

Naissance et évolution des connaissances sur le métabolisme azoté et l'urée *

par Alain RÉRAT **

I - Mise en évidence de l'importance des composants azotés

Les protéines constituent le composé azoté le plus abondant dans l'alimentation et dans l'organisme. L'histoire du métabolisme protéique et plus particulièrement de son déchet principal, l'urée, est donc liée à la découverte de l'azote. Cette découverte fut elle-même liée à l'avènement de la chimie moderne sous l'impulsion de Joseph Black (1728-1799), lecteur à l'Université de Glasgow (1756-1766), puis professeur de chimie et physique à l'Université d'Edinburgh. C'est ainsi que furent découverts successivement le gaz carbonique de l'air (air fixé) en 1756 par Black, puis l'hydrogène par Cavendish en 1766 et l'oxygène par Priestley en 1774. Un des élèves de Black, Daniel Rutherford, réalisait dans le même temps des expériences résumées dans sa thèse soutenue en septembre 1772 sous le titre "*Dissertatio inauguralis de Aero Fixo Dicto aut Mephitico*". Il montrait dans cette thèse que quand un animal était placé dans un récipient hermétiquement clos, il finissait par mourir et l'air subsistant dans le récipient était incapable de permettre le maintien de la vie ou la combustion d'une flamme. Si l'air fixé ou air "méphitique" était soustrait à l'aide d'alcali, l'air résiduel était encore incapable de permettre la respiration ou l'ignition. Rutherford reconnaissait ainsi la présence dans l'air d'une autre entité qu'il a appelée "aer malignus" ou air nocif. Selon Rutherford, cet "aer malignus" était composé d'air atmosphérique saturé de "phlogiston", ce fluide particulier qu'on supposait inhérent à tout corps et qui était censé produire la combustion en abandonnant ce corps. Curieusement, il faut noter que, peu de temps avant, en mars 1772, J. Priestley avait présenté des résultats expérimentaux analogues à ceux de Rutherford, sans toutefois en tirer des conclusions sur la nature de ce gaz. Et ce n'est que deux années plus tard, en 1774, que Priestley put fournir un compte rendu plus détaillé de ces expériences et conclure, comme Rutherford, que le gaz résiduel était de l'air saturé de "phlogiston". Quinze ans plus tard, l'école des chimistes français, dans ses travaux de révision de la nomenclature, voulut caractériser l'inaptitude de ce gaz à permettre la vie en l'appelant azote ; "de l'a privatif des Grecs et de zoé,

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

** Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, C.R.J.-I.N.R.A., 78352 Jouy-en-Josas cedex

vie” (Lavoisier 1789). Ce n’est qu’en 1790 qu’il fut nommé nitrogène par Chaptal pour exprimer sa propriété exclusive et caractéristique de former le radical de l’acide nitrique.

Cette étape peut être retracée à l’aide de la correspondance entre un chimiste français, Antoine Lavoisier, et le Pr Black, au cours des années 1789 et 1790. Lavoisier y décrit des expériences sur la respiration de sujets humains dans lesquelles il montre qu’une partie de l’oxygène de l’air disparaît et qu’il apparaît du gaz carbonique durant ce processus, et que l’intensité de ces phénomènes augmente au cours du repas et au cours de l’exercice physique. Il souligne que *“le gaz azote ne sert absolument à rien dans l’acte de respiration et ressort du poumon en même quantité et qualité qu’il y est entré”*. Cette expérience qui peut être considérée comme la première expérience métabolique sur l’azote était fondée sur des études de M. de Fourcroy (fin des années 1780) à l’aide de méthodes gazométriques publiées par Séguin (1791). Ainsi, Lavoisier note-t-il qu’à l’état libre l’azote semble inerte, privé de vie, mais reconnaît également sa présence sous forme organique sans en préciser le rôle biologique fondamental. *“Ce principe est aussi un des éléments qui constituent les matières animales. Il y est combiné avec le carbone et l’hydrogène, quelquefois avec le phosphore, et le tout est lié par une certaine portion d’oxygène qui les met soit à l’état d’oxyde, ou à celui d’acide, suivant le degré d’oxygénation. La nature des matières animales peut donc varier de trois manières : 1) par le nombre de substances qui entrent dans les combinaisons du radical ; 2) par leur proportion ; 3) par leur degré d’oxygénation”* (tableau).

