

## PRÉSENTATIONS D'OUVRAGE

Séance du mardi 16 février 2016

**Michel GERMAIN. *Musiciens célèbres malades. Pourrait-on les sauver aujourd'hui ?* Éditions L'Harmattan, 2015**

Correspondant de notre Académie, Michel Germain nous a déjà proposé plusieurs ouvrages. Celui que j'ai aujourd'hui le plaisir de vous présenter est intitulé *Musiciens célèbres malades. Pourrait-on les sauver aujourd'hui ?* par Michel GERMAIN, 190 pages, édité en 2015 chez L'Harmattan.

Le livre est brillamment préfacé par notre Confrère Bernard Lechevalier, dont l'expertise musicale n'a d'égale que sa connaissance de la neurologie, l'une et l'autre très reconnues par notre Compagnie.

Michel Germain regroupe 67 musiciens dont la cause de décès a pu être connue ou approchée. Pour des raisons pratiques, notre analyse n'en a retenu qu'une partie.

**Frédéric Chopin** est né en Pologne de père français, il est très jeune considéré comme un prodige, et compose à 7 ans la *Polonaise en sol mineur*, et donne à 8 ans son premier concert.

À l'âge de 20 ans, son pays étant annexé par les Russes (1831), il se fixe à Paris. Il vivra avec George Sand une liaison qui durera 10 ans (1836-1846). C'est lors de cette période qu'il compose *les Polonaises, les Études, les Valses, les Préludes et les Sonates*. Il meurt à Paris, à l'âge de 39 ans. L'autopsie est effectuée par Cruveilhier, mais le dossier sera détruit dans un incendie. Son corps est inhumé au Père Lachaise et son cœur à l'église Sainte Croix de Varsovie. À l'âge de 16 ans, avait été porté le diagnostic de tuberculose pulmonaire, qui fut plus récemment remis en cause au profit d'une mucoviscidose.

**Wolfgang Amadeus Mozart**

Né à Salzbourg en 1756, c'est un contemporain de Lois XVI. Musicien surdoué, il connaît une vie matérielle difficile mais compose en 10 ans plus de 200 chefs d'œuvre, dont les *Noces de Figaro, Don Giovanni, Così fan tutte, la Flûte enchantée*. La *Missa Solemnis* et le *Requiem* sont restés inachevés. Il a 6 enfants, dont 4 meurent en bas âge. Il décède à Vienne à l'âge de 36 ans. Abandonné de tous, son cercueil n'est suivi que de quelques amis. Sa dépouille est inhumée en fosse commune où l'on sera plus tard incapable de l'identifier.

En l'absence d'autopsie, les causes du décès ont suscité de nombreuses spéculations. On a retenu de nombreuses infections ORL évoquant le streptocoque, une maladie éruptive qui a fait parler de scarlatine ou d'érythème noueux, une polyarthrite inflammatoire évoquant un purpura rhumatoïde (sd de Schonlein-Henoch) qui fit entreprendre un traitement par les dérivés du mercure. De ce fait, a été évoquée *in fine* une glomérulonéphrite et une insuffisance rénale aiguë fatale, d'autant qu'existait un tableau d'œdèmes diffus.

### **Ludwig Van Beethoven**

Né à Bonn en 1770, il a composé la *Sonate au clair de lune* et la *Pathétique*. À 32 ans, il développe une surdité qui sera totale à la cinquantaine. Sa musique est mélancolique, mais sa *Missa Solemnis* et sa 9<sup>e</sup> *Symphonie* connaissent un triomphe. Il développe une cirrhose, et meurt à l'âge de 56 ans en coma hépatique. L'autopsie retrouve une cirrhose atrophique et une ascite. Un alcoolisme chronique a été avancé, alors que d'autres soulignent son teint basané qui le faisait appeler « l'espagnol » et évoquent une hémochromatose. Inhumé au cimetière de Vienne, ses obsèques sont suivies par 20 000 personnes.

### **Gustav Mahler**

Né en 1860 en Bohême, c'est le second d'une famille de 13 enfants. Six de ses frères meurent dans leur enfance. Pianiste précoce, donne des récitals dès l'âge de 10 ans, devient le chef d'orchestre réputé des Opéras de Leipzig, Budapest, Hambourg et Vienne, puis s'installe à New-York au Metropolitan Opera. On lui découvre une atteinte valvulaire cardiaque. Après plusieurs angines, il développe une septicémie compliquée d'une endocardite infectieuse. Il décède à Vienne à l'âge de 51 ans. Notre confrère parle de sténose mitrale, mais une insuffisance aortique paraît beaucoup plus probable.

