

# L'ŒUVRE DE RICHARD FOSSE

*Membre de l'Institut,*

*Professeur Honoraire au Muséum National d'Histoire Naturelle.*

par le Docteur Charles SANNIÉ

*Professeur au Muséum.*



**I**L est des hommes de science dont le destin n'est pas de créer des écoles, de former des élèves, d'être entouré d'une phalange de collaborateurs qui suivent leurs suggestions, les aident dans leurs travaux et souvent, plus tard, perpétuent leur souvenir. Seuls ou presque seuls dans leur laboratoire, aidés seulement d'un ou deux fidèles qui participent à toutes leurs expériences, ils poursuivent leur œuvre, indifférents bien souvent aux événements du dehors.

Tel était Richard FOSSE. De 1896 à 1949, il vécut enfermé dans son laboratoire, inattentif sinon indifférent aux événements qui secouèrent le monde pendant ces cinquante ans. N'aimant pas les voyages, fuyant le contact même de ses collègues, il passait ses journées, et souvent en partie ses nuits, dans le monde qu'il s'était créé.

Maître de conférences à trente-deux ans, professeur titulaire dix-sept ans après, désigné comme professeur au Muséum neuf ans plus tard, enfin élu membre de l'Institut en 1930, aucune des étapes de sa brillante carrière ne parvint à modifier ses habitudes. Moine laïque de la science, cloîtré volontairement, il a suivi sans dévier la voie qu'il avait choisie, avec ténacité, jusqu'à sa mort.

Cette ténacité était un des traits les plus saillants de son caractère et se reflétait du reste dans ses attitudes, dans son maintien, même dans l'expression de son visage. Et c'est elle qui explique en grande partie l'unité de son œuvre. Elle apparut très tôt chez lui ; il fut en effet un écolier difficile, non point paresseux certes, mais mal dompté, et difficilement domptable. Tout enfant, il faisait surtout ce qui lui plaisait, et il n'a cessé dans la vie de le faire ; mais comme sa passion dominante était la recherche scientifique, il est parvenu, avec ses qualités et ses défauts, à créer une œuvre enviable, à réaliser une carrière enviée.

Un autre trait de son caractère, c'est l'originalité de ses idées. Il ne craignait point le risque, qu'il soit physique ou intellectuel. On sait que, tout jeune, il monta un jour un che-

val nu, chaussé d'éperons ; la chute qui ne tarda pas faillit le rendre borgne. Plus tard, ayant pris chez son père les ingrédients nécessaires, il fabriqua une poudre noire, et partit l'essayer ; cette fois, ce fut la main qu'il manqua perdre. Il n'est pas étonnant qu'après un certain nombre d'exploits analogues, son père ait préféré le mettre interne au Lycée de Castres, et il fut alors bien obligé de réussir à ses examens. Puis son père, étant pharmacien, décida qu'il lui succéderait, et c'est dans cet espoir qu'il partit à Paris s'inscrire à l'École de Pharmacie.

Non seulement il y réussit brillamment, parce que ce qu'il y apprenait correspondait enfin parfaitement à ses goûts, mais encore, en 1896, ayant à la fois conquis son diplôme de Pharmacien et sa licence ès sciences, il entra dans le laboratoire de Charles FRIEDEL pour y faire une thèse de sciences.

On a pu dire, avec juste raison, que l'œuvre d'un savant se trouvait toute entière en germe dans ses premiers travaux, faits entre vingt et vingt-cinq ans. Toutes les découvertes ultérieures n'en sont qu'une suite logique, bien que souvent le lien qui les unit apparaisse imparfaitement. Tel fut le rôle de la dyssymétrie moléculaire dans l'œuvre de PASTEUR. Telles furent aussi, pour Richard FOSSE, ses premières recherches sur le binaphtol. Mais, dans son cas, l'unité de l'œuvre est éclatante, et l'enchaînement des découvertes apparaît si clairement qu'aucun maillon n'est absent.