Lavoisier fut à l’origine du développement en France d’une très solide école de chimistes qui étudièrent les composés organiques à l’aide de techniques par lesquelles le gaz était soit ajouté, soit retranché. En 1810, Gay Lussac, lui-même élève de Berthollet, collaborateur de Lavoisier, et Thénard mirent au point un traitement du matériel organique à l’aide de chlorate de potassium, ce qui permettait d’en libérer l’oxygène et l’azote et d’en mesurer les quantités. Ce nouveau système d’analyse organique permit l’identification des substances contenant de l’azote et présentant un intérêt biologique aussi bien dans les organismes vivants (ainsi que cela est rapporté dans la conférence de M. Poirier) que dans les aliments.

Les nouvelles méthodes d’analyse organique permirent de montrer l’importance des composés azotés dans les aliments et d’établir un lien entre l’azote des substances inanimées et l’azote des systèmes vivants. Comme cela est rapporté dans les conférences faites par Albrecht Haller en 1754 à Göttingen, c’était déjà une opinion assez anciennement répandue que la viande des animaux constituait une fraction absolument nécessaire dans l’alimentation de l’homme. De la description faite par Haller dans les *“Elementa physiologiae”*, manuel en huit volumes écrit dans un latin ampoulé et édité entre les années 1757 et 1765, il ressort qu’une substance ressemblant aux protéines était soupçonnée d’être un élément constitutif des tissus animaux et à moindre degré des végétaux. Et c’est tout le mérite de François Magendie (1816) d’avoir concrétisé ces concepts en termes de chimie. C’est à cette époque qu’il a démontré que les aliments contenant de l’azote expriment des qualités nutritives différentes de ceux qui n’en contiennent pas. Dans un mémoire *“Sur les propriétés nutritives des substances qui ne contiennent pas d’azote”*, lu à l’Académie des sciences le 19 août 1816, il décrit des expériences dans lesquelles des chiens recevant seulement du sucre (“blanc et pur”)

ou de l'huile d'olive, ou de la gomme, ou du beurre, maigrissaient et finissaient par mourir en 32 à 36 jours. Sa conclusion première était la suivante : *“Ces faits feront peut-être jeter quelques doutes sur les propriétés éminemment nutritives attribuées aux huiles, aux graisses, à la gomme et surtout au sucre. Il pourra paraître remarquable que ces substances, quoique faciles à digérer et susceptibles de fournir du chyle, ne puissent entretenir la vie que pendant un temps assez limité et cependant beaucoup plus long que celui qui est nécessaire pour qu'un animal meure de faim (un chien privé d'aliment ne vit guère au-delà de dix à douze jours). Le travail que je viens d'avoir l'honneur de présenter à l'Académie pourrait à la rigueur suffire, ce me semble, pour rendre sinon positif, du moins très probable, que l'azote qui se trouve dans l'organisme animal est en grande partie extrait des aliments”*. Magendie fournit en 1817 une preuve décisive en ce sens au cours d'expériences dans lesquelles des chiens recevant des régimes à base exclusive d'oeufs ou de fromage, autrement dit d'aliments azotés, pouvaient survivre indéfiniment malgré une certaine asthénie. La preuve était ainsi faite que l'animal devait recevoir des aliments azotés dans son alimentation et qu'il ne pouvait assimiler l'azote de l'air.

On doit ajouter que Magendie publia en 1817 (en français, ce qui était une innovation pour l'époque) un *“Précis élémentaire de physiologie”* dans lequel il s'intéressa à la façon dont l'aliment est utilisé par les tissus de l'organisme. Il y émettait l'idée d'un renouvellement continu des constituants de l'organisme, de vitesse variable selon les différents tissus. Cette vue pénétrante ne résista pas aux théories émises ultérieurement par divers savants, tels que Liebig, Voit et Folin. Et ce n'est que plus d'un siècle plus tard que cette idée de l'instabilité des composants tissulaires émise par Magendie fut confirmée sans conteste par les études faites par Schoenheimer à l'aide d'isotopes, études publiées en 1942 sous le titre *“L'état dynamique des constituants corporels”*. Bien qu'il ait marqué son époque par ses études fondamentales de nutrition, Magendie n'eût pas de successeurs directs pour poursuivre le travail dont il avait indiqué les grandes orientations. Il faut au contraire souligner qu'il était entièrement dépendant de chimistes tels que Chevreul pour l'analyse de ses échantillons (tableau).

