Pages d'histoire

Cent cinquante années d'évolution des recherches sur les glucides en France (1820-1970)*

par Jean-Emile Courtois (Professeur à l'Université René Descartes, Paris)



Introduction

C'est aux alentours de 1820 que la chimie des composés naturels prend son essor. Pour les lipides trois noms vont prédominer dans la suite du XIX^e siècle: Braconnot, Chevreul et Berthelot. Nous retrouverons fréquemment, par la suite, ceux du premier et du troisième. Pour Chevreul, il convient de signaler qu'avant de s'orienter vers son œuvre magistrale sur les lipides, il avait, à ses débuts, montré que la saveur sucrée des urines de diabétiques résultait de la présence de glucose.

Au début du XIX^e siècle, les recherches sur les protéines sont à peine embryonnaires. Il faut remarquer que ces substances fragiles n'ont été purifiées qu'avec un équipement vraiment accessible depuis un demi-siècle.

Par contre, dès 1820, les recherches sur les

glucides vont connaître un essor continu dans le monde. Leur évolution en France ne s'est pas réalisée selon un rythme régulier. Il n'est pas dans nos intentions de dresser un catalogue chronologique des découvertes. Les priorités sont parfois très difficiles à préciser. Des composés, pressentis par certains auteurs, n'ont été obtenus définis que par la suite.

Mais l'on peut d'emblée remarquer, et ce sans surprise, que ce sont des grands noms de la chimie qui décriront avec soin les glucides purifiés. Nous en citerons deux exemples: Pasteur indique avec précision la forme des cristaux du galactose qu'il réussit à isoler; le jeune Berthelot, dans sa thèse de pharmacie, signale de façon définitive les caractères physiques et la forme des cristaux des deux oligosaccharides qu'il a purifiés : le tréhalose et le mélézitose. Il nous a paru préférable de tenter de mettre en évidence les principales orientations. La chimie des glucides se caractérise par l'interprétation de la chimie organique, de la chimie biologique et, surtout pour les polysaccharides, de la chimie physique. C'est pourquoi il paraît impossible de présenter successivement l'évolution des recherches sur les itols, les oses et les osides. Cette classification est excellente pour l'enseignement ; elle ne sera retenue ici qu'épisodiquement. En effet, dès le début l'on a décelé la filiation des oses aux itols linéaires et utilisé des glycosidases comme réactifs spécifiques pour aborder l'étude des structures.

Il nous a semblé que l'évolution des recherches en France pouvait être subdivisée en quatre périodes successives. Les limites correspondent de façon désagréable, mais hélas réelle, aux trois guerres entre la France et ses voisins d'outre-Rhin. Ce sont d'ailleurs des subdivisions retenues par les historiens pour beaucoup d'autres sujets. Nous allons envisager successivement les périodes se terminant en 1870, 1920 et 1945 avant de terminer par l'après 1945.

I. Le demi-siècle des débuts (1820-1870)

Les matières premières seront principalement les végétaux. Deux groupes de chercheurs vont réaliser les principales acquisitions au début : les chargés d'enseignement et les pharmaciens.

* Conférence inaugurale présentée, en octobre 1977, aux Journées organisées par le Groupe français des glucides. A cette époque leurs moyens de travail étaient identiques. Les laboratoires du Muséum, des Universités, aux locaux exigus et souvent ténébreux, ne disposaient que d'un appareillage restreint. Les pharmaciens des hôpitaux, dans plusieurs grandes villes disposaient déjà d'un laboratoire. Mais les pharmaciens d'officine avaient des possibilités matérielles presque équivalentes.

Ils récoltaient eux-mêmes les plantes locales dont ils préparaient les extraits, teintures, alcoolatures, hydrolats.

La découverte des premiers alcaloïdes doués d'activité thérapeutique va provoquer indirectement le démarrage de l'isolement de glucides. En 1820, Pelletier et Caventou venaient d'isoler la quinine. C'est en recherchant des alcaloïdes dans des plantes que l'on séparera d'autres corps ; ce seront les moins fragiles et, pour les glucides, l'on obtiendra principalement des polyols et des hétérosides.

