

La découverte de l'urée urinaire par Fourcroy et Vauquelin en 1797 *

par Jean-Pierre POIRIER **

C'est à Fourcroy et à Vauquelin, deux élèves de Lavoisier, que la majorité des historiens des sciences attribuent la découverte et l'identification, en 1797, de l'urée urinaire. Ils sont en tout cas les auteurs de la dénomination "urée", tirée du grec "oureon", urine.

S'ils ont, avec leur maître, établi, dès 1789, les fondements de l'énergétique biologique, ils ont fait peu de place au problème de l'élimination des déchets du métabolisme : *"La machine animale, écrit Lavoisier, est principalement gouvernée par trois régulateurs principaux : la respiration, qui consomme de l'hydrogène et du carbone et qui fournit du calorique ; la transpiration, qui augmente ou qui diminue, suivant qu'il est nécessaire d'emporter plus ou moins de calorique ; enfin la digestion, qui rend au sang ce qu'il perd par la respiration et la transpiration"* (1)...

"Elle rejette ensuite au dehors, par les déjections, les substances qui nous sont nuisibles ou superflues" (2).

D'autres avant eux ont soupçonné l'existence de l'urée : Van Helmont, dans son *De lithiasi*, publié en 1643, Laurent Bellini, Thomas Willis, Brandt, Kunkel, Kraft, Robert Boyle, cherchant à fabriquer du phosphore à partir de l'urine humaine, observent que sa distillation laisse subsister un résidu huileux. Nicolas Lemery, dans son célèbre *Cours de Chymie*, paru en 1675, décrit : *"une huile noire extrêmement puante, bonne pour résoudre les tumeurs froides, pour la paralysie et pour faire sentir aux femmes hystériques"*.

En 1733, Boerhaave, médecin et chimiste hollandais, publie à Paris les *Elementa chimiae* ; il décrit dans l'urine un sel alcalin *"différent de toute autre espèce de sel connu jusqu'à présent : sa nature approche assez de celle du sel ammoniacque, quoiqu'il en diffère à l'égard de plusieurs de ses propriétés. On a découvert que c'était un sel doux, qu'une huile qui y est jointe rend un peu plus savonneux"* (3).

Le premier, il considère l'urine, *"comme destinée à évacuer hors du corps humain les matériaux putrescibles formés par le mouvement de la circulation et de la vie"* (4).

* Communication présenté à la séance du 24 février 1990 de la Société Française d'Histoire de la Médecine

** 26, rue de Varenne, 75007 Paris

En 1743, Margraff, célèbre chimiste de Berlin, puis Schlosser, Haupt, Klaproth, Hellot, reprennent l'étude de l'urine dans le but d'en extraire le phosphore.

Hilaire Marin Rouelle, dit Rouelle le cadet, démonstrateur de chimie au Jardin du Roy, successeur de son frère aîné plus célèbre, Guillaume François, qui enseigna la chimie à Lavoisier, apporte, en juillet 1773, la première démonstration de l'existence de "*la substance particulièrement riche en azote de l'urine*" (5).

Extrayant par l'alcool le résidu d'évaporation de l'urine, il obtient une substance savonneuse, cristallisable, déliquescente, soluble dans l'alcool, donnant à l'analyse plus de la moitié de son poids d'ammoniaque et dont la fermentation produit du gaz carbonique. Il l'appelle *extractum saponaceum urinae*. Il considère cette substance savonneuse "*comme la matière nutritive des végétaux, qui a changé de nature par la digestion et la circulation et par les nouvelles combinaisons qu'elle a éprouvées en passant dans l'économie animale avec laquelle elle s'est identifiée*" (6).

En 1776, Carl Wilhelm Scheele, le grand chimiste suédois, celui qui a découvert l'oxygène en 1771, avant Priestley et avant Lavoisier, publie dans un mémoire sur les calculs de la vessie une analyse de l'urine et déclare qu'il y a mis en évidence, dès 1769, une matière extractive huileuse.

Le 4 avril 1797, Antoine François de Fourcroy, médecin, chimiste, ancien élève de Lavoisier, ancien conventionnel, académicien, professeur au Jardin des Plantes et à l'Ecole Polytechnique, lit à l'Institut un mémoire où il annonce la propriété étonnante de la matière savonneuse de Rouelle de fournir un précipité par addition d'acide nitrique.

