

NOTICE
SUR LA VIE ET LES TRAVAUX
DE
RICHARD FOSSE

(1870 - 1949)

déposée en la séance du 15 janvier 1951

PAR

M. ANDRÉ MAYER

Membre de l'Académie des sciences.

Si l'on veut exposer ce qu'a été l'œuvre de Richard Fosse, comme je vais tenter de le faire, il faut la suivre dans son déroulement. C'est qu'elle est frappante par sa continuité. Une sorte de logique interne semble la mener et si elle est constituée par trois grands ensembles de recherches, ils ne sont pas séparés; bien au contraire, ils forment une suite parfaitement cohérente.

*
* *

Il y a peut-être un hasard au début des travaux de Fosse. Mais il a su saisir ce hasard comme le premier maillon d'une chaîne, qu'il a forgée sa vie durant.

Chercheur débutant, il est d'abord attiré par l'étude des phénols. Il réussit à préparer des acétals éthyléniques nouveaux. Mais, tout de suite, son attention se porte sur les combinaisons du β naphtol. Il oxyde ce produit à l'aide des sels de cuivre et prépare le binaphtol. Il se familiarise avec ce corps, il en étudie la constitution. Il imagine une nouvelle préparation de l'aldéhyde oxynaphtoïque. Et puis, il a l'idée de préparer, par double décomposition du chloroforme et du naphtolate de soude, l'orthoformiate trinaphtylique. Sans le savoir, il débute dans l'œuvre à laquelle sera consacrée sa vie.

La réaction produit en effet une substance cristallisée, d'apparence cubique, insoluble dans l'alcool et les alcalis aqueux, soluble dans les alcalis en solution alcoolique. L'analyse et la cryoscopie conduisent à lui attribuer une formule différente de celle de l'orthoformiate que Fosse voulait préparer. Par contre, il s'aperçoit que ce corps ressemble beaucoup à deux autres déjà étudiés et auxquels on attribuait une autre formule. Ce serait alors un binaphtylène glycol. Fosse montre qu'il n'en est rien. C'est un monoalcool et non un glycol. Il dérive du naphtopyrane. C'est en réalité un dinaphtopyranol, corps nouveau. Il en établit définitivement la constitution par l'analyse élémentaire, par la formation et l'analyse de l'éther acétique, par la formation, l'analyse et la cryoscopie d'éthers méthylique et éthylique, par plusieurs synthèses, et par l'étude des formes de rupture de sa molécule.

Immédiatement surgit pour lui un rapprochement entre ce nouveau dinaphtopyranol et le diphénopyranol ou xanthydrol. Il va étudier leurs propriétés communes. Il découvre que ces deux alcools, sans azote, à noyau pyramique, sont particulièrement remarquables par leurs propriétés basiques, anorganiques ou métalliques; ils sont

aussi oxydants. D'ailleurs, l'ensemble de leurs caractères chimiques «les écarte de tous les alcools connus et semble leur conférer toutes sortes de fonctions»: «base minérale et métallique, quinone, peroxyde, diazoïque, alcaloïde, aldéhyde, acétone».

Patiemment, pendant huit années, Fosse va étudier ces singulières molécules.

Au contact des acides chlorhydrique et bromhydrique, elles donnent non des éthers, mais de véritables sels, les «sels de pyrile». Il prépare une dizaine de ces sels et, ensuite, les sels doubles halogénés pyrométalliques et métalloïdiques, dont il fait connaître plus de trente. Il montre, par leurs réactions de double décomposition, par leur précipitation au moyen de l'hydrogène sulfuré, par les déplacements qu'ils provoquent le caractère métallique de ces «sels de pyrile». Il étudie ensuite leurs propriétés oxydantes et leurs propriétés réductrices, propriétés qui permettent, par exemple, au xanthidrol d'agir, suivant les conditions expérimentales, dans les deux sens. Il peut même, en présence d'alcalis, s'oxyder et se réduire simultanément, dans une réaction de Cannizaro.

Enfin Fosse étudie longuement les possibilités que la constitution particulière des sels de pyrile ouvre à l'analyste et à l'organicien. Il découvre qu'on provoque la formation de précipités colorés en les traitant par toute une série de réactifs; et aussi qu'ils permettent de réaliser la soudure carbonée de deux radicaux par l'action des anhydrides d'acides sur leurs alcools, ou par action directe sur les molécules méthyléniques. Ils permettent de créer une copulation entre des phénols et des amines aromatiques dialkylées. Transposant dans une autre série ces résultats, Fosse, passant aux propriétés des alcools, étudie la même copulation par l'action directe des molécules méthyléniques sur des alcools de la série du di et du triphényl méthane.

L'exploration laborieuse du champ que lui a ouvert la découverte de la constitution et des propriétés du dinaphtol occupe toute l'activité de Fosse jusqu'en 1910. Elle se mesure par la publication de

85 notes et mémoires. Et sans doute aurait-il continué ces travaux d'habile organicien, instruit, ingénieux et rigoureux si une circonstance particulière n'avait tout d'un coup orienté tout autrement sa pensée.