Il faut tout de même ouvrir le catalogue, mais seulement à titre explicatif. En 1829, Leroux, pharmacien à Vitry-le-François isole à partir du saule, le salicoside. Ce β -glucoside de l'alcool salicylique devait devenir, bien longtemps après le substrat permettant les découvertes de la réversibilité d'action des glycosidases et des transosylations.

En 1830, à l'École de Pharmacie de Paris, Robiquet et Boutron-Charlard isolent l'amygdaloside des amandes amères. Ils ouvrent la voie à la découverte sept ans plus tard de la β -glucosidase des amandes, l'émulsine, par Liebig. Les hétérosides générateurs d'acide cyanhydrique, d'aglycones sulfurées, de matières odorantes seront un thème de recherches pour toute une séquence de chercheurs français : Bussy, Guignard, Bourquelot, Hérissey, Bridel, Bertrand, etc...

D'autres hétérosides seront aussi découverts en cherchant à isoler les principes actifs de plantes médicinales. Mais l'on s'intéressera plus à la participation thérapeutique de l'aglycone qu'à la structure du saccharide lié. Aussi, il est nécessaire de revenir aux itols, oses et holosides pour éviter une trop grande dispersion. Considérons-les donc dans le demi-siècle des débuts

Polyols acycliques et cycliques

Il nous semble certain que c'est en France que l'on a réussi à isoler le plus grand nombre et la plus grande variété de polyols linéaires ou cycliques d'origine végétale. Citons en premier lieu ceux décrits pour la première fois et que nous avons rassemblés dans le tableau I.

En outre, certains de ces corps et d'autres polyols, découverts en dehors de notre pays, ont été isolés en France à partir de végétaux les plus variés. Ce sera le seul domaine des glucides où les recherches s'y poursuivront par la suite d'une façon continue. Il y aura deux directions principales s'interpénétrant : la première étant l'extraction et la purification ; la seconde relevant de la chimie organique, avec parfois la synthèse plus ou moins directe de ces corps.

La liste des chercheurs ayant obtenu de beaux résultats dans les deux voies est fort longue et comprend toute une gamme de noms dont certains sont restés célèbres.

Tableau I.

Principaux polyols, oses et holosides isolés avant 1920 dans des laboratoires français.

Polyols

a) Alditols			
Mannitol	J.L. Proust	1806	Manne du Frène
Galactitol	A. Laurent	1850	Manne de Madagascar
(Dulcite) Glucitol (Sorbitol)	J. Boussingault	1872	Sorbier
Volémitol	E. Bourquelot	1895	Lactarius volemus
Perséitol	L. Maquenne	1898	Avocatier
b) Cyclitols Quercitol Pinitol Dambonitol Bornésitol Québrachitol	A. Dessaignes	1851	Glands du chêne
	M. Berthelot	1856	Pin de Californie
	A. Girard	1868	Liane N'Dambo
	A. Girard	1871	Caoutchouc de Bornéo
	C. Tanret	1889	Écorce de Quebracho

Oses

Sorbose	J. Pelouze	1852	Jus de Sorbes Sucre de lait Oxydation enzymatique
Galactose	L. Pasteur	1856	
L. Erythrulose	G. Bertrand	1900	
L. Galactoheptulose (Perséulose)	G. Bertrand	1908	de l'érythritol Oxydation enzymatique du perséitol

Disaccharides et oligosaccharides non réducteurs

Raffinose (mélitose)	M. Berthelot	1856	Manne d'Eucalyptus
Tréhalose Mélézitose Verbascose	M. Berthelot M. Berthelot E. Bourquelot et M. Bridel	1857 1858 1910	Coque de Tréhala Manne de Mélèze Racines de Verbascum

Disaccharides et oligosaccharides réducteurs après action de glycosidases

			l'hydrolyse partielle
Maltose	A.P. Dubrunfaut	1847	Amidon et Malt
Mélibiose	M. Berthelot	1889	Raffinose
Gentiobiose	E. Bourquelot et H. Hérissey	1901	Gentianose
Manninotriose	C. Tanret	1902	Stachyose
Vicianose	G. Bertrand et G. Weisweiller	1910	Hétéroside de Vesce
Primevérose	A. Goris et M. Mascré	1913	Hétéroside de Primevère

Polysaccharides fondamentaux

Pectines Cellulose	H. Braconnot A. Payen	1824 1839	Plantes variées Coton, moëlle de sureau, bois divers, etc.
Glycogène	Cl. Bernard	1859	Foie de Mammifères