II - Naissance de la chimie des protéines et de leur dégradation dans l'organisme

L'étape suivante correspond à l'identification des protéines comme classe chimique. Ces progrès sont dus tout d'abord à Gérard Mulder, chimiste hollandais, qui concluait, en 1839, que nombre de composés riches en azote contenaient un composé azoté basal. Mulder baptisa protéine (du grec protos : premier) cet élément qui se révélait nécessaire à la vie. Ce noyau commun était lié au phosphore et au soufre en proportions variables pour fournir différents composés tels que la fibrine, l'albumine d'oeuf, le gluten et d'autres composés riches en azote. Cette théorie fut d'abord reprise en 1840 avec enthousiasme par Justus von Liebig, chercheur allemand formé initialement à Paris (1823-24). Liebig avait été recommandé par Humboldt auprès de l'Ecole Parisienne d'études chimiques, puis avait été nommé en 1824 professeur de chimie à Giessen, de nouveau grâce à l'appui de Humboldt et y avait développé une école spécialisée sur la chimie de l'organisme vivant et plus particulièrement sur son métabolisme azoté. Par la suite, en 1847, Liebig souligna que plusieurs chimistes avaient été incapables de répéter certaines des expériences basales de Mulder et que les formules fournies par ce dernier pour la fibrine, l'albumine et autres substances riches en azote, selon lesquelles elles

étaient composées de protéine avec du soufre et du phosphore en relations spécifiques, n'étaient pas en accord avec les analyses les plus récentes de ces corps. Il remettait ainsi en question la théorie de Mulder tout en soulignant toute l'importance de l'analyse chimique dans la compréhension des problèmes physiologiques.

Cependant, malgré l'impulsion fournie par Liebig vers une application rigoureuse de la chimie à la physiologie, sa contribution à la connaissance du métabolisme azoté ne fut pas uniquement positive. Il avait certes souligné, en 1840, comme Magendie l'avait fait vingt-trois ans auparavant, la nécessité de la présence dans l'alimentation de substances azotées "*capables d'être converties en sang*" par opposition aux substances non azotées incapables de subir une telle transformation. Il avait dénommé les premières "*éléments plastiques de la nutrition*" et les autres "*éléments de la respiration*", mais le phénomène de la reconstruction des protéines alimentaires à l'intérieur de l'organisme lui avait complètement échappé. De même, s'il avait bien en 1840 attiré l'attention sur le fait que l'urée était le produit terminal de la dégradation des protéines dans l'organisme, il croyait que la quantité d'urée produite était liée à la "*métamorphose de tissu organisé, fonction elle-même de l'exercice musculaire*". Il croyait ainsi que les protéines constituaient le combustible nécessaire à l'effort musculaire. Cette allusion à quelques aspects négatifs des théories de Liebig ne doit cependant pas faire oublier que, grâce à sa très rigoureuse application des méthodes d'analyse organique à des composés biologiques, il put établir les bases du métabolisme intermédiaire. On doit rappeler à ce sujet qu'en suggérant, en 1847, l'existence de nombreux intermédiaires entre les constituants azotés de l'aliment et l'urée fabriquée par l'organisme, il ouvrit la voie aux travaux de ses successeurs parmi lesquels on peut citer Voit dont il sera question ultérieurement (tableau).

III - Les aspects quantitatifs de l'apport azoté : mise au point de la technique des bilans

L'étape suivante est constituée par la prise en compte des aspects quantitatifs de l'apport azoté grâce aux travaux réalisés par J.B. Boussingault. Celui-ci avait pratiqué comme ingénieur agricole en Afrique du Sud puis était venu s'installer dans une ferme en Alsace. Il écrivait en 1839 :

"J'ai admis que la propriété alimentaire des végétaux réside surtout dans les matières azotées, et que, par conséquent, leur faculté nutritive est proportionnelle à la quantité d'azote qui entre dans leur composition..."