Il a découvert que le xanthidrol se combine avec les réactifs azotés, considérés comme spécifiques des aldéhydes et des cétones. Il a étudié la raison de cette combinaison. Il a été amené à examiner l'action du xanthidrol sur les amides, les diamides, les éthers carboniques, les imides. Il a vu que l'oxhydrile du xanthidrol se comporte d'une façon en quelque sorte anormale: il s'empare aisément d'un atome d'hydrogène des monoamides primaires pour former, avec élimination d'eau, une amide xanthylée. Avec les diamides non substituées, comme l'urée, cette réaction se produit deux fois. Dans des conditions définies, la réaction est totale et donne un corps cristallisé.

Fosse a bien travaillé, sans relâche. Sa patience, son désir de ne laisser échapper aucun des aspects de l'étrange activité — en vérité protéiforme — des corps qui le passionnent l'ont amené devant un fait qui, du point de vue du pur chimiste, n'a pas plus d'importance que ceux qu'il a déjà découverts. En réalité il le fait déboucher sur un des problèmes les plus importants de la chimie biologique, en l'armant d'un moyen nouveau de l'aborder. Une seconde période de sa vie scientifique commence.

*

* *

Un des phénomènes les plus grandioses auxquels les êtres vivants participent sur la Planète est le cycle de l'Azote. Sans azote, leur existence même serait impossible. Il est présent chez tous.

Or l'azote, s'il forme la plus grande partie de l'atmosphère, est extrêmement rare dans la lithosphère; est si de l'azote se trouve fixé sur les sols sous l'influence de phénomènes électriques, la quantité ainsi retenue serait bien trop faible pour entretenir la vie. C'est que

la richesse du sol en azote est menacée par deux grandes « fuites ». D'une part la pluie le lessive et entraîne des composés azotés : plus de quarante millions de tonnes par an, dit-on ; et d'autre part certaines bactéries vivant dans le sol libèrent de l'azote gazeux.

En fait, presque tout l'azote, à la surface de la Terre, est fixé dans les sols grâce à des êtres vivants ou est engagé dans les êtres vivants. Il n'y reste pas immobile. Il est pris dans cette série de dégradations et de synthèses dont l'enchaînement ordonné est la vie même ; enchaînement qui varie d'un être à l'autre.

Certains d'entre eux savent construire par synthèse tous les composés azotés qui entrent dans leur constitution. D'autres, et parmi eux les animaux supérieurs et l'homme, en sont incapables. Il faut qu'ils trouvent toutes faites ces molécules dans leurs aliments et cependant ils sont astreints à maintenir la teneur en azote de leurs cellules constante. D'où la servitude, à laquelle ils sont condamnés sous peine de mort, qui les oblige à tenir constamment en équilibre leurs entrées et leurs sorties d'azote. Mais, finalement, tous, de leur azote, enrichissent le sol ; les végétaux, par les fragments qui s'en détachent, les animaux par leurs déchets et leurs excréments ou par leurs cadavres. Tous cela est repris dans le sol. Les bactéries y libèrent l'azote sous forme d'ammoniaque ; d'autres microorganismes la transforment en nitrites, puis en nitrates qui forment 0,1 à 0,3 p. 100 du sol arable. Ces nitrates sont absorbés par les plantes qui élaborent des composés azotés plus complexes ; les animaux herbivores mangent les plantes ; les carnivores mangent les herbivores. Par tous ces processus, ce sont les êtres vivants qui sont les moteurs du grand cycle géochimique de l'Azote comme ils sont ceux du cycle de l'oxygène.

L'étude du passage de l'Azote à travers les êtres vivants est d'une importance capitale pour la connaissance même de la vie. Il n'est donc étonnant ni qu'elle ait préoccupé d'abord des médecins, ni qu'elle ait commencé, il y a plus de deux siècles, par celle des urines, un des déchets qui retournent à la terre. C'est l'examen de l'u-

rine par les chimistes qui a mené à la découverte de l'urée, et son nom même le montre.

Signalée en 1709, étudiée par Scheele, isolée par Rouelle le jeune, en 1773, transformée en nitrate, cristallisée et nommée urée par Fourcroy et Vauquelin, elle fut enfin obtenue très pure par Prout, qui en donna la formule en 1824.

Tous nos enfants apprennent qu'elle fut synthétisée par Wœhler, et que ce fut une date dans l'histoire: c'était la première substance organique que l'homme parvenait consciemment à refaire.

Or l'identification de ce corps était, avant Fosse, très difficile; et son dosage, incertain. Fosse, en précipitant l'urée par le xanthidrol sous la forme d'un composé défini, spécifique, cristallisé, insoluble, de poids moléculaire très élevé (sept fois celui de l'urée), permettait d'en déceler un millième de milligramme à la dilution de un dix-millionième et d'en doser cinq centièmes de milligramme.

C'est armé de cette méthode sûre que Fosse va aborder le problème de la place de l'urée dans l'enchaînement de réactions des organismes vivants, de sa place dans le cycle de l'Azote.

D'abord, il va chercher quelle est la distribution de l'urée dans la Nature. Il donne un moyen de la doser dans les sols, et incidemment il imagine une méthode de dosage d'un des engrais azotés artificiels, la cyanamide, après transformation de cette substance en urée. Il trouve l'urée dans tous les sols cultivés.