Chef d'orchestre et compositeur mondialement célèbre, Mahler a laissé de nombreuses œuvres. On ne peut pas ne pas évoquer la très fameuse 5<sup>e</sup> symphonie, choisie par Visconti pour son film *Mort à Venise*, d'après la Nouvelle de Thomas Mann qui nourrissait pour Mahler une grande admiration.

### **George Gershwin**

Né à New York en 1897, de famille russe, il est l'auteur très apprécié de *Rhapsody in blue*, *Porgy and Bess*, *An American in Paris*. À l'âge de 39 ans, survient une atteinte de la mémoire, des céphalées, vertiges, pertes de connaissance, des hallucinations olfactives, et un comportement névrotique qui font évoquer une tumeur du lobe temporal. Il est opéré et l'intervention révèle un astrocytome. Le décès survient peu après. Il était âgé de 39 ans.

### **Jan Sebastien Bach (1685-1750)**

Né en Thuringe dans une lignée de musiciens, qui vont se partager son éducation. De son premier mariage, il a 7 enfants, du second 13. Organiste à la Cour de Weimar,

il compose la *Toccatà et Fugue, la Passacaille*, plus tard *les Concertos Brandebourgeois*. Il s'établit à Leipzig (1723) à l'église Saint Thomas où il demeurera jusqu'à sa mort (1750). C'est dans cette période qu'il produit bon nombre de ses chefs d'œuvre : *l'Oratorio de Pâques, le Magnificat, les Passions selon Saint-Jean, puis selon Matthieu, l'Oratorio de Noël, la Messe en si*. Atteint d'une cataracte, il est opéré à deux reprises par un chirurgien de passage et meurt peu après à l'âge de 65 ans.

### **Maurice Ravel**

Il débute le piano à l'âge de 6 ans. À 24 ans, il compose la *Pavane pour une infante défunte*, à 53 ans, le *Boléro* qui connaît un succès mondial. En 1932, à l'âge de 57 ans, il est victime d'un grave accident de voiture. Ses facultés déclinent, il souffre de troubles de la mémoire, du langage et de l'attention et d'une « *amusie* », il ne peut plus écrire la musique. Il est opéré par Clovis Vincent en 1937 qui décrit un hémisphère cérébral gauche affaîssé et parle d'atrophie cérébrale. Il décède dans les suites, à l'âge de 62 ans. Il avait consulté Théodore Alajouanine qui avait rapporté son observation à la *Harveian Society* à Londres en 1948, publiée dans *Brain* la même année et à Paris en 1968 dans les *Cahiers de la Pléiade*.

### **Commentaires**

Les œuvres célèbres demeurent sublimées dans nos mémoires. Pourtant les musiciens n'échappent pas aux maladies qui nous rapprochent de la condition humaine

L'étude proposée par Michel Germain court sur un une longue période du XVIII<sup>e</sup> au XX<sup>e</sup> siècle. Les causes des décès sont largement tributaires des époques, elles soulignent les progrès de la médecine et de la thérapeutique.

**Les infections**, fréquentes dans les décès les plus anciens, sont à rapprocher de l'absence des vaccinations et des antibiotiques. Bien que souvent mis en cause de nos jours, il faut rappeler que ces derniers ont permis d'éradiquer le RAA et bien des complications des maladies éruptives de l'enfance, telles que les glomérulonéphrites. On se souvient que Mahler a perdu une fille de la scarlatine à l'âge de 5 ans et que Joseph Strauss est décédé de la même maladie à 45 ans. **La mortalité infantile** était importante. Mozart a eu 6 enfants, dont 4 sont décédés en bas âge.

La tuberculose est fréquente et responsable de nombreux décès dans le jeune âge.

Un certain nombre de musiciens plus âgés, sont décédés de **cancers**.