Et c'est dans le but d'estimer l'utilisation des aliments chez les animaux de ferme que J.B. Boussingault mit au point une méthode basée sur la comparaison des entrées (par ingestion) de carbone, hydrogène, oxygène et azote avec leurs sorties par excrétion dans l'urine et les fèces ou dans les sécrétions dans le lait, bilan dont les résultats sont publiés dans un premier mémoire (1839) intitulé "*Analyses comparées des aliments consommés et des produits rendus par une vache laitière ; recherches entreprises dans le but d'examiner si les animaux herbivores empruntent de l'azote à l'atmosphère*".

Dans cette étude et les suivantes, notamment sur le cheval, il n'a pas été possible à Boussingault de rendre compte du devenir d'une faible quantité de l'azote et il en conclut qu'elle était perdue par les poumons, ce qui était une opinion répandue à cette époque en contradiction avec les travaux de Lavoisier. Malgré les démentis apportés

par Liebig, cette idée continua à se faire jour pendant quelques années. Quoiqu'il en soit, les travaux de Boussingault avaient permis, non seulement de jeter les bases d'une méthodologie très largement reprise par la suite, mais de montrer que la faculté nutritive des aliments est proportionnelle à leur teneur en azote, et de classer les aliments les plus courants par rapport à la viande dont il avait remarqué la haute valeur nutritive. Le concept de bilans fut par la suite massivement appliqué jusqu'à la fin du XIXe siècle, en 1897, Atwater et Langworthy pouvaient publier une compilation couvrant les résultats des 3.600 expériences publiées à cette époque et concernant surtout l'azote. Parmi les utilisateurs de cette technique, il faut signaler Carl Voit qui en fit un instrument précis pour l'étude du métabolisme azoté. Voit était un médecin diplômé à Munich qui devint élève en 1854 du cours de chimie dont le professeur était Liebig. Un des instructeurs de chimie était Pettenkoffer, et Voit entreprit avec lui une courte étude sur la production d'urée chez les malades atteints de choléra. Il collabora par la suite durant un an à Göttingen avec Wöhler, le chimiste qui avait réalisé la synthèse chimique de l'urée. Puis, il retourna à Munich pour travailler avec Bischoff. Il réalisa, en 1860, avec Bischoff des expériences de bilan sur le chien à l'aide de quantités variables de protéines, et explora l'effet des glucides et lipides ingérés avec la viande sur l'excrétion d'urée, montrant que ces substances ont un effet d'épargne des protéines.

En 1866 et 1867, Voit précisa chez le chien adulte la notion d'équilibre azoté initialement formulée par Boussingault et grâce à une technique plus précise, montra que l'organisme en équilibre de poids ne perd, ni ne gagne d'azote. Après variation de l'apport protéique en plus ou en moins, le bilan azoté se rééquilibre toujours mais avec un temps de latence notable. Il existe donc plusieurs niveaux d'équilibre azoté correspondant à des taux protéiques différents. Le passage de l'un à l'autre nécessite un certain temps d'adaptation. Si l'animal est habitué à un régime riche, il excrète de l'azote lorsque sa ration est appauvrie ; dans le cas contraire, il en accumule. Voit a pu en déduire qu'il existe un équilibre entre les protéines fixes (ou tissulaires) et les protéines circulantes. La quantité de protéines circulantes dans l'organisme est en relation avec le niveau de protéines dans les régimes ; elles sont facilement catabolisées alors que les protéines tissulaires sont résistantes. Une petite fraction des protéines tissulaires est constamment renouvelée à partir des éléments soustraits aux protéines circulantes.

Cette conception de la division du métabolisme protéique en compartiments a été précisée par la suite par O. Folin (1905) et K. Thomas (1909), qui ont suggéré de décomposer la dépense azotée globale en deux éléments distincts :

- Un catabolisme dit endogène, en principe constant, correspondant à la dépense minimum d'un organisme, déterminée par son poids, sa taille et sa surface.
- Un catabolisme dit "exogène" en principe variable correspondant à la composition de la ration.

Les produits tels que l'urée, variables en quantités, constituent à la fois le déchet du catabolisme de l'azote de l'organisme (métabolisme endogène) et du catabolisme de l'azote ingéré (métabolisme exogène).