Sa thèse de doctorat fut soutenue en 1899, sur la constitution du binaphtol, obtenu par l'oxydation du  $\beta$  naphtol par les sels de cuivre. Puis, étudiant l'action des aldéhydes et des chlorures aldéhydiques sur ce même binaphtol, il fut amené tout naturellement à préparer les acétals éthylidéniques encore inconnus de divers phénols : phénol ordinaire, naphtols, crésols, puis à préparer d'une part l'aldéhyde dérivé du naphtol par la réaction classique sur ce naphtol du chloroforme en milieu alcalin, d'autre part l'orthoformiate trinaphtylique par action du chloroforme sur le naphtolate de soude.

Jusqu'à ce moment, toutes les réactions que FOSSE avait étudiées s'étaient déroulées normalement, et l'œuvre accomplie était celle d'un bon chimiste, sans originalité exceptionnelle. Mais voici qu'au lieu d'obtenir le corps attendu, le savant se trouve en présence d'un mécanisme complexe et, suivant les conditions d'opération, de deux corps différents, dont aucun n'est l'orthoformiate de naphtyle désiré.

C'est ici qu'apparaissent les qualités du chercheur et que sa méthode se développe harmonieusement. Beaucoup auraient, devant les difficultés expérimentales et les contradictions des résultats, abandonné le sujet ; FOSSE ne le fit point, et il fit bien. Avec cette ténacité dont il avait déjà donné bien des exemples, il s'attacha à élucider ce qui se passait dans cette réaction du chloroforme sur les phénols, en présence de soude. Après de patientes recherches, il put montrer que le produit principal de la réaction, insoluble dans les alcalis, n'était pas comme on l'avait prétendu le binaphtylène glycol, mais un monoalcool, dérivé non du binaphtyle, mais du dinaphtopyrane. Il s'agissait du dinaphtopyranol, encore inconnu. Toutes les formules attribuées au prétendu binaphtylène glycol étaient fausses, et durent être révisées.

C'est ainsi que les acides ne donnent pas avec ce corps, comme on le croyait, des éthers monoacides ; ils s'y combinent pourtant, et ces combinaisons apparaissent si curieuses qu'elles ont longuement retenu l'attention de FOSSE qui en a obtenu et décrit un grand nombre.

Pour la première fois, en effet, on se trouvait en présence d'un dérivé organique hydroxylé non azoté qui, au contact des acides chlorhydrique et bromhydrique aqueux, se

conduisait comme une base minérale en donnant non des éthers, mais de véritables sels dont la formation différait essentiellement de celle des composés de l'oxonium, engendrés par simple addition. Et cependant, la puissance basique de ce dérivé n'est en rien comparable à celle des hydroxydes alcalins, ou même à ces carbinols correspondant aux colorants du groupe du triphénylméthane qui se comportent dans l'eau comme des bases puissantes. A la température ordinaire, l'eau refuse de dissoudre ces sels si curieux, et à l'ébullition elle les décompose en oxyde de dinaphtopyryle.

A partir de 1901, et pendant presque dix ans, FOSSE va consacrer toute son activité à étudier ce groupe de corps, dont les propriétés sont à la fois celles d'une base minérale, d'une quinone, d'un peroxyde, d'un diazoïque, d'une base organique alcaloïdique, enfin d'un aldéhyde ou d'une cétone.

Très vite, il fut conduit à comparer les dérivés du dinaphtopyranol à ceux du dibenzopyranol ou xanthydro, connus depuis longtemps. Il retrouve, pour ce dernier corps, tous les caractères décrits pour le premier. En particulier, il réagit avec les réactifs azotés des aldéhydes et des cétones : hydroxylamine, semi-carbazide, hydrazine et phénylhydrazine.

Beaucoup de chimistes se seraient contentés de ces résultats, formant déjà par eux-mêmes un ensemble cohérent. Cela ne satisfait point FOSSE ; il voulut suivre jusqu'au bout la réactivité chimique de ces alcools si curieux, en les faisant réagir systématiquement sur toutes les substances organiques azotées qu'il avait à sa disposition. Et c'est ainsi qu'il prépara, dès 1907, les combinaisons du xanthydro avec les amines, les mono et les diamides et en particulier l'urée, avec les amides, les uréides et même avec des noyaux organiques azotés complexes tels que le pyrrole ou l'indole.