Il démontre ensuite la présence de ce corps chez les Invertébrés. Cette présence avait été rendue très probable par de nombreux travaux. Il met indiscutablement l'urée en évidence, sous la forme de sa combinaison xanthylée dans les extraits alcooliques ou les sucres cellulaires concentrés, débarrassés de protéines, des invertébrés terrestres et marins. Il la trouve dans l'eau douce ou l'eau de mer où ont vécu ceux d'entre eux qui sont aquatiques. Ses expériences portent sur des espèces appartenant aux Coelentérés, aux Échinodermes, aux Vers, aux Crustacés, aux Insectes et aux Mollusques.

Passant aux végétaux, il fait voir qu'ils sont capables de produire l'urée. Sa présence chez quelques champignons était connue. Il la

retrouve dans nombre de plantes supérieures alimentaires : en analysant des sucs de racines, de tubercules, de feuilles, de gousses, il en montre l'existence dans l'Endive, la Chicorée, l'Épinard, le Navet, la Carotte, la Pomme de Terre, le Chou-fleur, le Melon, le Potiron. Vou-
lant savoir si les végétaux ne puisent pas l'urée dans le sol, mais la produisent, il fait vivre *Sterigmatocystis nigra* et *Penicillium glaucum* sur milieu synthétique aseptique et y décèle l'urée.

Ainsi l'urée se trouve présente dans les sols, chez les végétaux, chez les animaux invertébrés et vertébrés.

Cette urée, que devient-elle ? Nous savons que les animaux supérieurs l'éliminent. Qu'en font les végétaux ?

Fosse pense qu'ils la transforment. On connaît depuis longtemps l'hydratation qui peut transformer l'urée en carbonate d'ammoniaque. Vauquelin, Pasteur, l'ont vu se produire sous l'influence des microorganismes. En 1904 Shibeta a montré que le phénomène se produit dans les tissus végétaux sous l'influence d'un ferment, l'uréase, et Fosse fait voir que l'uréase accompagne toujours l'urée dans les tissus végétaux. Il en conclut que cette uréase a pour rôle physiologique de « transformer l'urée en ammoniaque éminemment assimilable » « qu'elle soit synthétisée par la plante ou empruntée au milieu ambiant ».

* * *

Il est important de connaître la répartition de l'urée dans la Nature et son sort ; il est tout aussi important de savoir d'où elle vient et comment elle se fait. Ce grand problème de l'uréogénèse, Fosse va y consacrer tout le reste de sa vie.

Il y a longtemps que la question de l'origine de l'urée chez les animaux supérieurs avait été soulevée.

En 1823, Prevost et Dumas avaient montré que le sang d'un animal dont on a enlevé les reins contient en abondance le corps découvert par Rouelle. Dumas, en 1843, avait soutenu que l'urée constitue le résidu de la combustion des matières azotées du sang ou des

tissus azotés en voie d'élimination. Pour vérifier cette hypothèse, en 1856, Béchamp entreprend d'oxyder directement l'albumine « par une combustion opérée à l'aide de la dissolution de permanganate de potasse vers la température de 80° ». Et il annonce que, dans le résidu, il a trouvé de l'urée, à la grande satisfaction de Dumas, qui écrit: L'urée est « un produit formé dans le sang comme l'acide carbonique au moyen de l'oxygène fourni par les poumons, charriés l'un et l'autre par le sang; ils en sont chassés l'un à titre de gaz par les surfaces pulmonaires, l'autre à titre de produit soluble par les reins; l'un pour servir à l'alimentation des plantes par les feuilles, l'autre à l'alimentation par les racines ». Mais l'expérience de Béchamp est infirmée presque aussitôt par Stœdeler; et c'est le commencement d'une polémique qui va durer plus d'un demi-siècle. Après de nombreux travaux, vers 1910, les auteurs des traités classiques comme Hammarsten ou Arthus considéraient le résultat de Béchamp comme très douteux. En 1911, Fosse reprend l'expérience et démontre la véracité de la conclusion de Béchamp. Il étend cette expérience à plusieurs catégories de protéines. Opérant moins brutalement, il fait voir que la simple hydrolyse alcaline de ces protéines au moyen de la potasse, de la soude ou de leurs bicarbonates, permet d'obtenir directement de l'urée.

Ainsi l'urée peut dériver des protéines, l'expérience le montre. Mais comment? La façon dont il va aborder ce problème est bien remarquable. Il l'attaque en organicien. La question se pose pour lui d'abord comme une recherche des termes de passage entre protéines et urée; et il va prendre pour modèle de ce qui se passe dans l'organisme, l'étude de ce qui se passe au cours des oxydations *in vitro*. C'est dans cette voie qu'il va travailler pendant plusieurs années.

La première idée qui lui vient est que l'urée formée au cours de la réaction de Béchamp provient de l'hydrolyse des noyaux guanidiques présents dans l'albumine. Mais ne provient-elle que de là, ou aussi d'autres réactions avec les molécules qui forment les protéines?