La même année, l'anglais Cruikshanck publie avec Rollo qu'il a lui aussi réussi à précipiter en cristaux par l'acide nitrique la matière savonneuse extraite de l'urine concentrée (7).

Mais Fourcroy précise : "*Nous avons reconnu, bien avant le chimiste anglais, cette propriété extrêmement caractéristique de cette substance*" (8).

En 1799, Fourcroy présente à l'Institut deux mémoires sur l'urée. Dans le premier, il décrit les caractéristiques analytiques de l'urine et insiste sur cette "*matière particulière qui lui donne son odeur, sa couleur, sa saveur et son altérabilité, l'urée*".

En fait, il décrit une substance cristallisée en lames carrées, minces et colorées, obtenue en traitant l'extrait d'urine par l'alcool chaud, avec filtration et refroidissement. Il sait que cette substance contient de l'ammoniaque et de l'acide chlorhydrique, mais il ne précise pas si c'est à l'état d'impuretés ou de combinaison (9) (10).

Le second mémoire a été préparé et signé avec son élève, collaborateur et ami, Louis Nicolas Vauquelin, professeur de chimie à l'Ecole des Mines et à l'Ecole Polytechnique. Né en 1763 d'une famille très pauvre près de Pont-l'Évêque, Vauquelin est arrivé à Paris en 1778 à pied, sans un sou, malade. Après un séjour à l'Hôtel-Dieu, il est recueilli par un pharmacien nommé Cheradame qui lui enseigne la chimie et le recommande à Fourcroy.

Leur collaboration durera vingt-cinq ans. A travers soixante publications communes et cent quatre vingt signées de Vauquelin, leurs deux noms resteront unis dans l'histoire des sciences.

Les auteurs précisent les modalités d'extraction de l'urée, mais surtout donnent sa signification biologique : "*La grande quantité d'azote qu'elle contient la montre mani-*

festement comme un évacuant de ce principe et, sous ce rapport, les reins deviennent pour le physiologiste le couloir naturel de l'azote, comme les poumons le sont du carbone, le foie de l'hydrogène... C'est du sang, arrivant par les artères rénales, que cette matière azotée se sépare, et c'est ainsi que ce liquide vital, en perdant la surabondance de ce principe, prend et conserve l'équilibre de composition qui lui est nécessaire... Il est infiniment vraisemblable que lorsque l'urée n'est pas séparée du sang, la surcharge de ces éléments et surtout de l'azote dans nos humeurs est capable d'y faire naître des maladies... Cette fonction des reins de désazoter en quelque sorte les humeurs, et peut-être même les solides de nos corps, doit surtout fixer l'attention des médecins... Nous regardons ce genre de recherches comme tellement importantes qu'elles nous paraissent renfermer en elles la solution de plusieurs phénomènes relatifs à la pathologie" (11) (12).

En 1801, Fourcroy fait paraître le *Système des connaissances chimiques*, imposant ouvrage de six grands volumes in-quarto, qui représente la mise à jour de tout son enseignement de chimie. Il y tente une définition de la fonction urinaire et du rôle de l'urée, *"cette matière surchargée d'azote et d'hydrogène... On dirait que la portion trop vitalisée du sang, portée aux reins, se sépare dans leur tissu intime en deux matériaux nouveaux, l'un très oxygéné, l'eau, et l'autre très azoté, l'urée.*

Ainsi l'urine chargée de ce principe qu'elle fait sans cesse écouler hors du corps, emporte la matière animale la plus exaltée, le ferment le plus dangereux pour les autres humeurs, la source d'une putréfaction qui relâcherait et romprait même le lien de la vie si elle était retenue dans l'intérieur" (13).

En 1808, Fourcroy et Vauquelin obtiennent une urée plus pure en améliorant le procédé d'extraction : après avoir concentré l'urine jusqu'à consistance sirupeuse, ils reprennent cette masse par quatre fois son poids d'alcool ; la solution alcoolique est décantée, distillée ; la masse cristalline blanc jaunâtre obtenue est dissoute dans le minimum d'eau additionnée d'acide nitrique ; le tout est refroidi dans un bain de glace ; le précipité obtenu est lavé à l'eau très froide ; il est redissout dans l'eau additionnée de carbonate de potassium jusqu'à neutralité ; le nitrate de potassium est éliminé par décantation ; la solution restante est évaporée jusqu'à siccité et la masse obtenue est recristallisée dans l'alcool sous forme de cristaux incolores.

