Le toucher rectal et les échographies, notamment, renseignent sur le volume et sur la localisation de certaines tumeurs. L'analyse au microscope des biopsies révèle l'agressivité du cancer : plus les cellules tumorales sont indifférenciées, plus le cancer risque de se développer rapidement et plus la probabilité que des métastases microscopiques existent augmente. On

Table de variation du PSA avec l'âge



3. LA CONCENTRATION SANGUINE d'antigène prostatique spécifique (PSA) indique si un homme risque d'avoir un cancer de la prostate et s'il doit subir d'autres examens. Cette table adapte à l'âge la concentration de PSA acceptable, et ne considère pas qu'une concentration de quatre nanogrammes par millilitre de sang soit la concentration «normale» pour tous les hommes. Toutefois, les limites admissibles sont encore débattues.

évalue cette agressivité par le score de Gleason, calculé de 2 – le pronostic est favorable – à 10 – les risques de mortalité sont élevés.

Plusieurs examens permettent la détection directe des métastases. Comme le cancer de la prostate commence généralement par se propager aux ganglions lymphatiques pelviens proches, on pratique, avant une prostatectomie, un curage ganglionnaire (on enlève les ganglions) ; quand il n'y a pas de cellules cancéreuses dans les ganglions, c'est que le cancer est limité à la prostate et on pratique la prostatectomie. Au contraire, quand les ganglions sont envahis, une ablation de la prostate ne guérirait pas le malade. L'exploration par scanner révèle parfois des anomalies macroscopiques caractéristiques d'une atteinte métastatique des ganglions pelviens ou abdominaux. Comme le cancer de la prostate donne des métastases osseuses, on pratique des scintigraphies osseuses pour les mettre en évidence.

Des bilans plus précis

Malgré les nouvelles méthodes d'analyse, le stade de la maladie est souvent sous-estimé. Le stade clinique est déterminé d'après des examens pratiqués avant tout traitement. Le stade pathologique, déterminé après l'intervention chirurgicale, donne une idée exacte de l'avancement de la maladie. Quand on détecte un envahissement de la capsule ou des tissus périphériques, c'est

que la tumeur, que l'on pensait confinée à la prostate, a déjà disséminé et a peut-être déjà donné des métastases microscopiques.

Diverses études récentes ont montré que près d'un malade sur deux chez qui l'on diagnostique une tumeur localisée a en fait déjà une maladie plus avancée que ni la chirurgie ni la radiothérapie ne peuvent guérir. Parmi les personnes qui semblaient curables par la chirurgie ou par la radiothérapie, 10 à 30 pour cent rechutent ; une nouvelle tumeur se développe à partir de cellules cancéreuses résiduelles, localisées soit dans la prostate soit dans les tissus avoisinants, ou à partir de métastases microscopiques qui n'avaient pas été détectées lors du bilan. Souvent, l'augmentation de la concentration du PSA constitue le premier signe d'une rechute ; elle survient parfois cinq à dix ans avant que les tumeurs métastatiques ne soient symptomatiques (après une prostatectomie, aucune cellule de l'organisme n'est susceptible de synthétiser du PSA ; si sa concentration augmente, c'est que des cellules prostatiques résiduelles se sont multipliées).

Les nouvelles techniques d'imagerie qui fournissent davantage d'informations sur la tumeur primaire améliorent la précision du diagnostic. Généralement, ni le scanner, ni l'échographie ne donnent une image nette de la tumeur ou de son extension extraprostatique. Une nouvelle technique d'échographie utilise un système de traitement du signal, nommé analyse spectrale : les ondes sonores se réfléchissent sur la prostate, et le dispositif analyse toutes les informations contenues dans l'écho, au lieu d'une petite partie comme dans les échographies classiques. Puis un programme informatique transforme les données en images tridimensionnelles de la glande, la visualisation de la tumeur étant améliorée par l'utilisation de fausses couleurs.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) progresse également. Dans les dispositifs classiques, des champs magnétiques appliqués à l'ensemble du corps servent à obtenir des «coupes» de l'organisme, mais les images des tumeurs de la prostate sont alors de qualité médiocre. Les résultats obtenus avec l'IRM endorectale sont meilleurs (on place dans le rectum du malade, un petit

émetteur d'ondes électromagnétiques): on visualise alors l'atteinte potentielle de la capsule et le franchissement de cette membrane. La spectroscopie par résonance magnétique, qui mesure une activité métabolique dans la zone

observée, semble également améliorer le contraste entre tissus cancéreux et tissus sains. Toutefois, ni l'échographie ni l'imagerie par résonance magnétique ne permettent de diagnostiquer des tumeurs microscopiques.

Des méthodes mathématiques se sont récemment ajoutées aux analyses: des tables de probabilité calculent les risques pour qu'un malade chez qui l'on a diagnostiqué un cancer localisé ait en fait une tumeur primaire plus étendue, voire même des métastases. Divers modèles ont été élaborés, mais le tableau le plus utilisé a été publié dans le numéro du 14 mai 1977 du *Journal of the American Medical Association*.

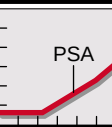
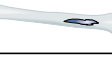
Ce tableau, établi sur un grand nombre d'hommes dont on a évalué le stade clinique et le stade pathologique, indique les risques de sous-évaluation du stade de la maladie quand tous les paramètres étudiés (la taille de la tumeur, le score de Gleason, le PSA) sont élevés. Disposant de tels tableaux, les oncologues prévoient mieux l'étendue de la maladie et adaptent mieux le traitement.

Par exemple, d'après ce tableau, 80 pour cent environ des hommes qui ont une tumeur palpable (stade T2a), une concentration du PSA faible (inférieure ou égale à quatre nanogrammes par millilitre) et un score de Gleason bas (2 à 4) ont effectivement une tumeur localisée. Il est vraisemblable qu'ils n'ont pas de métastases ganglionnaires. La chirurgie est alors tout à fait indiquée, et les chances de guérison sont élevées.