Fosse dose l'arginine de la fibrine et de la caséine, et il soumet ces substances à l'hydrolyse. Il trouve que la quantité d'urée formée

alors est deux fois supérieure à celle qui correspondrait à la quantité d'arginine présente. Il est donc possible que l'urée provienne de l'oxydation d'autres molécules. Mais il y a plus. Au cours de son travail, il constate que l'azote, ainsi transformée en urée, n'atteint pas 10 pour 100 de l'azote albuminoïde total. On est donc bien loin de ce qui se passe dans l'organisme où 80 à 90 p. 100 de l'azote protéique ingéré s'éliminent à l'état d'urée.

Voilà le fait imprévu sur lequel butte Fosse et qu'il va essayer de s'expliquer. Raisonnant toujours comme on peut le faire sur les expériences d'oxydation artificielle des protéines, il se demande si l'ammoniaque ne peut être l'origine de l'urée manquante. Ce n'est pas impossible: on trouve cette base dans tous les organes et tous les liquides des organismes supérieurs. Elle représente dans l'urine humaine 5 à 6 p. 100 de l'azote total. Mais comment l'ammoniaque donnerait-elle de l'urée? Fosse pense à une réaction d'oxydation en présence de divers constituants des cellules vivantes, et d'abord du glucose; et il démontre qu'il se forme en effet de l'urée par action du permanganate sur un mélange de glucose et d'ammoniaque, même si cette dernière est en très petite quantité. D'où provient-elle? Fosse recherche si l'urée ne se forme pas alors aux dépens d'un «précurseur», d'un corps intermédiaire générateur d'urée. Il démontre qu'une substance uréogène se produit quand on oxyde directement les protéines et les acides aminés, ou lorsqu'on oxyde en milieu ammoniacal les «hydrates de carbone», la glycérine, l'acide formique; ou enfin quand on oxyde simultanément les «protéiques et les hydrates de carbone». Quel est le précurseur qui apparaît ainsi? On avait pensé à l'acide cyanique, par analogie avec le processus de la synthèse de Wœhler. Mais toutes les tentatives pour déceler l'acide cyanique au cours de l'oxydation artificielle des substances organiques avaient jusqu'alors échoué. A son habitude, Fosse commence par réétudier les procédés d'identification et de dosage de l'acide cyanique, et il en propose de nouveaux. Il peut alors réaliser l'expérience abandonnée et démontrer qu'au cours de l'oxydation ammoniacale des principes naturels, de l'acide cyanique se forme bien.

Le rendement de la réaction est augmenté en présence des sels de cuivre. Dans ces conditions, l'oxydation de très petites quantités d'amidon, d'inuline ou de cellulose en milieu ammoniacal concentré, en présence de sels de cuivre, engendre des quantités considérables d'acide cyanique et d'eau. Après tautomérisation du cyanate d'ammoniaque par la chaleur, le rendement est compris entre 50 et 70 p. 100 de la substance soumise à l'oxydation. Il est encore plus élevé quand le glucose est remplacé par le formol ou l'urotropine.

Ces expériences amènent Fosse à rechercher si l'acide cyanique ne se produit pas en milieu ammoniacal, lorsqu'on oxyde des substances organiques quelconques, et il en est bien ainsi. Fosse en produit en opérant sur la formamide, l'acide oxamique, des alcools, des phénols, des aldéhydes, des cétones, des acides, des amides, des imides, des nitriles, de la méthylcarbamide.

Il lui reste un pas à faire. Quel est le corps qui, dans ces expériences, précède et engendre l'acide cyanique? Ce ne peut être que l'acide cyanhydrique, car on sait que les cyanures se transforment aisément en cyanates par voie sèche ou humide. Cependant on n'a jusque-là jamais pu l'obtenir par action des réactifs oxydants sur l'ammoniaque et les corps azotés. Après bien des essais infructueux, Fosse réussit à le capter en provoquant l'oxydation en présence de sels d'argent ou de mercure. Il peut alors doser l'acide cyanhydrique formé par oxydation permanganique en milieu ammoniacal des hydrates de carbone, de la glycérine et de la formaldéhyde, d'alcools, de phénols, d'amines. En outre, il montre que dans ces conditions il peut se former non seulement de l'acide cyanhydrique, de l'acide cyanique et de l'urée, mais de l'oxamide.

Ainsi l'oxydation artificielle des protéines peut produire directement l'urée. Mais un autre processus est possible: l'oxydation en présence d'ammoniaque de corps ternaires; et les corps formés sont alors l'acide cyanhydrique, puis l'acide cyanique et enfin l'urée.

Est-ce par cette voie que les animaux produisent l'urée? Je sais que, pendant longtemps, Fosse s'est acharné à chercher s'il en était ainsi, sans parvenir à le montrer.

C'est qu'au point où Fosse en était arrivé, le mode de pensée de l'organicien ne suffisait plus.

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, on peut dire que la chimie biologique a été le prolongement de la chimie organique dont elle n'était qu'une des ailes marchantes. Il s'agissait pour elle d'identifier les composés dont sont faits les organismes, d'établir leur formule de constitution et de les reproduire par synthèse; mais de les reproduire par n'importe quel moyen, même ceux qu'il est tout à fait impossible qu'emploient les êtres vivants. Cette chimie biologique est toujours une science d'un haut intérêt et d'une grande utilité.