Fourcroy, en médecin, rêve d'un service spécialisé : *"Un hôpital peu nombreux, muni de toutes les ressources et de tous les instruments nécessaires pour interroger par des expériences chimiques les humeurs des malades ; une assiduité presque continue auprès d'eux ; des essais longtemps continués ; des tentatives expérimentales répétées sans relâche ; en un mot, des soins tout autres que ceux qu'on donne communément à la pratique médicale, voilà ce qui pourra faire découvrir l'influence heureuse que doivent avoir, tôt ou tard, sur l'art de guérir, les idées exposées" (14).*

En 1809, Fourcroy meurt, à l'âge de 54 ans, d'un infarctus du myocarde, le jour même où Napoléon le nomme comte d'Empire.

Après lui, écrit Gabriel Richet, *"la médecine est délibérément orientée vers l'anatomie clinique, négligeant le fait que l'exploration chimique pourrait être une autre voie, elle aussi bénéfique. Les travaux de Fourcroy sont bien oubliés, à tel point que l'urée est redécouverte, sans donner naissance à des travaux destinés à en mieux comprendre l'intérêt physiologique, normal et pathologique" (15).*

Le 24 juin 1817, William Prout, chimiste anglais, publie une technique permettant d'obtenir une urée très pure et signale l'analogie de ses résultats avec ceux de Vauquelin (16).

Il ne faut pas confondre ce Prout avec Louis Joseph Proust, pharmacien chef de la Salpêtrière en 1776, intéressé par la chimie, il suit les cours de Rouelle et devient l'élève de Lavoisier. En 1784, il fait une ascension en ballon avec Pilatre de Rozier. A la mort de Pilatre, en 1785, Lavoisier recommande Proust pour le poste de professeur de chimie à Ségovie, puis à Madrid. Ses grandes découvertes sont le sucre de raisin et la loi des proportions définies, qui l'oppose à Berthollet en 1801. Sa contribution à la découverte de l'urée est modeste : il obtient, à partir du sédiment de l'urine, une substance rosacée que Vauquelin baptise acide rosacique et qui est en fait de l'acide urique impur.

Le 9 juillet 1817, J.E. Bérard, élève de Berthollet, donne dans sa thèse de médecine, à Montpellier, la composition exacte de l'urée et reprend l'idée de Fourcroy : *"L'urée et l'acide urique étant les deux substances animales les plus riches en azote, on peut présumer que la sécrétion de l'urine a pour but de séparer du sang l'excès d'azote que lui fournissent les aliments, comme la respiration en sépare l'excès de carbone"* (17).

En 1828, le chimiste Allemand Frederic Wöhler, réalise la synthèse de l'urée, composé organique, à partir du ferrocyanure de potassium, composé minéral. Mesurant l'importance de sa découverte, il écrit à son maître Berzelius : *"Je puis faire de l'urée sans recourir à un rein, d'homme ou de chien. Le sel ammoniacal de l'acide cyanique est l'urée"* (18).

Gabriel Richet répond : *"Quelle pierre d'angle de la science, affirmant que la chimie des êtres vivants n'est que de la chimie ordinaire, et ouvrant la porte à la fois de la synthèse organique et de la chimie biologique, normale et pathologique"* (19).

Liebig améliorera le procédé pour obtenir l'urée en grandes quantités.

En 1856, Pierre Jacques Antoine Bechamp réalise pour la première fois la synthèse in vitro de l'urée par l'oxydation des protéines. Il utilise le permanganate de potasse. *"Je suis parvenu, en effet, dit-il, à dédoubler par ce moyen l'albumine du sang et du sérum, la fibrine et le gluten : j'ai obtenu de l'urée, de l'acide carbonique, de l'ammoniaque et plusieurs autres produits... Cette expérience est importante car c'est la première fois que l'urée a pu être produite par l'oxydation en quelque sorte directe des matières albuminoïdes"* (20).

D'abord contestée, la méthode est finalement confirmée par Ritter.

Pourquoi a-t-il fallu plus de cinquante ans pour passer de la découverte de l'urée au concept clinico-chimique d'urémie ?