En revanche, guère plus de cinq pour cent des hommes ayant une tumeur au même stade clinique, mais une concentration du PSA supérieure à 20 nanogrammes par millilitre et un score de Gleason maximal (8 à 10) ont réellement une maladie localisée à la prostate, et plus de 20 pour cent ont certainement des métastases ganglionnaires. Ainsi, pour la plupart des hommes de ce groupe, la chirurgie n'est pas adaptée, et d'autres traitements, notamment une radiothérapie locale et une hormonothérapie systémique, doivent être administrés.

On précise le diagnostic à l'aide de nouvelles méthodes d'évaluation de l'agressivité des tumeurs: en se fondant sur sa vitesse de développement et sur son potentiel métastatique, on sait, avant tout traitement, quelles personnes ont besoin d'un traitement rapide et systémique. Les médecins décident souvent de ne pas traiter les personnes âgées chez qui les tumeurs se développent si lentement qu'elles n'entraîneront pas de symptômes avant leur mort naturelle.

Les stades du cancer de la prostate

STADES	SOUS-GROUPES		TRAITEMENTS CLASSIQUES
Stade T1 Tumeur microscopique confinée à la prostate; glande normale à la palpation	T1a Découverte fortuite d'une tumeur après ablation de la prostate pour d'autres raisons; moins de cinq pour cent de ces tumeurs sont malignes		Observation, prostatectomie ou radiothérapie locale
	T1b Idem à T1a, mais plus de cinq pour cent des tumeurs découvertes fortuitement sont malignes		Chirurgie ou radiothérapie, éventuellement associée à une hormonothérapie qui empêche les hormones masculines de stimuler la croissance tumorale
	T1c Tumeur identifiée sur une biopsie motivée par une élévation de la concentration du PSA ou par un examen échographique anormal; peut être moins étendue qu'une tumeur de stade T1b		Idem à T1b
Stade T2 Tumeur palpable confinée à la prostate	T2a Tumeur envahissant moins d'un demi-lobe		Idem à T1b
	T2b Tumeur envahissant plus d'un demi-lobe		
	T2c Tumeur envahissant les deux lobes		
Stade T3 Tumeur commençant à envahir les tissus avoisinants	T3a Tumeur dépassant la prostate		Radiothérapie et hormonothérapie; prostatectomie pour certains
	T3b Tumeur envahissant les vésicules séminales		Radiothérapie et hormonothérapie
Stade T4 Tumeur fixée qui a envahi les tissus avoisinants			Hormonothérapie éventuellement associée à une radiothérapie pour réduire les obstructions locales; traitement généralement palliatif plutôt que curatif (visant à réduire la progression de la maladie et à atténuer les symptômes)
Stade D1.5 (terme issu d'une classification antérieure) Tumeur récidivant localement ou métastases révélées par une élévation de la concentration sanguine du PSA après ablation de la prostate ou radiothérapie			Observation, radiothérapie de la prostate, hormonothérapie, nouveaux traitements ou combinaison des diverses possibilités; traitement éventuellement curatif quand la métastase est proche du site de la tumeur primaire
Cancer métastatique	N+ Tumeur envahissant les ganglions lymphatiques pelviens		Hormonothérapie, généralement palliative
	M+ Métastases au-delà des ganglions lymphatiques pelviens		Idem à N+
	D3 Tumeur résistante à l'hormonothérapie		Chimiothérapie palliative ou essai de nouveaux traitements

4. LA DÉTERMINATION DU STADE D'UNE TUMEUR, ou de son étendue, guide le choix des traitements. Ce tableau est fondé sur une classification qui évalue la gravité de la maladie en fonction des caractéristiques de la tumeur primaire et de la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques pelviens ou dans les ganglions éloignés de la tumeur initiale.

Nouvelles évaluations de l'agressivité tumorale

Ces évaluations sont fondées sur des études cliniques : Peter Albertsen et ses collègues de l'Université du Connecticut ont déterminé les taux de survie à 15 ans de plus de 750 hommes qui semblaient avoir un cancer localisé. Cette étude a montré que les hommes ayant une tumeur avec un score de Gleason compris entre 2 et 4 ont un risque faible (entre quatre et sept pour cent) de mourir d'un cancer de la prostate au cours des 15 ans qui suivent le diagnostic, tandis que les hommes, même âgés de plus de 70 ans, ayant une tumeur dont le score de Gleason est compris entre 8 et 10 ont un risque élevé (entre 60 et 87 pour cent) de mourir de ce cancer.

Ainsi, les hommes dont le score de Gleason est bas et dont la tumeur semble localisée à la prostate ont des chances de ne pas souffrir de leur cancer, à condition d'être bien surveillés ; ceux qui ont un score de Gleason élevé devront être traités. Entre ces deux extrêmes, toutes les situations sont possibles. Avec un score de Gleason égal à 5, le risque de mourir d'un cancer de la prostate au cours des 15 ans qui suivent le diagnostic, en l'absence de tout traitement, est compris entre 6 et 11 pour cent ; avec un score égal à 7, les risques sont compris entre 42 et 70 pour cent.

Des outils de classification fondés sur la biologie moléculaire permettent l'évaluation de l'évolution des tumeurs. Ils dépistent des anomalies génétiques ou des modifications de la structure de certaines protéines ou de leur concentration, plus spécifiques des cancers prostatiques métastatiques que des tumeurs localisées ou du tissu prostatique normal. Des anomalies de certains gènes dans une biopsie, sont parfois liées au risque métastatique et à la rapidité de la progression tumorale.

Le gène *p53*, qui, normalement, est un gène suppresseur de tumeurs, est souvent muté dans les tumeurs malignes. Les formes mutées du gène, rares dans les tumeurs primaires de la prostate, apparaissent parfois dans les métastases. Ainsi la présence de gènes *p53* anormaux dans une biopsie de tumeur primaire ou dans la prostate, après ablation chirurgicale, indique que le cancer ne restera probablement pas quiescent, même s'il est encore microscopique et assez bien différencié. Parmi les autres

modifications moléculaires qui reflètent l'agressivité d'une tumeur, on peut étudier l'élévation des concentrations en protéines Bcl-2 ou Bcl-6, et la présence d'une enzyme nommée télomérase. Ces trois molécules semblent aider les cellules cancéreuses à survivre bien plus longtemps qu'elles ne le devraient.