Lorsque l'on étudie chronologiquement l'œuvre de FOSSE, on ne peut manquer d'être frappé par l'intervalle qui sépare la découverte de la combinaison du xanthydro et de l'urée (1907) et ses premiers travaux biochimiques sur ce corps (1911). Il est certain qu'il n'aperçut pas immédiatement l'intérêt de sa découverte ; pendant encore trois ans, il continua ses travaux de chimie organique, s'écartant même de son sujet principal au profit d'autres composés bien différents.

Brusquement, en 1910, FOSSE abandonne toutes ses recherches de chimie organique pure pour se consacrer exclusivement au sujet que le hasard lui a fait découvrir. Bien qu'il n'ait publié son dosage de l'urée qu'en 1914, c'est à partir de 1911 qu'il aperçut l'intérêt de la formation de la dixanthylurée. En possession d'une méthode exceptionnellement féconde de détection de l'urée, il est naturel qu'il ait cherché à en tirer le meilleur parti, malgré l'orientation nouvelle que cela imposait à ses recherches.

Sa première idée de biochimiste, semble-t-il, fut que l'urée se formait dans l'organisme par combustion des substances azotées alimentaires, comme DUMAS et CAHOURS l'avaient déjà soutenu dès 1842. Encore fallait-il, pour étayer cette hypothèse, établir la possibilité d'une telle réaction, et prouver que l'oxydation des protides, *in vivo* comme *in vitro*, fournit effectivement de l'urée.

DUMAS avait échoué complètement en voulant réaliser cette réaction. « J'ai recherché maintes fois, en effet, à diverses époques, à brûler l'albumine, et à la brûler sous l'influence d'une liqueur alcaline, par analogie avec ce qui se passe dans le sang, dans l'espoir de la convertir en urée ; j'ai employé à cet effet le bichromate de potasse, l'oxyde de mercure, celui d'argent, l'oxyde puce de plomb avec des liqueurs alcalines, et je n'ai jamais réussi », écrit-il, en 1856, dans une note aux comptes rendus.

Au moment même où DUMAS avoue son insuccès, Antoine BÉCHAMP, dans sa thèse, prétend au contraire apporter la preuve cherchée. L'oxydation permanganique de l'albumine en milieu alcalin lui permet d'isoler l'urée sous forme d'oxalate.

Alors s'engage dans le monde savant une des controverses les plus passionnées auxquelles aient donné lieu des recherches scientifiques. Les uns affirmaient avoir, comme BÉCHAMP, isolé l'urée du milieu réactionnel, les autres proclamaient au contraire qu'ils n'avaient pu y parvenir. Il ne faut donc pas s'étonner si, devant ces contradictions, et après des années de vaines disputes, on ait cessé de s'intéresser à cette réaction, en refusant de la considérer comme sûrement établie.

Du premier coup, FOSSE résout ce problème devant lequel tant de savants éminents avaient avoué leur impuissance. Dans la première note aux Comptes Rendus qu'il ait publiée sur l'urée, il démontre que l'oxydation permanganique de l'albumine donne en abondance de l'urée. Puis, comme on aurait pu lui objecter que l'arginine en milieu alcalin donne de l'urée, et que celle qu'il avait isolée n'avait pas d'autre origine, il montre que, si la simple hydrolyse alcaline de l'albumine donne bien de l'urée sans oxydation, et si cette urée vient bien en effet de l'arginine existant dans la protéine, par contre l'oxydation par le permanganate de cette même albumine fait apparaître *deux fois plus* d'urée que n'en peut fournir la seule arginine. C'est donc bien l'oxydation qui est à l'origine de l'urée, dans ces expériences de FOSSE.

La voie dans laquelle celui-ci s'est engagée apparaît alors singulièrement féconde. Coup sur coup, il démontre non seulement que l'oxydation des protides engendre l'urée, mais que celle-ci se forme abondamment quand on oxyde, en présence d'ammoniaque, bien d'autres aliments comme les glucides (glucose, saccharose, amidon, etc.), la cellulose elle-même, le glycérol constituant des graisses, l'aldéhyde formique, etc.