Mais on s'est avisé bientôt que les procédés de la nature vivante ne sont pas ceux employés par l'organicien. Et d'abord les cellules vivantes font le plus grand emploi de catalyseurs qui leur sont propres. L'étude de ces catalyseurs est aujourd'hui toute une science, « l'enzymologie ». De plus, la vie même de la cellule impose des réactions de milieu tout à fait spécifiques. Les dégradations et les synthèses s'y font par un enchaînement défini, caractéristique, de réactions. Enfin, dans la cellule, les conditions énergétiques sont d'une importance capitale. Les plus importantes des synthèses sont endergoniques. Il faut donc qu'elles soient liées, couplées à certaines réactions exergoniques. Étudier tout cela impose la création, par essais successifs, d'une « biochimie » qui s'écarte, comme une science nouvelle, de la Chimie biologique classique.

Les hommes de la génération de Fosse ont préparé cette révolution, et y ont participé.

C'est dans cette voie que les chercheurs se sont orientés pour étudier l'uréogénèse chez les animaux. Ch. Richet avait montré que, dans le foie haché abandonné à lui-même, la quantité d'urée augmente, que le phénomène ne se produit plus si le foie est préalablement cuit, d'où l'idée qu'il est dû à l'action d'un enzyme. Le fait avait été contesté, mais Fosse avait pu le confirmer.

On a pu démontrer que, dans ce cas, le précurseur de l'urée est l'arginine, et le ferment l'arginase, capable de dédoubler comme les

alcalis à chaud, l'arginine en ornithine et en urée. On a vu que chez tous les animaux qui produisent de l'urée, on trouve de l'arginase dans le foie. Chez ceux qui n'en produisent pas, on ne trouve pas d'arginase. Mais ce n'est que le radical guanidine de l'arginine qui, sous l'action de l'arginase, permet la formation d'urée. Cela ne peut rendre compte de la quantité considérable d'urée qui se produit dans le foie. Le problème qui avait arrêté Fosse se posait donc toujours.

Il n'a pu être attaqué qu'en employant de nouvelles méthodes: l'étude directe de l'activité des tissus dont des coupes minces sont placées dans un milieu artificiel où elles peuvent survivre et dont on peut suivre la composition; et, d'autre part, la vérification de cette analyse en suivant à la trace les composés entrant dans les réactions étudiées à l'aide d'éléments isotopes convenablement choisis.

On a vu alors que l'ornithine formée ne disparaît pas; elle se combine avec de l'acide carbonique et de l'ammoniaque et se transforme en citrulline. Celle-ci à son tour se combine à l'ammoniaque et produit de l'arginine qui se trouve ainsi restituée. C'est le «cycle de Krebs», capable de fournir une quantité considérable d'urée. Mais ce cycle de l'arginine n'est pas seul en jeu. D'autres sources d'urée existent comme Fosse l'avait pressenti. Il y a une uréogénèse à partir de la glutamine, des leucines. L'urée se produit alors par transformation du groupe amide sans libération d'ammoniaque. Il y a peut-être encore d'autres processus qui conduisent à l'urée. Ils sont aujourd'hui à l'étude. D'autre part, il est bien vrai que dans l'uréogénèse, une oxydation peut être nécessaire. Mais l'énergie nécessaire à la synthèse de l'urée provient alors du couplage de cette réaction avec une réaction exergonique: c'est l'oxydation de substances non azotées comme le glucose, les acides lactique et pyruvique, oxalacétique. Leur présence dans le milieu augmente considérablement la production d'urée. Le mécanisme de ce couplage, le rôle des divers composés qui sont les substrats de l'oxydation, tout cela est encore obscur. Le problème de l'uréogénèse animale n'est certes pas complètement résolu. Mais les méthodes nouvelles de recherche permettent d'en espérer la solution dans un avenir qui n'est pas trop éloigné.

*
* *

Les expériences sur l'uréogénèse par oxydation artificielle étaient par elles-mêmes intéressantes. Mais Fosse a eu, et sans doute avec raison, le sentiment qu'elles soulevaient une question d'une portée plus générale, et de l'importance la plus haute.

Depuis que Boussingault et Bæyer ont émis à ce sujet leurs célèbres hypothèses, bien des chercheurs ont rêvé à ce passage du monde minéral au monde organique, à cette synthèse des composés organiques que font constamment les végétaux. On a pensé, par exemple, que le premier « terme de passage » pouvait être le formol. De ce corps, au cours de l'assimilation chlorophyllienne, proviendraient les sucre et l'amidon avec dégagement d'oxygène. La synthèse par les êtres vivants serait donc un phénomène de réduction. On a généralisé l'idée. Ce serait, écrit Fosse, par un phénomène de réduction que l'azote minéral des nitrates passerait avec le concours du formol de l'état organique à l'état d'acide cyanhydrique. Mais ce qu'il vient de trouver lui ouvre une autre perspective. L'oxydation par le permanganate, du sucre et d'autres glucides mis en présence d'ammoniaque donne naissance non seulement à des corps usés, mais au formol et à l'acide cyanhydrique, tous deux générateurs possibles de molécules complexes. Ainsi l'oxydation devient créatrice de synthèses. Cette idée remplit Fosse d'enthousiasme; un enthousiasme qui transparait dans ses écrits, en particulier dans la notice qu'il présenta à l'Académie, quand il y fut candidat et qui se traduit même par les caractères d'imprimerie dont il use alors. « La vie », écrit-il, « c'est l'oxydation » et encore. « L'oxydation n'est donc pas seulement la cause révélée par Lavoisier de l'énergie des êtres vivants, mais aussi celle de la création de leurs principes, du renouvellement incessant de leur matière constituante ». C'est là une idée profonde et propre, en effet, à enflammer l'imagination. C'est un grand mérite pour Fosse de l'avoir eue, et d'avoir montré par ses expériences que, chimiquement, elle n'était pas sans fondement.