L'étude d'autres molécules associées au cancer améliore aussi la localisation des métastases. On envisage ainsi d'employer des molécules marquées (généralement des anticorps) qui, circulant dans l'organisme, repèreraient les cellules prostatiques ayant migré hors de l'organe. Les cellules prostatiques normales ne pouvant survivre hors de cet organe, la présence de cellules prostatiques dans le sang ou dans la moelle osseuse indique qu'elles sont cancéreuses et ont peut-être commencé à se multiplier, créant des métastases. Un test utilisant un anticorps qui reconnaît une protéine nommée antigène spécifique de la membrane prostatique est déjà utilisé, et d'autres sont à l'étude.

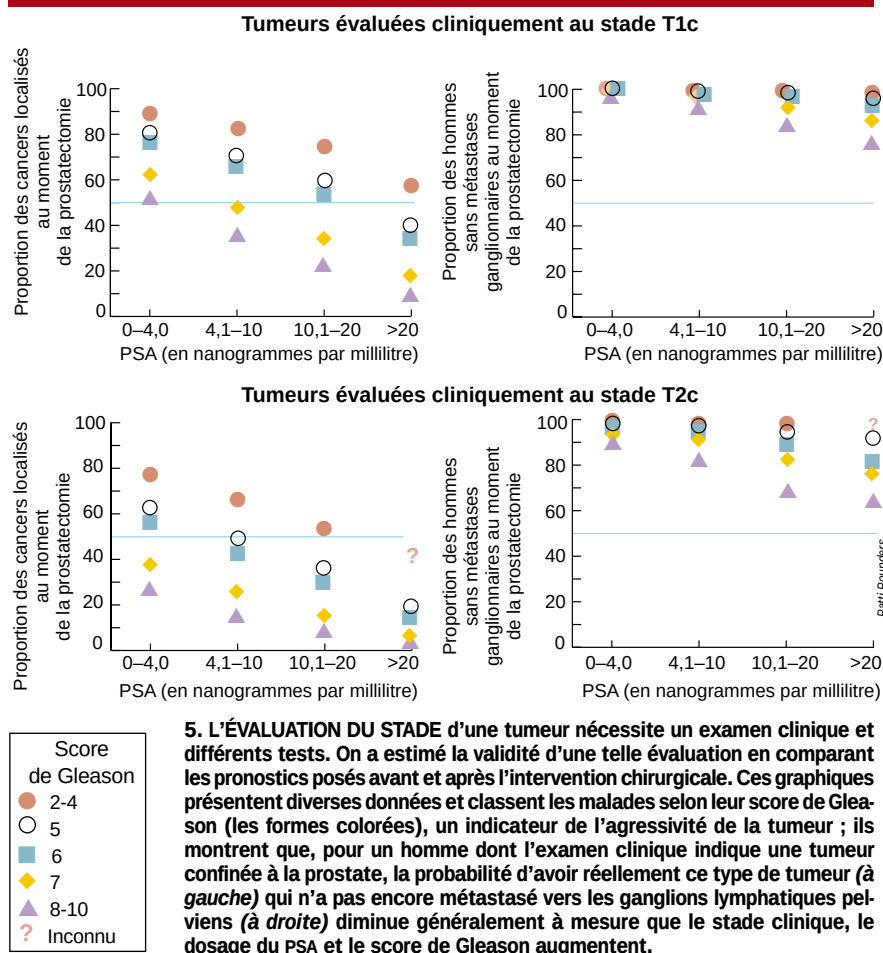
L'amélioration des traitements

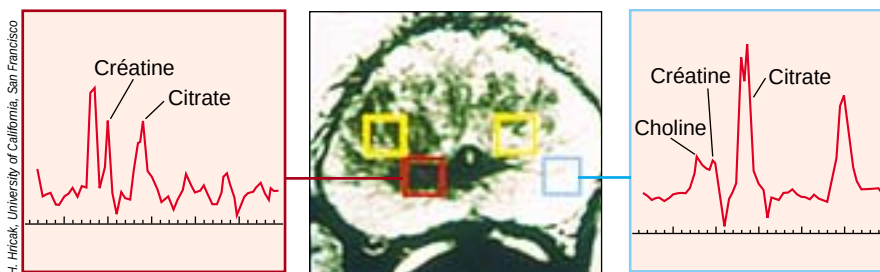
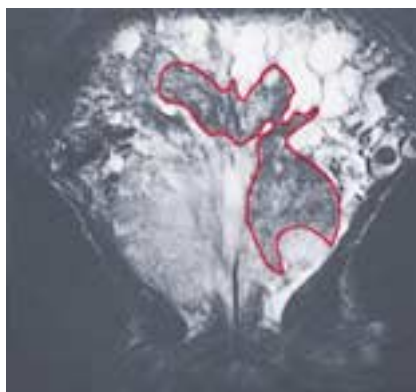
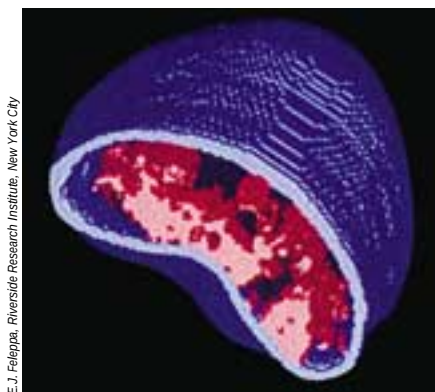
Les oncologues perfectionnent aussi les traitements du cancer de la prostate. L'amélioration des radiothérapies et les nouvelles hormonothérapies augmentent notablement les chances de survie de nombreux malades.

Dans les radiothérapies classiques, on fait tourner un accélérateur de particules linéaire autour du malade afin de bombarder la prostate de rayons X ou gamma sous différents angles d'incidence. La rotation limite l'irradiation des tissus sains situés sur le trajet du faisceau tout en concentrant une forte dose de rayons X sur la tumeur ; les tissus sains proches de la prostate reçoivent, toutefois, des doses potentiellement délétères de rayonnement.