Bien plus, le rendement en urée dans l'oxydation du glucose en présence d'ammoniaque dépasse de beaucoup celui fourni par l'oxydation des protides. Et l'urée se produit encore, même si la quantité d'ammoniaque est très faible, même si sa concentration est inférieure à celle que l'on rencontre dans l'organisme.

Enfin, tandis que le rendement en urée dans l'oxydation des protides seuls est assez faible, il s'élève brusquement à des valeurs considérables si, dans des conditions expérimentales convenables, on oxyde les protides du sang après les avoir additionnés de glucose.

FOSSE est donc amené à concevoir une nouvelle théorie de l'uréogénèse. Jusqu'à ses travaux, on admettait que l'urée provenait dans l'organisme animal de la déshydratation du carbonate d'ammoniaque, celui-ci ayant comme origine l'azote protéique et  $\text{CO}_2$ . FOSSE pense, au contraire, que l'urée pourrait aussi se former par un processus oxydatif, auquel du reste participeraient non plus seulement les protides, mais aussi les glucides et les graisses.

Mais, s'il en est bien ainsi, comment l'urée est-elle synthétisée. Quel est, tout d'abord, son mécanisme de formation *in vitro*, dans l'oxydation artificielle des aliments et des constituants du protoplasma ? Quels sont, en particulier les termes intermédiaires par lesquels passent les étapes de cette réaction ? Ne serait-ce pas, comme dans la célèbre synthèse de WOEHLER, l'acide cyanique ?

L'importance de l'urée dans le règne animal, son abondance dans l'urine humaine, son rôle en pathologie n'avaient pas manqué, on s'en doute, d'attirer l'attention de très nombreux chimistes sur la réaction par laquelle, en 1828, WOEHLER avait obtenu l'urée par



simple chauffage du cyanate d'ammonium. Mais tous ces efforts avaient été vains, et jamais aucun chimiste n'avait réussi à isoler la moindre trace d'acide cyanique dans l'oxydation des matières organiques. C'est que les méthodes d'analyse de ce corps n'étaient ni suffisamment sensibles, ni assez spécifiques.

FOSSE reprit le problème à sa base, et parvint à mettre au point une méthode d'identification microchimique de l'acide cyanique permettant d'en déceler moins de 5 milligrammes. Il put ainsi démontrer qu'il est un produit constant de l'oxydation des principes carbonés naturels, et aussi de nombreux corps organiques.

Au cours de ces expériences, la présence de l'ammoniaque ou d'un sel ammoniacal apparaissait sinon nécessaire, du moins très favorable. L'action du permanganate de potasse donne, directement, peu ou point d'urée ; celle-ci apparaît surtout, parfois en quantité considérable, lorsqu'on traite par un sel d'ammonium les produits de l'oxydation. L'oxydation permanganique forme donc une substance intermédiaire, un précurseur, qui s'hydrolyse ensuite en urée avec la plus grande facilité.

Ce terme précurseur, c'est précisément l'acide cyanique. On le retrouve en abondance, transformé en urée, dans l'oxydation des glucides les plus divers, et surtout du premier d'entre eux, du formol, puisque cent parties de ce corps peuvent produire effectivement 140 parties d'urée après tautomérisation du cyanate d'ammonium initialement formé.

Et cependant, toutes les tentatives faites pour démontrer soit dans le sang, soit dans le foie ou les autres organes la présence de l'acide cyanique, furent toujours infructueuses. Cet acide, qui est pourtant un produit constant de l'oxydation *in vitro* des principes carbonés naturels, ne peut être décelé dans l'organisme animal, même à l'aide des méthodes modernes d'analyse les plus sensibles.

On peut alors se demander si l'absence de cet acide dans le foie ou le sang ne vient pas tout simplement de ce qu'il est un terme de passage, transitoire et fugitif, au cours de l'uréogénèse. Il serait lui-même précédé et engendré par un autre corps, que de nombreuses raisons tendent à identifier avec l'acide cyanhydrique.

Chimiquement, la transformation est des plus simples. On connaît depuis longtemps la facilité avec laquelle les cyanures se transforment en cyanates. Mais ici encore, on n'avait jamais réussi à obtenir l'acide cyanhydrique en oxydant des substances carbonées en présence d'ammoniaque ; le premier but à atteindre était donc d'y parvenir. Il fallut pour cela à FOSSE plusieurs années d'un travail acharné.