**Claude Debussy 1862-1918** d'un cancer du rectum à 56 ans.

**Serge Rachmaninoff (1873-1943)** décédé d'un cancer digestif à 70 ans.

**Johannes Brahms 1833-1897**, d'un cancer du foie, à l'âge de 64 ans.

**Jean Sibelius 1865-1943** d'un cancer de la gorge à 78 ans.

**Dimitri Chostakovitch 1906-1975** décède à 69 ans d'un cancer du poumon.

**Béla Bartok 1881-1945**, au même âge, d'une leucose myéloïde chronique qui connaîtra une transformation blastique.

Il faut souligner la pauvreté des examens complémentaires, et à l'inverse la pratique facile des **autopsies**, même chez les personnages importants.

La **démographie** de ces époques est particulière, les familles comptent parfois de très nombreux enfants, 5 voire même 10. Schubert est le 12<sup>e</sup> enfant de sa fratrie, Mahler 2<sup>e</sup> d'une famille de 13 enfants, Bach a eu 7 enfants de son 1<sup>er</sup> mariage et 13 du second.

La **précocité des enfants** va de pair avec la responsabilité qui leur voit confiés des postes d'importance. C'est à 8 ans que Chopin donne son 1<sup>er</sup> concert, à 12 ans Schubert est 2<sup>e</sup> violon à la Cour de Vienne, à 18 ans Weber est chef d'orchestre du théâtre de Breslau, puis à 25 ans du théâtre de Prague.

Mes chers Confrères, je vous propose de remercier Michel Germain de nous avoir rappelé les musiciens des siècles précédents, tant dans leurs créations qui nous enchantent encore, que dans leur destin.

Yves LOGEAIS

### Séance du mardi 23 février 2016

**Patrice Debré. *L'Homme microbiotique*. Paris : Odile Jacob, 2015. 288 pages.**

Le livre de Patrice Debré *L'homme microbiotique* a été écrit dans le prolongement du rapport récent de notre commission de biologie sur le microbiote intestinal, enrichi par une multitude d'éclairages supplémentaires sur ce monde microscopique (bactéries, virus et phages, parasites). La connaissance de ce monde est en fait très récente : début du XVII<sup>e</sup> siècle apparition des premiers microscopes (Robert Hooke et Antoni Van Leeuwenhoek) et premières observations ; fin du XVIII<sup>e</sup> premières cultures par Spallanzani et querelle sur la notion de génération spontanée ; puis bien entendu Pasteur avec le développement de la chimie fermentative, de la bactériologie et de l'infectiologie médicale ; 1878 invention du mot « microbe » par Littré.

Quelques notions suffisent à mesurer l'importance de ce monde microscopique trop longtemps ignoré : apparition de notre planète il y a environ 4,5 milliards d'années, apparition de la vie sous forme des premières bactéries un milliards d'années plus tard et début d'une longue évolution conduisant des procaryotes aux eucaryotes unis, puis pluricellulaires et aboutissant très récemment (environ 200 000 ans) aux hominidés.

Notre environnement vivant, naturel et immédiat est microscopique, présent sur toutes nos interfaces avec le milieu extérieur : peau, vagin, tube digestif, etc. L'homme héberge ainsi 10 fois plus de microbes qu'il ne compte de cellules soma-

tiques et germinales, ce microbiome représentant une diversité génique 100 à 150 fois plus élevée que celle du génome humain.

Au-delà de nos organismes, le monde des mers et des terres est également celui des microbes : 2,5 à 10 tonnes de bactéries par hectare, indispensables à la végétation et à l'agriculture, assurant en particulier la fixation de l'azote atmosphérique par les légumineuses. Ces bactéries sont également présentes dans des conditions extrêmes comme celles des sources acides et bouillantes du parc de Yellowstone, ou celles de la mer morte, mais aussi dans le suc gastrique au pH très bas, comme dans le cas de *Helicobacter pylori*.

Les bactéries montrent ainsi des capacités d'adaptation au milieu extérieur tout à fait étonnantes, dues à la très grande plasticité de leurs propriétés biologiques et bien entendu de leur génome, comme l'illustrent les termes de brassage, de mutation, de transposition, de réparation qualifiant leur génome. Tout aussi remarquables sont leurs facultés de vie symbiotique et d'interpénétration avec les autres espèces vivantes : l'exemple le plus démonstratif est certainement celui des mitochondries des cellules animales ou celui des chloroplastes des cellules végétales, qui ont pour origines des bactéries ayant envahies ces cellules au cours de l'évolution, pour en définitive adopter avec elles un mode de vie symbiotique. Ce parasitisme ou cette symbiose des organismes supérieurs se retrouve également dans nos ADN : séquences rétrovirales et transposons (les fameux gènes « sauteurs » décrits par Barbara Mac Kintock chez le maïs) représentent environ 1,5 % du génome humain et lui apportent sans doute un avantage essentiel : celui d'en améliorer sa plasticité et sa diversité génétique.