Le suivi de malades pendant cinq ans a montré que cette technique donne d'aussi bons résultats que la prostatectomie quand les tumeurs sont petites et localisées. En revanche, quand la tumeur est volumineuse, les

Prévoir le stade réel d'une tumeur





6. LES NOUVELLES MÉTHODES D'IMAGERIE montrent mieux l'étendue totale des tumeurs avant le début des traitements. Une technique utilisant au mieux toutes les informations contenues dans l'écho des ultrasons fournit une image tridimensionnelle (*en haut à gauche*), où l'on distingue les tissus normaux et la tumeur (*en rouge*). En introduisant dans le rectum du malade un petit émetteur d'ondes électromagnétiques et en utilisant l'imagerie par résonance magnétique classique, on délimite une tumeur (*en haut à droite, le contour rouge a été ajouté*). La spectroscopie par résonance magnétique fournit également des informations intéressantes (*les schémas du bas*) : en évaluant les différences d'activité métabolique sur l'image de la prostate, on distingue le tissu cancéreux (*graphe dans le cadre rouge*) du tissu normal (*graphe dans le cadre bleu*).

doses de rayons X sont trop faibles pour éliminer toutes les cellules cancéreuses, et des doses supérieures endommageraient trop les tissus environnants.

Une technique récente, la radiothérapie conformationnelle, délivre des doses très élevées dans les tumeurs localisées sans endommager les tissus avoisinants : par cette méthode, les radiothérapeutes enregistrent des images scannographiques de la prostate, et un ordinateur transforme ces données en images tridimensionnelles de l'organe tel qu'il sera «vu» par l'accélérateur rotatif. L'ordinateur dirige le faisceau d'irradiation pour que celui-ci soit toujours limité aux dimensions de la prostate de la personne traitée, ce qui réduit l'irradiation des tissus environnants (*voir l'encadré de la page 58*).

Cette méthode semble limiter les effets secondaires, mais elle est plus onéreuse que la radiothérapie classique : on ne l'utilisera à grande échelle que si l'on montre qu'elle est plus efficace.

De nombreux malades sont traités par une autre forme de radiothérapie,

la curiethérapie. Un chirurgien place des implants radioactifs de la taille d'un grain de riz directement dans la prostate, où ils émettent leur rayonnement. Cette technique séduit souvent les patients, car l'implantation est assez simple et ne nécessite qu'une hospitalisation d'un jour ou deux ; les cicatrices sont petites. Quand une tumeur a déjà envahi les tissus environnants, certaines équipes couplent la curiethérapie à une radiothérapie.

Prometteuse à ses débuts, il y a plusieurs dizaines d'années, la curiethérapie n'a pas donné les résultats escomptés, parce que les implants, mis en place sans l'aide d'aucune technique d'imagerie, n'étaient pas toujours bien placés. Aujourd'hui, la curiethérapie est pratiquée avec l'aide d'un repérage, et l'intervention est suivie par échographie, de sorte que les grains sont bien répartis dans l'ensemble de la prostate. Ainsi mieux utilisée, la technique semble aussi efficace que la radiothérapie externe ou que la chirurgie pour les tumeurs localisées (aux stades T1 ou T2) et peu agressives (dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 6).

Une autre technique, la cryochirurgie, consiste à détruire la prostate par le froid, à l'aide de sondes contenant de l'azote liquide ou de l'argon. Toutefois, la cryochirurgie a des inconvénients (elle cause souvent une incontinence), et l'on ignore si elle élimine efficacement les tumeurs. Nous ne recommandons pas cette technique comme traitement de première intention, mais en cas d'échec de la radiothérapie.

L'intérêt de l'hormonothérapie

En revanche, l'association de l'hormonothérapie et d'un autre traitement curatif (la chirurgie ou la radiothérapie) semble donner des résultats intéressants. D'après quelques études préliminaires, une association de traitements donne souvent de meilleurs résultats qu'un traitement unique. Lorsque l'hormonothérapie est prescrite avant la radiothérapie ou avant la chirurgie, on la nomme hormonothérapie néoadjuvante ; quand elle accompagne ou qu'elle suit ces traitements, on la nomme hormonothérapie adjuvante.

Pourquoi combine-t-on des traitements ? L'hormonothérapie néoadjuvante réduit la taille des tumeurs, ce qui facilite leur contrôle par radiothérapie ou par chirurgie. Dans le cas de la curiethérapie, par exemple, l'introduction de grains radioactifs dans une glande encombrée par une tumeur volumineuse est difficile ; quand on réussit à réduire préalablement la tumeur avant le dépôt des implants, l'opération est plus facile, et l'on augmente les chances de succès, tout en réduisant les effets secondaires. La thérapie adjuvante, quant à elle, vise à éliminer les cellules qui n'ont pas été détruites par le premier traitement et les cellules qui ont migré et qui risquent de donner des métastases. De surcroît, des études animales ont montré que l'hormonothérapie prescrite avant une radiothérapie, ou en même temps, augmente la sensibilité des tumeurs prostatiques à la radiothérapie.

Au cours d'une hormonothérapie, on associe généralement deux types de médicaments : des «agonistes de la GnRH» et des «antiandrogènes». La GnRH est une hormone libérée par l'hypothalamus qui commande la sécrétion testiculaire de testostérone ;

or la testostérone, la principale hormone masculine, favorise la croissance des tumeurs de la prostate. Au début du traitement, les agonistes de la GnRH, qui agissent comme elle, augmentent la sécrétion de testostérone, mais, après quelques semaines, ils en inhibent la synthèse, entraînant une régression tumorale. Les anti-androgènes, quant à eux, empêchent la testostérone de stimuler la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses. L'ablation chirurgicale des testicules est un moyen de bloquer définitivement la production de testostérone.

Par association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie, d'excellents résultats ont été obtenus : lors d'une étude coordonnée par Michel Bolla, au Centre hospitalo-universitaire de Grenoble, réalisée sur 415 patients, on a observé une amélioration de la survie des malades traités par une radiothérapie et une hormonothérapie adjuvante (prescrite pendant trois ans) par rapport à ceux qui ont été traités par radiothérapie seulement. On estime que 79 pour cent du premier groupe, contre seulement 62 pour cent du second, sont encore en vie cinq ans après le traitement. Au cours de cette étude, aucun homme n'a été traité par une hormonothérapie seule, de sorte que l'on ne peut comparer l'efficacité du traitement combiné et celle de l'hormonothérapie seule.