Cette conception dualiste du métabolisme protéique fut finalement mise à mal ultérieurement par des travaux réalisés par Schoenheimer (1942) à l'aide d'études mettant en jeu des aminoacides marqués au N_{15} et montrant que les divers organes ne sont pas également efficaces dans la rétention de l'azote ingéré. Ces conclusions de

Schoenheimer étaient ainsi proches des concepts prophétiques mis en avant par Magendie en 1829 concernant l'instabilité des composants tissulaires (tableau).

IV - Les aspects qualitatifs du métabolisme azoté

Au milieu et à la fin du XIXe siècle, les différences dans la valeur biologique des différentes sources protéiques commencèrent à être reconnues. Ainsi, Liebig rapporta en 1840 que les "*animaux nourris exclusivement de gélatine, élément présentant la plus forte teneur en azote dans l'alimentation des carnivores, meurent en présentant des symptômes d'inanition*" ; Bischoff et Voit en 1860 démontrèrent que l'équilibre azoté ne pouvait pas être atteint chez le chien ingérant de la gélatine comme seule source de protéine. La gélatine a cependant constitué jusqu'à la fin du XIXe siècle, le seul exemple d'une protéine aux propriétés nutritives insuffisantes. La relation entre les caractéristiques nutritives des protéines et leur composition chimique fut établie par la suite.

On savait certes depuis 1820 (Braconnot) que des protéines pouvaient donner naissance par hydrolyse acide à des acides aminés mais ce n'est que vers 1900 qu'il a été possible de réaliser l'analyse partielle de différentes protéines isolées et de montrer de très grandes variations dans leur contenu en acides aminés (Kossel et Kutcher, 1900). La mise en relation de la pauvreté en certains acides aminés d'une protéine et son absence de qualités nutritives fut réalisée par Kauffmann (1905) qui a pu se maintenir lui-même en équilibre azoté quand il ajoutait de la tyrosine, de la cystine et du tryptophane à la gélatine qui constituait le seul apport azoté de son régime. Ce type de recherche ouvrit la voie à d'autres expériences réalisées avec des protéines purifiées chez le rat (Willcock et Hopkins, 1905 ; Osborne et Mendel, 1914) puis avec des mélanges d'acides aminés purifiés (Rose, 1938), ce qui aboutit à la classification des acides aminés en essentiels et non essentiels (tableau).

V - L'urée et les micro-organismes du tube digestif

Si l'histoire des connaissances sur l'urée passe par celle des connaissances sur la chimie minérale et organique de l'azote et sur le métabolisme azoté chez l'homme et l'animal, des aspects plus particuliers du métabolisme de l'urée ont été explorés depuis la découverte et la synthèse de ce corps. Ces aspects concernent les étapes ultérieures de sa dégradation et la part prise par les diverses voies qu'elle emprunte lors de son excrétion, la voie rénale bien évidemment, mais également la voie intestinale qui permet soit de l'éliminer, soit de la valoriser lorsqu'elle est apportée par l'aliment, soit de la recycler. Ces connaissances ont pris des orientations très différentes, selon qu'elles s'adressaient à des animaux polygastriques pour lesquels les aspects nutritionnels étaient privilégiés, ou à des monogastriques et l'homme avec des aspects plus médicaux.

Les polygastriques ont la caractéristique d'être des animaux herbivores possédant des systèmes de réservoirs fermentaires (réticulorumen, feuillet) en début de tube digestif, c'est-à-dire en amont des sections du tube digestif fournissant les enzymes de dégradation et présentant les surfaces absorbantes requises. D'autres réservoirs plus ou moins développés existent à la terminaison du tube digestif, mais c'est également le cas des animaux monogastriques et de l'homme. C'est à la fin du XIXe siècle que Hagemann (1891) et Zuntz (1891) soulignèrent que les micro-organismes du rumen jouent un rôle unique dans la nutrition énergétique et azotée des herbivores polygas-