Peut-on vivre normalement sans microbes ? La réponse est sans doute non, comme le démontrent les différentes expériences sur les animaux dits axéniques ou les difficultés des enfants atteints de déficits immunitaires sévères.

La bouche héberge plus de 320 espèces différentes de bactéries commensales et plusieurs millions d'entre elles sont présentes dans un millilitre de salive, mais pour l'essentiel nos germes commensaux sont contenus dans l'intestin :  $10^{14}$  bactéries, auxquelles il faut ajouter virus et champignons, le tout représentant une masse d'environ 1 kilo. L'identification et l'étude de ces bactéries intestinales étaient jusqu'il y a peu de temps très difficile car la grande majorité de ces espèces est anaérobie et seules 20 % d'entre elles cultivables par les méthodes bactériologiques classiques. Ces difficultés sont maintenant contournées par les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit : elles ont conduit à caractériser plus de 3 millions de gènes appartenant à environ 1000 espèces différentes. En fait la flore bactérienne présente une grande variabilité entre individus et chacun d'entre nous héberge environ 500 000 exemples du catalogue général de 3 millions de gènes.

Les relations symbiotiques entre micro-organismes résidents et hôtes constituent une véritable chimère homme/microbes, caractérisée par une homéostasie avec de multiples interactions biologiques, au premier rang desquelles le système immunitaire : en absence de microbiote le système immunitaire ne mature pas normalement,

le tissu lymphoïde est incomplet et immature. Par ailleurs, grâce à un répertoire de plus de 10 000 glycosidases différentes (alors que notre tube digestif n'en sécrète que 4), le microbiote assure l'essentiel de la digestion des fibres alimentaires végétales constituées de glycoprotéines complexes et de glycosaminoglycanes ; il est également artisan de la biosynthèse de vitamines (vitamine K, folates, cobalamine, biotine, thiamine, riboflavine) ; il intervient aussi dans le métabolisme des acides et sels biliaires, dans celui de certains acides aminés et de la choline, ainsi que de différents xénobiotiques.

Le déséquilibre du microbiote ou dysbiose a été impliqué récemment, y compris expérimentalement, dans le déterminisme de nombreux états pathologiques : obésité et syndrome métabolique, maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn et colite ulcéreuse), maladies dites auto-immunes en particulier la polyarthrite rhumatoïde, maladies allergiques (hypothèse « hygiéniste »), hépatocarcinome et cancer colo-rectal, et même pathologie neuro-psychique telle que l'autisme. Cette liste s'allonge régulièrement, sans qu'il soit toujours réellement démontré que la dysbiose est effectivement la cause et non la conséquence des troubles observés.

Tout ce qui peut améliorer quantitativement et qualitativement le microbiote intestinal est valorisé, y compris commercialement : prébiotiques, c'est-à-dire glucides alimentaires complexes et surtout probiotiques constitués de micro-organismes comme les lactobacilles retrouvés dans les yaourts.

L'utilisation des antibiotiques a bien entendu des effets sur la flore intestinale : s'il est recommandé de les éviter pendant la première année de vie pour ne pas perturber la constitution d'un microbiote normal, à l'inverse le traitement calorique de certains états de dénutritions infantiles extrêmes, type kwashiorkor, nécessite d'être associé à des antibiotiques pour aider à la reconstitution d'un microbiote fonctionnel. En pratique médicale, de nombreux antibiotiques au long cours sont également associés à des prises de poids ; le même traitement a pour résultat l'augmentation de la taille et du poids des animaux d'élevage. Et comment ne pas évoquer les transplantations fécales dans les infections sévères à *Clostridium difficile* ?

Cet exposé est trop bref pour rendre compte réellement de la richesse documentaire, littéraire, historique et scientifique de ce livre consacré à un domaine conceptuel en pleine évolution : celui du monde symbiotique Homme/microbiote. Bien entendu je ne peux vous que vous engager à sa lecture.

Jean-Yves LE GALL