Des évaluations à long terme des hormonothérapies néoadjuvantes sont en cours, mais des résultats préliminaires indiquent qu'elles sont également intéressantes. Nous avons étudié si ce traitement parvenait à ramener au stade intracapsulaire des tumeurs extracapsulaires (faisant passer le patient du stade T3 au stade T2). Nous avons montré que trois mois de traitement, avant l'intervention chirurgicale, augmentent l'incidence des tumeurs intracapsulaires et diminuent la fréquence d'atteinte des «marges». Il reste à déterminer si l'amélioration du contrôle local de la tumeur entraînera une diminution du nombre des récidives ou de celui des métastases.

D'autres études associant l'hormonothérapie néoadjuvante et la chirurgie n'ont pas révélé d'amélioration de la survie, mais les malades n'ont été suivis que sur une courte période. Des essais sur des périodes plus longues sont en cours. On doit

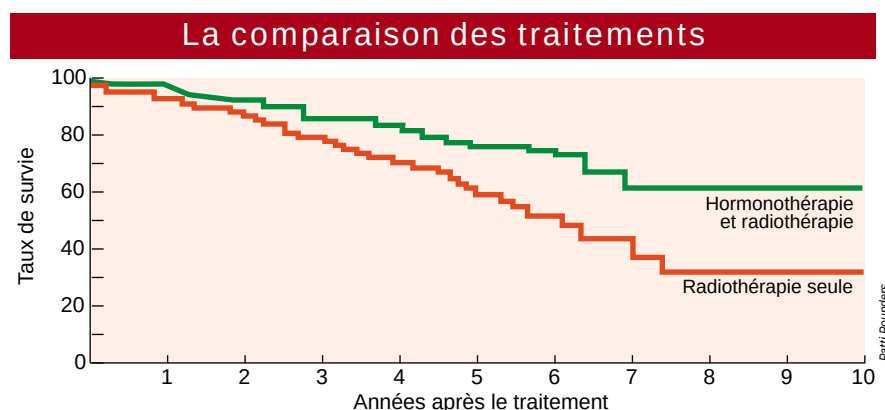
continuer à comparer l'efficacité de la chirurgie et de la radiothérapie seules ou associées à divers traitements, et déterminer les doses et les durées optimales des traitements adjuvants et néoadjuvants.

L'hormonothérapie pourrait trouver d'autres indications, notamment si l'on décide de commencer le traitement encore plus tôt. Ainsi, nous avons vu précédemment que la dysplasie intraépithéliale grave précède parfois le cancer. Une hormonothérapie néoadjuvante prescrite à des hommes ayant une telle dysplasie, avant l'intervention chirurgicale, fait régresser, voire élimine l'anomalie chez beaucoup d'entre eux. Ainsi, un traitement hormonal éviterait peut-être, dans certains cas, l'évolution vers un cancer de la prostate. Néanmoins, on ignore encore si une réduction

des dysplasies se traduit réellement par une diminution des cancers.

Chez les hommes qui ont déjà un cancer métastatique, les traitements hormonaux prolongent généralement l'espérance de vie, mais les tumeurs finissent par échapper au traitement. Des biologistes cherchent les bases moléculaires de cette résistance, espérant trouver des médicaments qui la contourneraient.

Un des principaux inconvénients du traitement hormonal des cancers métastatiques de la prostate pourrait bien être vaincu. Nous avons indiqué que les agonistes de la GnRH commencent par stimuler la production de testostérone avant de l'interrompre. Au cours de cette phase précoce, le médicament stimule la croissance de la tumeur et renforce les symptômes. Pour éviter ces inconvénients, nous testons, avec nos collègues des



7. L'ASSOCIATION d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie est plus efficace qu'une radiothérapie seule. L'étude dont les résultats sont représentés ici a porté sur 415 hommes traités pour des cancers de la prostate localisés, mais à un stade avancé (T3 ou T4). L'hormonothérapie élimine les cellules cancéreuses résiduelles qui ont échappé à la radiothérapie ou qui ont migré vers des tissus éloignés. Ce traitement inhibe la production ou l'action de la testostérone, une hormone qui favorise la croissance tumorale.

Les risques des traitements locaux			
	Proportion des hommes qui meurent du traitement	Proportion des hommes qui deviennent impuissants	Proportion des hommes qui souffrent d'incontinence urinaire
Radiothérapie	< 0,1	30-70	1-2
Curithérapie (Implantation de grains radioactifs)	< 0,1	30-50	2
Prostatectomie	0,6	30-70	2-15
Cryochirurgie	0,1	30-50	35

8. LA SURVENUE D'EFFETS SECONDAIRES a été évaluée chez des hommes qui ont subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie visant à éliminer une tumeur confinée à la prostate. Généralement, les malades qui ont le moins de complications sont les plus jeunes, ceux qui ont des tumeurs peu évoluées et ceux qui sont traités dans des établissements très compétents. L'hormonothérapie, administrée comme adjuvant après une intervention chirurgicale ou une radiothérapie à des personnes atteintes d'un cancer localisé, a aussi des effets secondaires, qui disparaissent souvent à l'arrêt du traitement.

Laboratoires *Praecis Pharmaceuticals*, à Cambridge, une substance qui bloque directement l'activité de la GnRH. La dernière phase des essais cliniques de cet antagoniste, nommé Abarelix, est en cours.

Les promesses du régime

Alors que l'on améliore le dépistage et les traitements du cancer de la prostate, d'autres approches thérapeutiques, totalement nouvelles, sont envisagées. Elles visent à empêcher les cellules cancéreuses qui auraient échappé au traitement initial de produire des métastases ; on espère ainsi réduire considérablement la mortalité par cancer de la prostate.