Nous nous bornerons à signaler les données qui vont assurer la jonction entre les polyols linéaires et les oses. En 1852, Pelouze isole un cétohexose, le 4-sorbose du jus de sorbier. La découverte fut discutée ; Boussingault voulant répéter l'opération obtient l'itol correspondant qu'il dénomme sorbitol. Ce nom commun reste encore bien souvent préféré à celui de la nomenclature officielle qui est

D-glucitol. Il faudra attendre 1898 pour que Gabriel Bertrand apporte la solution ; il démontre qu'une bactérie a déshydrogéné le carbone 5 du D-glucitol pour conduire au L-sorbose.

Draduit soumis à

C'est autour de 1850 que Berthelot va établir que le glycérol et les hexitols acycliques possèdent des fonctions alcooliques contiguës, il montrera que les hexitols correspondent au n-hexanne.

Oses

La relation oses-itols va alors être établie par Berthelot. D'une part, par la réduction du glucose en glucitol. D'autre part, par l'oxydation des oses et itols en les mêmes diacides-alcools. Parmi ces acides aldariques l'acide galactarique, dénommé alors mucique, avait déjà une histoire ancienne. En 1809, Laugier avait démontré pour la première fois qu'un produit d'origine animale et un autre d'origine végétale pouvaient conduire par oxydation nitrique au même acide mucique : «l'acide muqueux de la gomme est entièrement semblable à celui du sucre de lait».

De son côté, J.B. Dumas signale en 1842 que, dans le glucose, il y a équivalence entre le carbone et l'eau. Mais Berthelot va fournir des données fondamentales. En 1860, il prépare le dérivé hexaacétylé du glucose et démontre que c'est un corps à plusieurs fonctions alcooliques. En 1862, il précise que c'est un corps possédant cinq de ces fonctions et terminé par un groupement aldéhydique. Malheureusement, déjà empêtré par son obstination en faveur des équivalents, Berthelot ne proposera pas la formule linéaire définitive. C'est pourquoi les ouvrages étrangers vont l'attribuer à Fittig et Baeyer de 1868 à 1870

Ces travaux avaient été réalisés principalement avec le glucose. D'autres oses étaient venus le rejoindre. Rappelons le cas du sorbose, cétose d'intérêt biologique restreint, car il n'a pratiquement jamais été décelé à l'état de glycoside dans les composés naturels. De nombreux chercheurs avaient isolé du fructose plus ou moins pur, à partir de multiples plantes. Ceci n'a rien de surprenant car le fructose libre y est largement distribué mais le plus souvent en quantités modestes. Il a dû bien souvent être complémenté par le fructose provenant du saccharose par hydrolyse enzymatique lors de la conservation du végétal.

C'est en 1856 que se place l'isolement du galactose, l'ose qui se classe aussitôt après le glucose par sa variété de répartition dans les glycosides. Les recherches des dix dernières années sur les glycoconjugués sont en passe de voir le galactose prendre le premier rang.

Le 4 février 1856, Dubrunfaut présente à l'Académie des Sciences une note sur le sucre de lait. Il indique que l'hydrolyse par l'acide sulfurique le scinde en un corps fermentescible par la levure et un second sucre dextrogyre, oxydable par l'acide nitrique en acide mucique. Louis Pasteur venait d'isoler cet ose et le signale immédiatement sous forme d'une lettre à Biot présentée à la séance de l'Académie des Sciences le 11 février. Pasteur proposait de dénommer lactose ce nouveau corps ; ce ne sera qu'en 1875 que Fudakowski lui substituera la désignation de galactose qui lui est demeurée.

Dans son mémoire, à notre avis, l'un des

meilleurs de Pasteur, mais l'embarras du choix dans un si magnifique ensemble est fort délicat, le galactose est décrit avec une précision admirable : forme des cristaux, pouvoir rotatoire, absence de fermentation par la levure utilisée.

Oligosaccharides

Quelques découvertes majeures doivent être signalées préférentiellement. En 1847, Dubrunfaut montre que le sucre de malt n'est pas constitué uniquement de glucose comme on l'admettait jusque-là. Il réussit à faire cristalliser un corps : le maltose. Il différencie ce disaccharide réducteur du glucose par son pouvoir rotatoire. Le polarimètre devait demeurer jusqu'à ces dernières années l'instrument constamment utilisé de façon préférentielle dans la chimie des glucides.