En présence d'un sel d'argent ou de mercure, l'oxydation des glucides (glucose, saccharose, amidon), de la cellulose ou du glycérol donne de 1 à 3 % d'acide cyanhydrique. Ici encore, l'aldéhyde formique manifeste une tendance marquée à former HCN, de même qu'il produit les plus grandes quantités d'acide cyanique et d'urée. En présence d'ammoniaque concentrée, l'oxydation permanganique du formol donne jusqu'à 37 % d'HCN.

Cette aptitude spéciale du formol ne doit pas être fortuite. Les expériences de FOSSE devaient l'amener à une conception profondément originale du rôle des oxydations chez les êtres vivants et de l'uréogénèse, en opposition avec les idées admises jusqu'alors. Pour lui, la combustion respiratoire n'est pas seulement la source de la chaleur et de l'énergie animales, mais aussi de la *synthèse* incessante des principes naturels.

L'oxydation des glucides en présence d'ammoniaque produit, non seulement du gaz

carbonique, de l'eau et de la chaleur, mais aussi de puissants agents de synthèses : formol, premier terme de l'assimilation chlorophyllienne, acide cyanhydrique, etc., tous capables d'engendrer les constituants de la matière vivante.

\*  
\* \*

Malgré les remarquables expériences sur lesquelles cette théorie était basée, elle n'est pas parvenue à s'imposer, et FOSSE lui-même, vers 1922, cessa de la défendre et orienta ses recherches dans une voie nouvelle. C'est qu'elle était l'œuvre d'un pur chimiste, trop enclin à étendre les résultats des réactions chimiques brutales aux phénomènes de la vie. Or, la cellule vivante ne saurait s'accommoder des solutions de permanganate de potasse concentrées, des milieux fortement alcalins nécessaires aux synthèses de FOSSE. Les expériences sur les êtres vivants n'ont-elles pas infirmé l'hypothèse pourtant si logique de l'uréogénèse à partir de  $\text{CO}_2$  et  $\text{NH}_3$ , hypothèse uniquement basée sur les faciles transformations du carbonate d'ammonium en carbamate et en urée dans les conditions les plus douces. Il ne faut donc pas s'étonner que cet antagonisme entre la chimie dans des tubes à essais et celle des cellules vivantes se soit imposé à FOSSE, à mesure qu'il approfondissait les problèmes biochimiques qui l'intéressaient. Il chercha donc autre chose, et ce qu'il trouva forme sans doute, avec le dosage de l'urée, la partie la plus originale de toute son œuvre.

Nous venons de voir le rôle éminent que FOSSE faisait jouer au formol dans sa théorie de la synthèse oxydative. Mais ce formol, on n'a jamais réussi à le découvrir chez les êtres vivants, et c'est uniquement en se basant sur des réactions *in vitro* et sur des hypothèses que l'on a admis son rôle comme stade initial de la synthèse des glucides chez les végétaux. Comme il l'avait fait pour l'urée, FOSSE chercha à le découvrir dans les végétaux.

Ce fut en vain. Mais ce qu'il découvrit, ce fut un corps donnant comme lui la réaction de SCHRYVER, considérée comme spécifique du formol. Ce corps, c'est l'acide glyoxylique. Maintenant, FOSSE opérait en biochimiste expérimenté ; il traita d'abord les sucs d'expression des feuilles qu'il étudiait au bain-marie bouillant, puis fit les mêmes opérations sans le moindre chauffage, et compara les résultats.

Alors que le chauffage fait apparaître simultanément et très vite dans les sucs végétaux de l'urée et de l'acide glyoxylique, ces deux substances ne se forment que lentement, en plusieurs jours, à la température ordinaire.

Il existe donc, dans ces sucs, une substance qui se décompose aisément en urée et acide glyoxylique. FOSSE ne tarda pas à l'identifier, c'est l'acide allantique, inconnu jusqu'alors dans les végétaux, et que l'on peut considérer en effet comme un diurétique de l'acide glyoxylique.