La prévention du cancer de la prostate par le régime alimentaire est en cours d'évaluation. Par un régime adapté, pauvre en graisses, on pourrait peut-être empêcher le développement de tumeurs primaires symptomatiques.

Les épidémiologistes qui étudient le rapport entre le nombre de cas de cancers de la prostate, dans diverses populations, et les habitudes alimentaires ont montré que les régimes riches en graisses et, surtout, riches en viande rouge favorisent la croissance des

tumeurs prostatiques. On connaît déjà l'effet promoteur d'une forte consommation de graisses dans les cancers du sein et du colon, mais les effets semblent encore plus marqués dans le cancer de la prostate.

Quand on compare, par pays, le taux de mortalité par cancer de la prostate et la consommation moyenne de graisses par personne, on observe que les pays d'Europe de l'Ouest et les États-Unis, qui consomment le plus de graisses, ont aussi les taux de mortalité par cancer de la prostate les plus élevés. Inversement, les hommes qui consomment le moins de graisses ont des taux de mortalité par cancer de la prostate bien inférieurs.

Diverses expériences animales confirment le lien entre l'absorption des graisses et le cancer de la prostate. Nous avons greffé des tumeurs humaines sur des souris, puis nous avons séparé les animaux en groupes qui avaient des apports alimentaires en lipides différents. Les tumeurs se sont développées plus rapidement dans les groupes qui avaient les régimes les plus riches en graisses.

Au contraire, une protéine du soja, consommée en abondance au Japon, semble réduire les risques de cancer de la prostate. Le soja diminue la

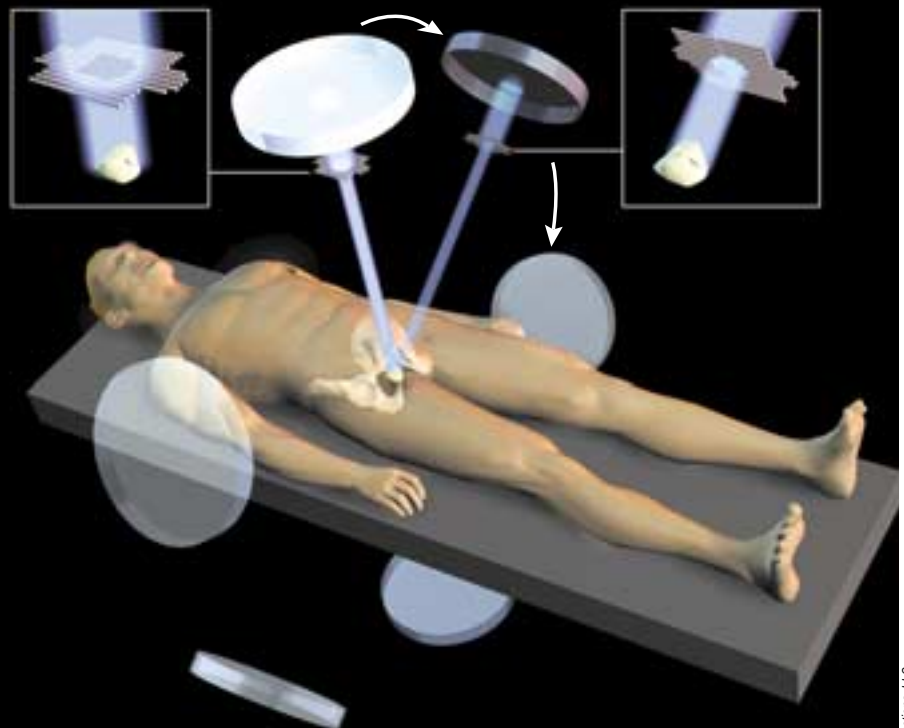
concentration sanguine en testostérone et inhibe aussi une enzyme qui transforme la testostérone en sa forme active dans les cellules prostatiques. Certains constituants de la tomate, la vitamine E et le sélénium, semblent aussi inhiber la croissance tumorale. Plusieurs équipes recherchent des substances contenues dans les aliments qui inhibent la croissance des cancers de la prostate ou qui, au contraire, les favorisent. Pour évaluer l'intérêt des régimes alimentaires dans la prévention du cancer de la prostate ou de sa récurrence, de longues études cliniques devront être entreprises.

Des études animales ont montré qu'un régime alimentaire peut augmenter ou diminuer le développement d'un cancer microscopique en une tumeur maligne, mais qu'il n'agit pas sur les mécanismes à l'origine de la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Cela expliquerait pourquoi le nombre des cancers microscopiques quiescents (trouvés lors de l'autopsie des hommes dont le décès n'est pas dû à un cancer de la prostate) est quasi constant dans le monde. Au contraire, les cancers de la prostate qui s'expriment cliniquement présentent une variation géographique notable.