Au début de sa carrière, Berthelot s'était préoccupé de l'isolement de composés naturels, et ce furent des belles réussites. En 1856, âgé de 29 ans, il sépare de la manne d'Eucalyptus d'Australie un saccharide non réducteur, le dénomme mélitose pour lequel la dénomination raffinose l'emportera par la suite pour ce trisaccharide, le plus répandu dans les végétaux. L'hydrolyse acide partielle lui fournit l'eucalyne, le futur mélibiose.

En 1857 et 1858, il isole le tréhalose et le mélézitose. Il était persuadé, et cette opinion prévalut pendant près d'un siècle, avoir obtenu deux analogues non réducteurs du saccharose et d'origine végétale.

Le tréhalose avait été extrait des coques de Tréhala, habitacle d'un Coléoptère se développant sur un chardon dans les zones semi-désertiques du nord de l'Iran. Le tréhalose a été décelé dans tous les insectes où il a été recherché; c'est leur réserve glucidique aisément métabolisable et il est des plus vraisemblables que le disaccharide des coques de tréhala provient de l'insecte.

Le mélézitose est le constituant dominant des miellées recouvrant certaines feuilles dont le Tilleul et le Mélèze ; il résulte d'une transglucosylation par une enzyme des moucherons piquant les feuilles. Une molécule de saccharose intervient comme donateur de glucopyranosyl transféré par l'enzyme sur une seconde molécule de saccharose acceptrice.

Polysaccharides

Les recherches sont peut-être peu nombreuses mais fondamentales par leurs conséquences.

La découverte des pectines doit être attribuée à Braconnot. Ce pharmacien, qui dirigea le Jardin botanique de Nancy, a laissé une œuvre considérable. Il a isolé ou envisagé l'existence de nombreux composés naturels relevant des glucides et des lipides. En 1810, il avait séparé un «sucre de champignon» qui était presque certainement du tréhalose impur, comme nous avons tenté de le démontrer avec F. Percheron *. En 1824, Braconnot expose ses recherches «sur un nouvel acide universellement répandu dans tous les végétaux», il proposa le nom de pectique, du grec correspondant à coagulum, désignation qui est universellement admise.

Mais l'œuvre la plus dominante, la plus complète, est due à Anselme Payen.



Anselme Payen

A partir de 1830, il étudie l'amidon, montre que le même composé se trouve dans des amyloplastes dont l'aspect microscopique est caractéristique d'un végétal. En 1833, avec Persoz, il isole la première préparation enzymatique : la diastase de l'Orge germée. La Société de Chimie Biologique organisa un congrès pour commémorer le centenaire de la découverte des enzymes. Lors de la conférence inaugurale Paul Fleury démontra que ce sont Payen et Persoz qui, les premiers, ont fixé les caractéristiques fondamentales d'une enzyme. Obtention d'une substance dispersable dans l'eau, purification en l'insolubilisant par l'alcool, inactivation par chauffage et surtout disproportion entre la quantité d'enzyme introduite et celle de substrat transformé «une partie en poids suffit pour rendre soluble dans l'eau chaude la substance intérieure de 2000 parties de fécule sèche et pour opérer ensuite la conversion de la dextrine en sucre».

Payen et Persoz dénommèrent diastase, leur préparation. Du grec «diastasis» correspondant à séparation. En 1877,

* Courtois (J.E.) et Percheron (F.). Le rôle des pharmaciens dans la découverte du tréhalose et de la tréhalase, La pharmacie hospitalière française 1970, 14, p 163-172. Duclaux proposa de l'étendre aux catalyseurs similaires. Le terme diastase céda lentement, surtout en France, devant enzyme et ses dérivés. Il n'en est pas moins demeuré que la désinence ase, créée par Payen et Persoz, a une audience universelle. Près de trois mille protéines enzymatiques ont aujourd'hui une dénomination se terminant par «ase».

Payen est aussi un initiateur dans un domaine où les français manifesteront par la suite un rôle prépondérant, c'est l'utilisation des enzymes comme réactifs spécifiques. Lorsque Payen séparera des polysaccharides insolubles dans l'eau, et possédant les mêmes proportions de carbone, hydrogène et oxygène que l'amidon, il montrera que ces substances, isomériques de l'amidon selon son expression, s'en différencient par leur inaptitude à être attaquées par sa diastase.