FOSSE était ainsi amené à étudier ces constituants végétaux et leurs transformations ; il ne quittera plus désormais cette étude, à de rares exceptions près. Il avait déjà découvert la présence de l'urée dans les plantes : il avait aussi montré qu'il s'agissait bien d'un produit physiologique de la cellule végétale, et que dans beaucoup d'organes on trouve simultanément l'urée et l'uréase, diastase qui la transforme en l'hydratant. Ainsi, la cellule végétale est le siège de deux phénomènes inverses et simultanés, l'un de formation, l'autre de destruction de l'urée. Et l'on peut se demander si le rôle de l'uréase chez les végétaux, complètement insoupçonné avant les expériences de FOSSE, ne consiste pas précisément à transformer en ammoniacque, éminemment assimilable, l'urée créée par la plante au cours de son métabolisme normal.

Il est frappant du reste que ce soit encore grâce à l'emploi du xanthydroly que FOSSE ait pu réaliser la découverte de l'acide allantoïque chez les végétaux. Et c'est encore le xanthydroly qui va lui permettre de le doser, après hydrolyse en acide glyoxylique et urée. Il pourra ainsi, non seulement montrer sa présence chez divers champignons, mais en suivre les variations, avec des teneurs pour 100 atteignant parfois 6 g 72 par kilo, et, sur le trèfle et le mélilot, démontrer sa formation et son accumulation au cours de la germination.

Lorsque FOSSE eut découvert l'acide allantoïque, sa première idée fut qu'il provenait de la décomposition *in vitro* de l'allantoïne, très répandue dans les sucs d'expression des plantes, et en particulier dans les feuilles de platane sur lesquelles avaient porté ses expériences. Et ce fut encore au xanthydroly qu'il eut recours, après hydrolyse, pour caractériser cette allantoïne. Mais ses expériences, très précises, lui permirent d'affirmer que l'acide allantoïque existait réellement à l'état libre chez les végétaux, à côté et indépendamment de l'allantoïne.

Il n'en est pas moins vrai, cependant, que cet uréide se décompose aisément, dans certaines conditions, en donnant précisément de l'acide allantoïque par simple fixation d'eau. Si l'on fait agir sur une solution aqueuse d'allantoïne l'extrait obtenu en broyant une graine de soja dans 2 cc. d'eau, à 40°, on observe déjà après dix minutes la réaction colorée glyoxylique, et l'on peut isoler du mélange le dérivé dixanthylé caractéristique de l'acide allantoïque.

Il existe donc dans les tissus des plantes une diastase, à laquelle FOSSE a donné le nom d'allantoïnase, capable de dédoubler l'allantoïne en acide allantoïque. On la retrouve, non seulement chez les végétaux supérieurs, mais aussi chez de très nombreux champignons, et dans le règne animal, chez les échinodermes, les crustacés, les batraciens et les poissons. Dans *Phaseolus vulgaris*, comme dans *Soja hispida*, elle existe dans la graine, mais aussi dans la racine, la tige, la feuille et même la fleur.

Et, si l'on a soin de neutraliser au fur et à mesure l'acide allantoïque formé ou d'alcaliniser le milieu, par exemple en lui ajoutant du carbonate d'ammonium ou de calcium, la transformation est totale ; toute l'allantoïne passe à l'état d'acide allantoïque. C'est précisément sur cette réaction qu'est basé le dosage de l'allantoïne. Après hydrolyse de cette dernière, on transforme l'acide allantoïque obtenu en urée, dosée sous forme de xanthyurée.

Lorsque l'on cherche à appliquer cette méthode au dosage de l'allantoïne urinaire, on y parvient sans peine, même en supprimant l'apport de carbonate d'ammonium ; c'est qu'en effet l'extrait de *Soja* utilisé renferme une uréase, diastase qui transforme l'urée urinaire précisément en carbonate d'ammonium. En milieu acide ensuite, l'action de l'uréase est inhibée et l'acide allantoïque formé s'hydrolyse en urée.