triques. On savait certes depuis longtemps que les substances azotées non protéiques étaient bien valorisées par le ruminant. Ainsi, dans une lettre au professeur Isidore Pierre (de Caen), Raynal (de Paris) signale, en février 1862, que l'arrosage du foin à l'aide d'urine humaine était une pratique commune dans les orphelinats ; à quoi le Pr Pierre, qui était un expert en fertilisants de provenance marine, répondit que l'efficacité de l'urine humaine était équivalente à celle du foin. Cette connaissance empirique fut confirmée par les observations de Weiske et al. (1879) montrant que l'administration d'un acide aminé amidé, l'asparagine, à des moutons permettait d'assurer leur croissance et d'équilibrer leur bilan azoté. Ses conclusions étaient les suivantes : "*L'asparagine, comme la gélatine, est un aliment qui peut économiser les protéines, et ainsi induire une accumulation de protéines avec un régime pauvre en protéines*". Apparemment, Weiske ne faisait pas de distinction entre ruminants et non-ruminants. Hagemann (1891) souligna que la dispersion des résultats d'évaluation de la valeur nutritive des composés azotés non protéiques peut être expliquée par le rôle des micro-organismes chez l'animal herbivore. Zuntz (1891) de son côté souligna le rôle joué par la microflore du rumen dans la digestion de la cellulose, et nota que l'action d'épargne de l'asparagine et d'autres amides est observée seulement chez les ruminants contrairement à ce qui se passe chez les monogastriques comme le lapin ainsi qu'il l'avait montré antérieurement (Zuntz, 1882). Zuntz montrait aussi le rôle positif que pouvaient jouer les micro-organismes et formulait la première explication scientifique à l'utilisation de l'azote non protéique chez le ruminant. En 1900, Kellner rapporta que des moutons retiennent 0,6 g d'azote par jour quand on ajoute à leur alimentation de base, soit des sels d'ammonium, soit de l'asparagine. Entre 1910 et 1924, l'équipe de Morgen en Allemagne réalisa une série d'expériences sur la valeur nutritive de l'urée et montra que 30 à 40 % des protéines du régime du mouton peuvent être remplacées par de l'urée. Voltz, entre 1907 et 1924, montra qu'il est possible de faire croître des moutons à l'aide d'un régime purifié, constitué d'amidon, de paille traitée à la soude, de sels minéraux et d'urée. Voltz fut ainsi un des premiers à vérifier la théorie selon laquelle l'azote non protéique pouvait être utilisé par les micro-organismes dans le rumen pour y former des protéines utilisables par l'animal. Par la suite, et sur une période s'étalant jusqu'au milieu du XXe siècle, furent exécutés de très nombreux travaux qui permirent de conclure à la possibilité de substituer, avec succès, de l'urée et d'autres produits azotés non protéiques à une fraction des protéines alimentaires fournies aux polygastriques et d'en définir les règles d'utilisation. Ces études furent particulièrement facilitées et stimulées - d'une part par la réussite commerciale de la fabrication d'ammoniaque à partir d'azote atmosphérique selon le procédé Haber-Busch, puis par la mise au point ultérieure d'un procédé performant de synthèse de l'urée à partir d'ammoniaque et de gaz carbonique, sous-produit industriel disponible en grandes quantités, - d'autre part, par la rareté des protéines disponibles pour l'alimentation animale au cours des deux guerres mondiales (tableau).

Chez les monogastriques, par contre, du fait de la situation des réservoirs fermentaires en aval des lieux de dégradation enzymatique intestinale, l'urée et les substances azotées sont beaucoup moins bien valorisées et ne peuvent constituer pour ces animaux qu'une source d'acides aminés non essentiels synthétisés dans le foie à partir de l'ammoniaque apparue et absorbée dans le gros intestin sous l'action des micro-organismes (Nencki et al, 1896).

Les travaux sur le recyclage de l'urée exogène et endogène dans le gros intestin des polygastriques ont essentiellement été exécutés depuis la fin de la guerre 1940-1945. Ils ne seront pas détaillés puisqu'ils appartiennent à l'histoire contemporaine et sortent donc de la période historique considérée dans les autres exposés.