Un progrès en radiothérapie

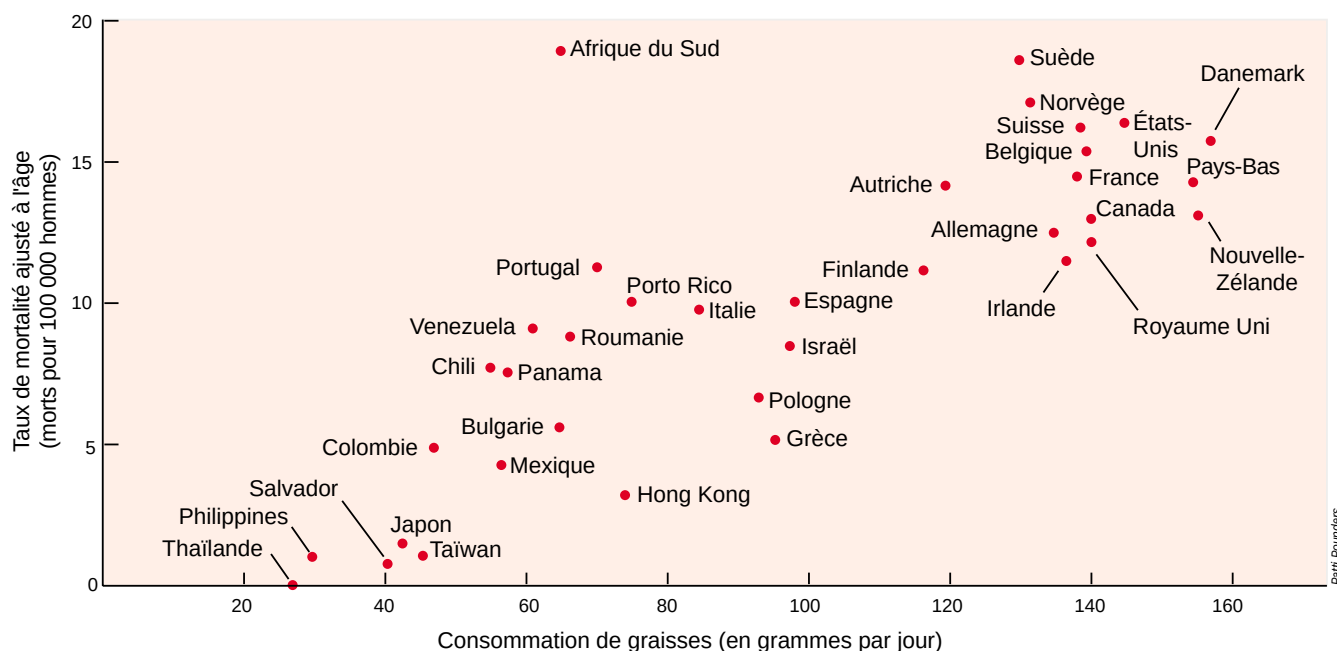
La radiothérapie conformationnelle permet aux radiothérapeutes d'augmenter les doses de rayonnement délivrées à la prostate sans endommager davantage les tissus environnants. Comme pour la radiothérapie classique, un accélérateur linéaire de particules tourne autour du patient, bombardant la prostate de rayons X ou gamma.

Dans la radiothérapie tridimensionnelle, des images numériques de la prostate du patient sont enregistrées avant le début du traitement et restituées sous forme d'images virtuelles tridimensionnelles de la prostate, telle que l'accélérateur la « voit » sous les différentes incidences possibles. L'accélérateur façonne alors le faisceau pour que, dans chaque position, sa section soit adaptée à la taille de l'organe (les deux cartouches), de sorte que la quantité de rayonnement qui atteint la vessie, le rectum ou d'autres organes proches est réduite.



Visible Productions, LLC

Cancer de la prostate et régime alimentaire



9. LE TAUX DE MORTALITÉ par cancer de la prostate est supérieur dans les pays où les habitants consomment le plus de graisses. Cette découverte, datant de 1975, montre que la consommation de lipides favorise la croissance tumorale du cancer de la prostate.

Les traitements de demain

Parmi tous les progrès accomplis, citons enfin une compréhension meilleure, même si elle est encore embryonnaire, des mécanismes qui sous-tendent le développement du cancer et l'augmentation de son agressivité.

Plusieurs gènes et protéines, que l'on pourrait utiliser comme des marqueurs de cette agressivité, semblent participer à la progression tumorale, et certains pourraient devenir des cibles thérapeutiques. Ainsi, des médicaments qui inhiberaient l'action de la protéine Bcl-2 sont en cours d'évaluation chez des personnes dont la tumeur exprime des quantités élevées de cette protéine. De même, on cherche à identifier des substances qui empêcheraient les graisses de stimuler les voies moléculaires de la croissance tumorale.

Il y a quelques années, des biologistes ont montré que les tumeurs se développent parce qu'elles favorisent la formation de vaisseaux sanguins (ou néovaisseaux), qui les alimentent. Comme l'a montré Judah Folkman et son équipe, à Harvard, des substances qui inhibent la formation des néovaisseaux font régresser certaines tumeurs. De tels médicaments sont déjà en cours d'étude chez de nombreuses

personnes ayant un cancer, y compris un cancer de la prostate.

Même si elle n'est pas encore au point, la thérapie génique pourrait être intéressante. Par cette méthode, on pourrait introduire dans l'organisme des gènes codant des substances toxiques pour les cellules (des gènes-suicide). Ces gènes ne s'activent que dans le tissu cible, ici dans la prostate et ne produisent la toxine que dans cet organe et dans ses métastases ; ils n'ont aucun effet sur les autres cellules.

Citons enfin la recherche (encore balbutiante) de vaccins qui stimuleraient le système immunitaire uniquement contre les cellules tumorales spécifiques de la prostate, où qu'elles

se trouvent dans l'organisme. Le système immunitaire peut détruire les cellules malignes, mais, souvent, il ne parvient pas à les identifier. Ces vaccins auraient deux indications préventives, d'une part, chez les hommes à risques de cancer de la prostate et, d'autre part, chez ceux qui auraient déjà été traités pour cette maladie (prévention des récives).

L'élaboration de tels traitements ciblés sera longue, mais, déjà, le dépistage, l'évaluation du stade de la maladie, les traitements et la prévention ont été améliorés. Le rythme des découvertes s'accélère, mais il reste encore beaucoup à faire avant que le cancer de la prostate ne soit définitivement vaincu.

Marc GARNICK est professeur de médecine interne à la Faculté de médecine de Harvard. William FAIR, professeur d'urologie à la Faculté de médecine Cornell, dirige un centre de recherches sur le cancer de la prostate, au Centre de recherche *Memorial Sloan-Kettering*, à New York.

Marc GARNICK, *Comment traiter le cancer de la prostate*, in *Pour la Science*, juin 1994.

Marc B. GARNICK, *The Patient's Guide to Prostate Cancer*, Plume / Penguin Books USA, 1996.

Marc B. GARNICK et William R. FAIR, *Prostate Cancer : Emerging Concepts* (parties I et II), in *Annals of Internal Medicine*, vol. 125, n° 2, pp. 118-125, 15 juillet 1996 et vol. 125, n° 3, pp. 205-212, 1^{er} août 1996.