Dans l'urine humaine, les réactions se compliquent par suite de la présence d'acide urique. On sait depuis longtemps que le *Soja* contient une uricase qui scinde l'acide urique en allantoïne, tandis qu'un autre ferment dégrade celle-ci en acide glyoxylique et urée, transformée elle-même en CO<sub>2</sub> et NH<sub>3</sub> par l'uréase. Dans les expériences de FOSSE sur l'urine humaine, l'acide urique est bien transformé en allantoïne par l'uricase, mais celle-ci est dégradée par l'allantoïnase en acide allantoïque, stable en milieu alcalin.

Voici FOSSE amené à étudier le métabolisme d'un nouveau groupe de constituants organiques, les nucléines, qui aboutissent chez l'homme à l'acide urique, chez les autres

vertébrés à l'allantoïne. Continuant ses recherches sur ce dernier corps, il tenta — et réussit — ce qu'aucun chimiste avant lui n'avait pu réussir, ce que l'on avait même considéré comme impossible, le dédoublement de l'allantoïne en ses constituants actifs sur la lumière polarisée.

La formule de l'allantoïne, telle que les chimistes organiciens l'avaient établie, imposait l'existence d'un atome de carbone asymétrique ; s'il en était bien ainsi, on devait pouvoir séparer l'allantoïne synthétique, forcément racémique, en ses deux constituants droit et gauche. Or, malgré les efforts de nombreux chercheurs, on n'y était jamais parvenu ; bien plus, l'allantoïne isolée des êtres vivants était inactive sur la lumière polarisée, et l'action des microorganismes, selon une des règles de Pasteur, n'aboutissait à aucune séparation. Aussi, bien des savants rejetaient-ils la formule proposée, et en avaient-ils imaginé d'autres sans atome de C asymétrique.

En faisant agir l'allantoïnase de *Soja* sur l'allantoïne, pendant sept heures à 40°, FOSSE constata que le pouvoir rotatoire initial droit du mélange réactionnel devenait nul, puis s'inversait et devenait gauche. Il put séparer des eaux-mères le produit lévogyre responsable de ce changement, et l'identifier à l'allantoïne gauche. Du reste, les allantoïnases animales se comportent exactement de même.

Mais, au cours des opérations d'extraction du composé lévogyre à partir du mélange fermentaire, il faut prendre de grandes précautions pour éviter que l'allantoïne lévogyre formée ne se racémise ; en particulier, toute élévation de température, tout accroissement de l'alcalinité fait disparaître le pouvoir rotatoire. On pouvait donc penser que, s'il n'avait pas été possible d'isoler une allantoïne active à partir des êtres vivants, c'est que les méthodes employées étaient trop brutales. C'est bien ce que l'expérience vérifia.

En soumettant des feuilles de Platane à la méthode d'isolement qui lui avait déjà donné l'allantoïne lévogyre, FOSSE obtint son isomère dextrogyre, découvrant du même coup une substance chimique nouvelle et un nouveau principe naturel des végétaux. Il ne tarda pas, du reste, à démontrer qu'il se retrouvait également chez les animaux.

Quelle est la substance qui engendre l'allantoïne chez les végétaux ? Ce ne peut être que l'acide urique ; et pourtant, avant les recherches de FOSSE, on affirmait qu'il n'existait pas chez les plantes. On savait déjà, cependant, que les extraits végétaux, et en particulier la graine de *Soja*, détruisent *in vitro* l'acide urique avec production d'ammoniaque, grâce à la participation de plusieurs ferments, mais en brisant la molécule en fragments très petits :  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$ , acides glyoxylique ou oxalique. FOSSE avait déjà montré que de nombreuses graines de légumineuses, et en particulier de *Soja*, transformaient l'acide urique en acide allantoïque. Cette réaction suppose deux interventions diastasiques successives. Dans la première, l'uricase végétale oxyde et hydrate l'acide urique pour former l'allantoïne ; dans la deuxième, l'allantoïnase ouvre le noyau de l'allantoïne par simple fixation d'une molécule d'eau, en donnant l'acide allantoïque. Pour prouver ce mécanisme, il fallait donc isoler des végétaux l'acide urique lui-même.