Elle a été reprise depuis par les biochimistes, mais sous un autre angle et elle inspire leurs travaux.

*
* *

Mais il semblait dit que Fosse ne pourrait pas se détourner longtemps du problème précis qui le hantait, l'uréogénèse. Ses réflexions mêmes sur le mécanisme de la synthèse organique l'y ont ramené, on pourrait dire presque malgré lui, et ont déterminé l'orientation de son troisième grand ensemble de recherches.

Nous venons de le voir, il pensait aux étapes successives par lesquelles se forment les composés organiques chez les végétaux, et dont la première aurait été, par hypothèse, l'apparition de formol.

Pour vérifier l'hypothèse, il fallait d'abord prouver qu'on rencontre le formol dans les végétaux. On avait cru apporter cette preuve. Si au milieu de Schryver (chlorhydrate de phénylhydrazine, ferricyanure de potassium, acide chlorhydrique) on ajoute du formol, il se produit une coloration. Or, si au lieu de formol, on ajoute des extraits alcooliques de feuilles vertes et qu'on chauffe au bain-marie, la même coloration se produit.

Fosse refait cette expérience; mais il a une longue expérience des réactions de ce genre. Il se demande si seul le formol donne la coloration constatée. Il met son doute à l'épreuve et il trouve (avec Heuille) que cette coloration, d'autres corps que le formol la produisent et en particulier l'acide glyoxylique.

Le voilà tout à fait sur son terrain. Il va systématiquement étudier la réaction qui se produit au cours de l'opération. Il décide de travailler sur des sucs d'expression simplement centrifugés, n'ayant subi l'action ni de dissolvants, ni de réactifs, ni de la chaleur — par exemple sur des sucs de feuilles de platane ou de gousses de haricots. Il constate que si on chauffe légèrement ces sucs avec le réactif de Schryver, ils ne donnent aucune coloration; mais si, avant de les ajouter aux réactifs, on les a chauffés cinq minutes à l'eau bouillante, alors la coloration paraît. Il s'est donc fait une transformation au cours du processus. Laquelle? Suivant son idée constante, Fosse cherche parmi les produits de la réaction s'il y a de l'urée, et il en

trouve. Il lui vient alors la pensée que le précurseur de cette urée c'est un composé glyoxylique de l'urée, et, peut-être, l'allantoïne. Et en effet celle-ci, hydrolysée, donne des produits dont l'un détermine la réaction colorée hydrazinique, et dont l'autre forme une xanthylurée sous l'action du xanthydrol.

Il chauffe donc, comme il l'a fait pour les sucs, de l'allantoïne. Elle ne se comporte pas de la même façon. Mais alors il se rappelle que Simon a montré en 1904 que l'acide allantoïque, lui, s'hydrolyse facilement même à froid, en donnant de l'acide glyoxylique et de l'urée. Il s'assure qu'une solution d'acide allantoïque donne bien la double réaction hydrazinique et xanthylurée. Il est donc sur la trace d'un fait nouveau. Pour l'établir il va, comme il l'a toujours fait, élaborer patiemment et rigoureusement des méthodes nouvelles. Il reprend l'étude de l'action du xanthydrol sur toute une série de composés et notamment les éthers hydantoïques; puis l'étude de l'action de l'hydrazine sur l'allantoïne, et de la formation de la diuréidoglyoxyl hydrazide. Il imagine une méthode sûre d'identification de l'allantoïne sous forme de son dérivé monoxanthylé; d'identification de l'acide glyoxylique à l'état d'acide dixanthophenyl hydrazone glyoxylique. Ainsi armé, il montre, sans erreur possible, que l'acide allantoïque existe dans les sucs végétaux.

Il en étudie la répartition dans le monde végétal. Mais est-il tout formé dans la plante? C'est bien lui en effet et non l'acide uroxamique d'où il aurait pu provenir. Ainsi l'acide allantoïque est bien un des constituants normaux des végétaux. Fosse établit une méthode de dosage de ce corps, et compare les divers tissus végétaux au point de vue de leur teneur en acide allantoïque.

Il peut alors reprendre l'étude de l'uréogénèse chez les végétaux et il ne quittera plus ce sujet jusqu'à la fin de sa vie. Il va mettre en évidence une nouvelle série de réactions qui, dans le monde végétal, peut donner naissance à l'urée.