TABLEAU

METABOLISME AZOTE ET UREE

1 - Métabolisme azoté

LAVOISIER	(1791)	: Azote libre vs azote organique
MAGENDIE	(1816)	: Relations entre azote de l'organisme et azote ingéré
	(1817)	: Renouvellement tissulaire (conception dynamique du métabolisme)
MULDER	(1839)	: Identification chimique des protéines
BOUSSINGAULT	(1839)	: Relations entre facultés nutritives des aliments et quantité d'azote présente dans les aliments Mise au point de la méthode des bilans
VON LIEBIG	(1840)	: Urée, produit terminal du métabolisme Gélatine, aliment azoté sans valeur Premières notions de métabolisme intermédiaire, mais conception statique du métabolisme
VOIT	(1860)	: Effet d'épargne des protéines par glucides et lipides Niveau d'équilibre azoté variable selon taux protéique Dualité du métabolisme azoté (Folin, 1905 et Thomas, 1909 : catabolisme exogène et catabolisme endogène)
KOSSEL		
ET KUTCHER	(1900)	: Analyse des contenus en aminoacides des protéines
KAUFFMANN	(1905)	: Mise en relation teneur en acides aminés et valeur nutritive
ROSE	(1938)	: Classification des acides aminés en indispensables et non indispensables
SCHOENHEIMER	(1942)	: Etat dynamique des constituants corporels (cf. Magendie, 1817).

2 - L'urée et les micro-organismes du tube digestif chez le polygastrique

I. PIERRE	(1862)	: Valeur nutritive du foin imprégné d'urine chez le polygastrique
WEISKE	(1879)	: Apport asparagine, économiseur de protéines alimentaires
HAGEMANN	(1891)	: Variations de la valeur nutritive due aux micro-organismes
ZUNTZ	(1891)	: Rôle de la flore microbienne du rumen dans la digestion de la cellulose et l'utilisation de l'urée.
NOMBREUX		
TRAVAUX	(1900 à 1940)	: Aboutissement à l'introduction d'urée dans l'alimentation des ruminants comme substitut des protéines.
APRES 1950		: Démonstration du recyclage de l'urée sanguine par la salive et diffusion à travers la paroi digestive pour la synthèse des protéines.

BIBLIOGRAPHIE

- BOUSSINGAULT J.B. - *Ann. Chim. Phys.*, 1839, 71, 113.
- BOUSSINGAULT J.B. - *L'économie rurale considérée dans ses rapports avec la chimie, la physique et la météorologie*, Paris, 1851.
- LAVOISIER A.L. - *Traité élémentaire de chimie, présenté dans un ordre nouveau et d'après les découvertes modernes, sous le privilège de l'Académie des Sciences et de la Société Royale de Médecine*, Paris, MDCCLXXXIX.
- MAGENDIE F. - *Ann. Chim. Phys.*, 1816, 3, 66 et 3, 408.
- MAGENDIE F. - *Précis élémentaire de physiologie*, 1817. Meguinon-Mervais, Paris.
- MULDER G.F. - *Über die Zusammensetzung einigen tierischen Substanzen*, *J. Prakt. Chem.*, 1839, 16, 129.
- VOIT C. - *Z. Biol.*, 1866, 2, 307 ; 1867, 3, 1.

SUMMARY

This historical review article, divided into five chapters, deals with the origin and development of knowledge on nitrogen and urea from the end of the XVIIIth century to the beginning of the XXth century. It describes the discovery of nitrogen (Rutherford, 1772), the demonstration of its free and organic forms (Lavoisier, 1889-90) and the role of nitrogen components in biology and their steady renewal in the organism (Magendie, 1816-17). The next step in this field was the identification of proteins as a chemical class (Mulder, 1839) and the presumption of an intermediate metabolism between dietary nitrogen constituents and urea which is the final nitrogen excretion compound (Liebig, 1847). The quantitative aspects of nitrogen metabolism were thereafter assessed thanks to the well defined balance techniques (Boussingault, 1839). Using these techniques, Voit (1866-67) established the dualistic theory of nitrogen metabolism, characterized as endogenous and exogenous metabolisms by Folin in 1905. The dynamic aspects of this theory already suspected by Magendie, were only considered again in 1942 by Schoenheimer. The qualitative aspects of nitrogen metabolism were then examined and the relationships established between the chemical composition of proteins and their nutritive value (Kauffmann, 1905) and this led to the classification of essential and non essential amino acids (Rose, 1938). The ability of gastrointestinal micro-organisms of using non protein nitrogen sources such as urea (Zuntz, 1891, Hageman, 1891) was analysed with very positive nutritional consequences in polygastric animals in which the fermentative reservoirs are located before the enzymatic and absorptive sections of the small intestine.