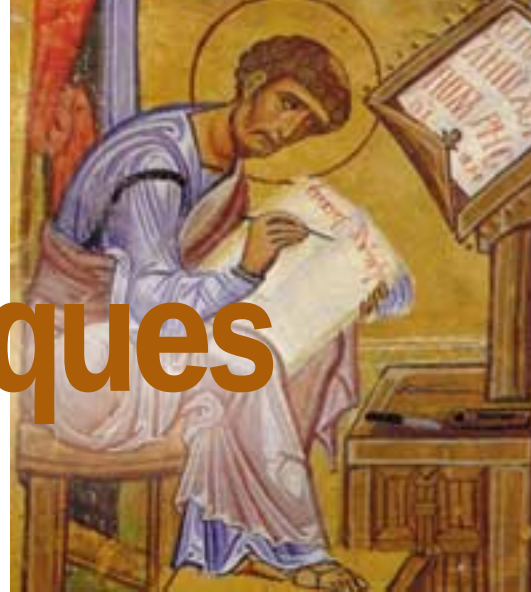
William R. FAIR, Neil E. FLESHNER et Warren HESTON, *Cancer of the Prostate : A Nutritional Disease?*, in *Urology*, vol. 50, n° 6, pp. 840-848, décembre 1997.

Simeon MARGOLIS et H. BALLENTINE CARTER, *Prostate Disorders* 1997, in *Johns Hopkins White Papers on Prostate Disorders*, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, 1997.

La restitution des textes antiques

JEAN IRIGOIN

Pour retrouver les œuvres originales de l'Antiquité grecque altérées par les multiples copies et déformées dans les traductions, l'éditeur dispose de documents d'âges divers dont il analyse le texte en se fondant sur l'histoire du livre et de l'écriture.



Aujourd'hui, l'achat dans une librairie de la traduction en français de l'*Iliade* d'Homère, est une tâche aisée. On trouve même, en livre de poche, faisant face à la traduction, le texte original grec d'une tragédie d'Eschyle ou d'un dialogue de Platon. Plus d'un s'étonnera, à juste titre, du bon marché d'une telle acquisition, mais qui s'émerveillera de pouvoir ainsi, à deux millénaires et demi d'écart, lire des œuvres composées si loin de nous pour un tout autre public? Et qui se posera les questions suivantes : par quelles voies, avant l'invention de l'imprimerie, ces œuvres antiques nous sont-elles parvenues? Le texte que nous lisons aujourd'hui, dans la langue originale ou en traduction, est-il identique à celui de l'auteur? Sa transmission par des copies successives écrites à la main n'a-t-elle pas, au cours de tant de siècles, modifié ou gravement altéré le texte original? Comment y remédier sans trahir l'auteur?

Avant même de répondre à de telles questions, rappelons que seule une petite partie du patrimoine littéraire de l'Antiquité grecque est parvenue jusqu'à nous. Certes, les 24 chants de l'*Iliade* ou de l'*Odyssee*, les poèmes grecs les plus anciens, nous ont été transmis intégralement, tout comme l'ensemble des dialogues de Platon. En revanche, pour les tragiques grecs, nous n'avons qu'un choix limité à sept pièces pour Eschyle (qui en avait composé 90), comme pour Sophocle (sur 123); il reste 18 pièces pour Euripide (sur 92), et rien pour tous les autres tragiques dont les œuvres ont

été représentées à Athènes pendant près de deux siècles. Qu'il s'agisse de philosophie ou d'art oratoire, de poésie ou d'histoire, seule une petite partie de la production littéraire nous est parvenue : tout le reste a disparu. Ce naufrage littéraire met en perspective la transmission des œuvres que nous pouvons lire aujourd'hui.

Les transformations du livre et de l'écriture depuis l'Antiquité aident à dater les exemplaires retrouvés. Alors que, jusqu'au VIII^e siècle, dans l'écriture du livre, les lettres grecques sont indépendantes et les mots ne sont pas séparés par des espaces, on voit apparaître par la suite une écriture liée, la minuscule, qui se substitue au type hérité de l'Antiquité. Tous les livres copiés antérieurement sont alors retranscrits dans la nouvelle écriture.

Aujourd'hui, l'éditeur cherche à reconstituer les étapes successives de la transmission du texte, à partir des copies manuscrites d'époques variées. Outre la datation des livres eux-mêmes, l'examen des fautes de copie et des accidents matériels permet de reconstituer des exemplaires perdus et d'en déterminer la date.

Le témoignage de la tradition indirecte (les citations et les traductions), ainsi que les fragments de livres antiques retrouvés en Égypte fournissent des jalons dans cette remontée vers l'auteur lui-même. Les outils et les techniques mises en œuvre, tel l'examen sous lumière ultraviolette pour détecter les écritures effacées, les traitements chimiques pour l'analyse des encres, l'informatique pour

l'analyse des données, nous guident dans la reconstitution, toujours approchée, de l'original.

Les premières éditions imprimées

À l'époque de la transmission des livres à la main, la fidélité au modèle qu'il a sous les yeux et qu'il est chargé de reproduire est l'idéal de tout copiste. La question s'est posée d'une manière différente et, bientôt, aiguë pour les humanistes chargés de publier les premières éditions imprimées, dans le dernier tiers du XV^e siècle. Lorsqu'ils avaient à leur disposition plusieurs manuscrits d'une œuvre, ils se sont d'abord contentés d'envoyer à l'impression un exemplaire récent, dont l'écriture était familière au typographe chargé de composer le texte; seules les fautes les plus grossières, d'orthographe notamment, étaient corrigées par leurs soins. À partir du XVI^e siècle, les éditeurs ont commencé à prendre conscience que toute copie faite à la main entraînait, quelles que fussent la bonne volonté et l'attention du scribe, une nouvelle série de fautes qui s'ajoutaient aux fautes antérieures accumulées dans le modèle. À la copie récente,

1. CE PALIMPSESTE, conservé à l'abbaye Sainte-Marie de Grottaferrata (Italie), était difficilement lisible. Grâce au traitement numérique de l'image (procédé RE.CO.RD de la Fotocientifica), les paléographes ont pu déchiffrer le texte ancien de l'historien byzantin Jean Malalas (mort en 570), écrit au VII^e siècle (en haut à gauche) et recouvert au XII^e siècle par l'*Iliade* d'Homère (en bas à droite).