L'allantoïne — ou plutôt les deux allantoïnes droite et gauche, qu'il va isoler — sont présentes chez tous les végétaux. Or, un enzyme spécifique, l'allantoïnase, — qu'on peut extraire notamment des légumineuses — hydrolyse l'allantoïne en acide allantoïque. Celui-ci peut

être dégradé à son tour par un autre enzyme, l'allantoïcase, en deux molécules d'urée et deux molécules d'acide glyoxylique. Mais Fosse n'en reste pas là. Il cherche à remonter encore la chaîne des composés qui peuvent se former successivement. Quel est le précurseur de l'allantoïne elle-même? Fosse pense à l'acide urique, et, en 1932, il réussit à démontrer la présence jusque-là insoupçonnée de l'acide urique chez les végétaux. Il en étudie la répartition chez les plantes. Or, chez celles où on le trouve, on rencontre une diastase, l'uricase, qui peut transformer l'acide urique en allantoïne.

Cette belle série de recherches est digne des précédentes. Fosse a mis par elle en évidence chez les végétaux supérieurs, un nouveau processus de l'uréogénèse. Il diffère de la synthèse de Wœhler autant que de la production de l'urée aux dépens de la cyanamide par les microbes du sol ou que de celle que les animaux supérieurs sont capables de réaliser aux dépens de l'arginine et des autres acides aminés.

A la solution du grand problème que pose l'apparition de l'urée dans la nature, et dont il a poursuivi la solution pendant trente ans, Richard Fosse a donc apporté des contributions nombreuses: présence de l'urée dans le sol et les êtres vivants des deux Règnes; origine directe de l'urée par oxydation des protéines; possibilité de sa production synthétique, avec, comme précurseur, l'acide cyanhydrique et l'acide cyanique; présence, chez les végétaux de l'acide urique et de l'acide allantoïque, d'où l'urée peut dériver. Voilà les principaux résultats de son travail, et ils sont d'une importance capitale.

*
* *

Lire ou même simplement parcourir l'œuvre de Fosse, c'est comme prendre part à l'exploration méthodique d'une région difficile, mal ou point connue, avec un guide d'une prudence extrême, qui n'avance d'un pas que lorsque le précédent est assuré, toujours aux aguets et

attentif à tous les signes, se méfiant de tous les dangers, prêt à s'arrêter et au besoin à retourner en arrière, mais pour mieux reprendre sa marche, patiemment, inlassablement, jusqu'au but qu'il s'est fixé.

Cette impression que faisait naître la lecture de ses travaux se confirmait quand on rencontrait l'homme lui-même; car il est peu d'œuvre scientifique qui ait si bien reflété non seulement la pensée, mais le caractère même de son auteur, qui ait été à un tel point son expression.

J'en puis témoigner, car je l'ai connu. Je l'ai vu pour la première fois pendant la guerre de 1914. Fidèle aux composés nitrés, il s'était mis à travailler des questions touchant à la fabrication des explosifs azotés dérivés des phénols. Nous venions, mes collaborateurs et moi, de découvrir les extraordinaires propriétés physiologiques du dinitrophénol 4.2.4. Il vint me voir au laboratoire.

J'avais regardé cet homme massif s'avancer vers moi lentement, d'une démarche balancée et sûre, le corps un peu courbé et la tête un peu penchée sur l'épaule; une tête à la large face barbue, calme et méditative, dont le regard semblait suivre une pensée plus que le spectacle du dehors. L'entretien eut d'abord pour objet les phénols nitrés. Mais bientôt Fosse le fit dévier sur l'urée et son comportement en biologie. Brusquement toute son expression changea. Ses yeux s'éclairèrent, ses gestes devinrent vifs et il se mit à parler avec chaleur. Il était évident que cet homme placide était habité par une passion, la dominante de sa vie. J'étais amené alors à sacrifier beaucoup d'animaux. Je ne fus pas étonné quand Fosse me demanda de prélever et de préparer pour lui certains de leurs organes. Il voulait, quand son travail d'alors lui en laisserait le loisir, y rechercher les précurseurs de l'urée. . . .

De cette première conversation, je gardai l'impression que j'avais eu devant moi un homme fait, un chercheur confirmé, qui avait acquis la maîtrise de son mode de pensée, de sa méthode expérimentale. Mais j'avais senti quelque chose de plus, l'espèce de calme d'une âme qui a pris le sentiment de ce que doit être, suivant son inclination, sa vie, et qui a choisi de mener cette vie là.

J'ai appris depuis, par une lettre de sa sœur que possède l'Académie, qu'il avait été un enfant difficile, échappant à la discipline familiale, amateur d'équipées dangereuses, comme celle qu'il imagina quand il partit un jour, chaussé d'éperons sur un cheval nu. Il fut bientôt jeté bas sur un trottoir et faillit y perdre un œil. Plus tard ses aventures prirent un autre cours. Il était fils d'un pharmacien de Castres, homme instruit, et qui avait un goût vif pour la Chimie. Fosse entreprit d'imiter son père sans avertir personne. Il fit seul sa première préparation. C'était celle d'une poudre noire qu'il alla essayer en plein champ. Le résultat de l'expérience fut une sérieuse blessure à la main. Sur quoi son père se résolut à le soumettre à la discipline de l'internat, au lycée de Castres. Il y fut laborieux, mais à sa manière, poursuivant avec persévérance les études qui lui plaisaient, passant vite sur celles qui n'étaient pas de son goût. Après le baccalauréat, son père décida qu'il irait à Paris, à l'École de Pharmacie. Ce faisant, il décidait aussi de sa vie tout entière. Fosse lui fut toujours reconnaissant de l'orientation qu'il lui avait donnée.