Fourcroy répond : *"Cela vient sans doute de l'indifférence avec laquelle la plupart des médecins voient encore les progrès de la chimie et son application à l'art de guérir ; il est cependant impossible que cette indifférence subsiste encore longtemps..."*

Ces sujets de travaux sont immenses, et c'est pour les exécuter qu'il serait si important d'établir dans les hôpitaux une salle et un laboratoire à portée, uniquement destinés à les suivre avec tout le soin et tout le détail qu'ils exigent... Il y a quinze ans que je demande un pareil établissement" (21).

Deux siècles plus tard, on peut dire qu'il a été sur ce point largement entendu. Quant au dialogue entre cliniciens et chimistes, il est plus que jamais indispensable ; lui seul permet l'élaboration de concepts physio-pathologiques nouveaux, à la poursuite des mystères de la chimie de la vie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAVOISIER : "1er Mémoire sur la respiration des animaux". 1789. *Oeuvres*, Tome II, pp. 688-703.
- (2) LAVOISIER : "1er Mémoire sur la transpiration des animaux". 1790. *Oeuvres*, Tome II, pp. 704-714.
- (3) BOERHAAVE H. *Elementa Chimiae*. Paris, Cavelier, Rue Jacob, 1733.
- (4) FOURCROY et VAUQUELIN : *Encyclopédie méthodique : chimie et métallurgie*, Paris, Veuve Agasse, 1815, Tome VI, p. 321.
- (5) *Archives du Muséum National d'Histoire Naturelle. 6e série. Tome 12*. Paris. Masson. 1935. p. 37.
- (6) ROUELLE H.M. *Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacie*. Juillet 1773.
- (7) ROLLO J. *On two cases of diabetes mellitus ; with remarks as they arise during the progress of the cure*. London. 1797. Trad. fr. par Alyon avec notes par Fourcroy : *Traité du diabète sucré*, Paris an VI.
- (8) FOURCROY et VAUQUELIN : *Encyclopédie méthodique : chimie et métallurgie*, Tome VI, p. 322.
- (9) FOURCROY : *Annales de chimie*, An VII (1799), Tome 31, pp. 47-71.
- (10) FOURCROY : *Mém. de l'Institut*, 1799, v. II, p. 431 et 459.
- (11) FOURCROY et VAUQUELIN : *Annales de chimie*, An VIII (1800), Tome 32, pp. 30 et 113.
- (12) FOURCROY : *Mém. de l'Institut*, 1800, v. IV, p. 363 et 402.
- (13) FOURCROY : *Système des connaissances chimiques et de leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art*, Paris, Baudouin, Brumaire An IX (1800), Tome 5, pp. 494-495.
- (14) FOURCROY et VAUQUELIN : *Annales du Muséum d'Histoire Naturelle*, Tome II, pp. 226-230.
- (15) RICHET G. : "La naissance de l'urémie", *Néphrologie*, 1987, 8 : 277-82.
- (16) PROUT W. : "Observations on the nature of some of the proximate principals of the urine", *Medico chirurgial transactions*, 1817, 8 : 526-49.
- (17) BERARD J.E. : "Essais sur l'analyse des substances animales", *Annales de chimie et de physique*, 1917, Tome 5, p. 296.
- (18) WOHLER F. : "Sur la formation artificielle de l'urée". *Annales de chimie et de physique*. 1828. Tome 37, p. 330-334.
- (19) RICHET G. : "La naissance de l'urémie", *Néphrologie*, 1987, 8 : 277-82.
- (20) BECHAMP J.A. : *Annales de chimie et de physique*. 1856. 3e série. Tome 48. p. 348 et Tome 57. p. 291.
- (21) FOURCROY A. *Encyclopédie méthodique. Chimie, pharmacie et métallurgie*. Article chimie. Tome III, p. 738.

SUMMARY

The occurrence in distilled human urine of an extractum saponaceum has been observed since the beginning of the XVIIth. century by a large number of scientists, including Van Helmont, Boyle, Lemery, Boerhaave, Rouelle, Scheele.

In 1797, shortly before Cruikshank and Rollo, Fourcroy and Vauquelin obtained this extractum in crystallised form by nitric acid.

In 1799, they described in two lectures at the Institut the chemical nature, the method of extraction and the physiological properties of urea.

In 1817, W. Prout and J.E. Berard confirmed the chemical definition of urea.

In 1828, F. Wöhler performed the synthesis using potassium ferrocyanate.

In 1856, P.J.A. Bechamp was able to synthesise urea in vitro by direct oxydation of proteins.