FOSSE montra tout d'abord, par un dosage spectrophotométrique de l'acide allantoïque formé au cours de sa dégradation, que l'acide urique existe ou se forme dans de nombreuses graines. Il choisit alors l'une de celles qui paraissent les plus riches, le Mélilot. Puis, mettant en œuvre successivement une précipitation argentico-magnésienne et deux précipitations mercuriques, il parvint à isoler en nature l'acide urique qu'il recherchait, démontrant ainsi à la fois sa présence et son rôle dans le règne végétal.



Par cet ensemble d'expériences, échelonnées de 1930 à 1939, FOSSE avait réussi à préciser un aspect tout à fait nouveau du métabolisme végétal. Il avait pu établir que, chez la plante comme chez l'animal, l'azote de l'acide urique provient des nucléines des noyaux cellulaires. Cet acide est la source d'où dérivent l'allantoïne racémique, les allantoïnes droite et gauche, l'acide allantoïque.

Tous ces uréides sont reliés entre eux par les ferments qui les produisent ou les détruisent. Le premier chaînon de cette chaîne fermentaire est l'uricase qui, par une oxydation et une hydratation simultanée avec départ d'acide carbonique, ouvre le cycle pyrimidique de l'acide urique en donnant l'allantoïne racémique. Celle-ci est dédoublée par l'allantoïnase en ses deux composants dextrogyre et lévogyre. Puis l'hydratation de l'allantoïne aboutit à l'acide allantoïque.

Dans le milieu toujours acide des sucs végétaux, dont le pH est inférieur à 6,0, l'acide allantoïque se décompose peu à peu, spontanément, en donnant de l'urée et de l'acide glyoxylique, sans que l'intervention d'un ferment apparaisse nécessaire. Ce ferment existe pourtant, et a pu être isolé de *Stérigmatocystis nigra* : c'est l'allantoïnase. Ceci explique que l'on ne retrouve que très peu d'urée libre dans les sucs végétaux, mais que leur chauffage en fasse apparaître en proportion considérable. L'acide allantoïque jouerait donc peut-être, chez le végétal, le rôle de réserve azotée, l'urée qui apparaît au fur et à mesure de sa décomposition lente étant elle-même rapidement hydratée en carbonate d'ammonium par l'uréase si répandue chez les végétaux.

On voit combien le rôle et le métabolisme de l'urée apparaissent dans la plante différents de ce qu'ils sont dans l'animal. Alors que, chez ce dernier, l'urée est le terme ultime et inutilisable du métabolisme des amino-acides et des protides, elle représente au contraire chez la plante un terme intermédiaire, fugitif et difficilement saisissable, de la transformation de l'azote des nucléoprotéines, transformation dont le terme final est l'ammoniaque, comme pour les aminoacides sous l'action des désaminases. Mais tandis que l'ammoniaque est toxique pour les animaux (ou tout au moins pour l'homme) dès que sa concentration s'élève dans le milieu intérieur, elle constitue pour la plante l'aliment azoté idéal.

Malgré son unité remarquable, malgré la précision de ses expériences et la rigueur de ses hypothèses, bien des parties de l'œuvre de FOSSE n'ont pas été consacrées par le temps. Non pas, certes, que ses expériences aient jamais été contestées, mais parce qu'elles ne pouvaient pas être transposées à l'organisme animal. Il en est ainsi de la théorie oxydative de l'uréogénèse, bien qu'il ne soit pas sûr qu'un jour elle ne soit remise en honneur. Par contre, la présence de l'urée, de l'acide urique, de l'allantoïne et de l'acide allantoïque dans la plante, l'isolement des diastases qui les transforment les unes en les autres constituent des acquisitions définitives, extrêmement précieuses pour la physiologie végétale. Et si l'on songe aux immenses services que la découverte du xanthidrol a rendu à la chimie médicale et à la pathologie, il est évident que ce qui reste de cette œuvre, ce qui en restera toujours, est plus important que ce qui risque de disparaître.

C'est là, nous en sommes sûrs, ce que désirait FOSSE. Sa mémoire vivra dans le souvenir des savants tant que ceux-ci utiliseront le xanthidrol pour doser l'urée, aussi longtemps que les phytochimistes feront l'inventaire des constituants végétaux. L'œuvre est solide, profonde, elle sera durable. N'est-ce pas le plus bel éloge que l'on en puisse faire ?