Il fut à l'École de Pharmacie un très bon élève, non seulement parce qu'il aimait ce qu'on lui faisait faire, mais aussi parce que, sachant son père malade, il travaillait avec l'idée que, si sa famille en avait besoin, il pourrait reprendre l'officine paternelle.

Le sort et ses goûts personnels en décidèrent autrement. Pharmacien de 1^{ère} classe et licencié es sciences en 1896, il entra dans le laboratoire de Charles Friedel. Il y prépara une thèse qu'il soutint en 1899. Le sujet en était son travail sur le binaphtol. Cette thèse remarquable attira sur lui l'attention et, tout autant, les recherches qu'il poursuivit sur le même sujet dans le laboratoire d'Albin Haller. Si bien qu'en 1902, il fut nommé Maître de Conférences à Lille. A ce moment, il a trouvé sa voie: il sera organicien. Il a trouvé le mode de vie qu'il souhaitait: il sera un chercheur. L'enfant un peu sauvage est devenu un homme; son goût d'aventures s'est transposé. Sa vie sera bien une aventure, mais une aventure intellectuelle. Elle se déroulera dans un laboratoire.

Homme de laboratoire, il va l'être au sens plein du terme. Car, dans son laboratoire, il va s'enfermer et presque se cloîtrer pour y vivre sans chercher beaucoup de contacts avec d'autres hommes, sauf ceux qu'il a avec ses élèves.

Il avait été nommé professeur adjoint en 1913. Il fut professeur titulaire de Chimie organique en 1919. C'est peu d'années après que j'eus un jour l'occasion de parler de Fosse au Recteur de l'Académie de Lille qui était alors, comme nous disons, un « littéraire », — « Je ne le connais pas, me dit-il. D'ailleurs, comment le connaître? Quand ses collègues veulent le rencontrer, ils ne le trouvent jamais chez lui. J'ai eu dernièrement à lui envoyer un soir, un pli par un messenger. Celui-ci n'a pu l'y joindre. » Étonné, je demandai au Recteur: « Mais où est-il donc? ». « Dans son laboratoire. Le croiriez-vous, même le soir. Je crois qu'il y couche ». Il ne savait pas si bien dire. C'était le moment où Fosse étudiait passionnément la formation de l'urée par oxydation artificielle des composés organiques, et il y employait ses nuits.

Tel il était à Lille, tel il resta à Paris après qu'en 1928 il eut été nommé Professeur de Chimie appliquée aux Corps organiques, au Muséum, succédant ainsi à Simon.

Je le voyais alors souvent. Quand nous commençâmes Fauré-Frémiet et moi à organiser la publication d'une collection de monographies qui devait être dans notre esprit une suite de revues générales des problèmes biologiques, Fosse vint me voir au Collège et me demanda si nous pouvions y faire figurer un livre qu'il avait écrit, et dont il m'apportait le manuscrit. Ce n'était pas du tout la « Revue générale » d'une question. C'était tout au contraire un livre très personnel, un exposé de ses recherches propres sur l'Urée. Le livre n'était pas dans notre programme, mais il était, à tous égards, d'un grand intérêt. Nous eûmes la chance de persuader l'éditeur de le publier, et bien lui en prit. Le livre est devenu classique, et il a eu beaucoup de lecteurs.

Plus tard, Fosse le compléta par un autre qui résumait ses recher-

ches sur l'uréogénèse chez les végétaux, aux dépens de l'acide urique, et qui n'est pas moins intéressant. Tous deux ne sont pas seulement l'exposé de recherches importantes. Ils sont une leçon de méthode scientifique rigoureuse.

Après sa mise à la retraite, et jusqu'à son dernier jour, Fosse n'a cessé de méditer sur les questions qu'il avait si vivement éclairées par ses travaux et d'expérimenter pour vérifier les hypothèses.

A l'Académie, où il est entré avec l'appui agissant d'Émile Roux, il a été assidu, et exact à remplir les tâches que lui confiaient ses confrères.

*
* *

Parmi les hommes qui travaillent à augmenter nos connaissances, il y en a de bien des types, et c'est ce qui rend si intéressante leur fréquentation. Peu ont eu une vie d'une telle unité. Comme tous les chercheurs originaux, Richard Fosse a su découvrir lui-même son champ; il y a tracé son propre sillon. Il ne s'est jamais laissé distraire de ce besoin de savoir qui était comme sa raison d'être. Il a fait, pour le satisfaire, les plus grands efforts. Cette recherche d'un difficile équilibre entre l'entière confiance en soi-même et dans la Nature et l'extrême méfiance de soi-même et de la Nature, cette rigoureuse discipline imposée à l'esprit, cette probité foncière, cette persévérance obtenue, comment ne pas les saluer avec respect? Elles ont eu leur récompense. Cet homme solide laisse une œuvre solide. C'est ce qu'il a voulu faire et il l'a fait.