Parmi les polysaccharides que Payen a étudiés, il faut situer en tout premier lieu la cellulose.

Le 17 décembre 1838, dans un extrait lu à l'Académie des Sciences, Payen relate l'obtention d'une substance renfermant en moyenne 44 % de carbone dans les ovules non fécondés de diverses plantes, la moëlle de sureau et le coton. C'est la découverte de la cellulose qui lui est attribuée sans discussion par tous les ouvrages

Paven démontre sans ambiguité que dans divers bois la cellulose est associée à des matières incrustantes. Il nous paraît intéressant de faire une incidente qui nous a posé une énigme digne d'un roman policier. Qui a créé le terme cellulose ? Payen ne l'utilise pas dans son texte de décembre. Dumas est le rapporteur d'une Commission où il est associé à Brongniart et Pelouze pour examiner un mémoire de Payen relatif à la composition de la matière ligneuse.

Le rapport est lu à la séance de l'Académie du lundi 14 janvier 1839. On y trouve : «En effet il y a dans le bois, le tissu primitif que nous appellerons cellulose et de plus une matière qui en remplit les cellules et qui est constituée de la matière ligneuse véritable».

A la fin du rapport, Dumas recommande la publication du mémoire de Payen dans le «Recueil des Travaux des Savants Étrangers». Cette publication sera notablement différée et s'intégrera dans un vaste ensemble en 1846. Payen était Membre de l'Institut depuis 4 ans ; le terme cellulose figure en capitales au haut des pages. Si l'on se reporte aux Annales des Sciences Naturelles de 1839, l'on retrouve le texte de Payen de décembre 1838 sans le mot cellulose. Dans les pages suivantes est imprimé un rapport signé du seul Dumas et daté du 2 janvier 1839 avec «que nous appellerons cellulose». Payen avait adopté sans réserve cette dénomination. Le 4 février 1839, les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences publient un extrait

d'une lettre de Payen où l'on trouve «la formule rationnelle de la cellulose» cette fois en même corps de lettres que le reste du texte.

Nous sommes incités à considérer que début 1839, J.B. Dumas a créé la dénomination cellulose. Toutefois il était en liaison constante avec Payen, ils ont répété en commun des expériences. Ont-ils élaboré ensemble le nouveau nom?

Si nous avons insisté sur ce problème, c'est que cellulose, créée par Dumas seul ou associé à Payen, allait recevoir une audience extraordinaire en chimie théorique comme en chimie industrielle. Il est adopté intact par les anglo-saxons, intact aussi dans la plupart des textes en langue allemande, bien que certains le devient en Zellulose.

On peut considérer aujourd'hui que, dans ces isomères de l'amidon décelés par Payen figurent d'autres polysaccharides que la cellulose. Il y avait des hémicelluloses dans certaines des matières premières. Dans le fruit d'un palmier, le Corozo, étudié par Payen, ce sont des mannanes. Il faudra attendre la fin du siècle pour que le mannose vienne prendre place en dernier lieu parmi les aldohexoses naturels les plus répandus.

Par contre, parmi ces polysaccharides isomères de l'amidon, Payen a fort bien différencié l'inuline : solubilité dans l'eau chaude, libération de sucres réducteurs plus rapide que pour l'amidon lors de l'hydrolyse en milieu acide. Les chercheurs français dans le domaine des glucides ont toujours manifesté des excellentes qualités d'analystes. A cette époque, plusieurs avaient insisté sur le fait que le saccharose était plus aisément clivé par les acides que d'autres saccharides.

Mais l'on était bien éloigné de l'époque où l'on saurait que les liaisons β-fructofaranosidiques du saccharose et de l'inuline sont plus acido-labiles que les liaisons pyranosidiques. L'inuline, découverte par Rose en 1804, avait précédemment intéressé plusieurs chercheurs français. Pelletier et Caventou en avaient décelé dans les racines de Colchique et Pyrèthre. Payen avait montré son abondance dans deux tubercules de Composées : Dahlia et Topinambour. De plus, il observa qu'elle ne coexistait pas avec l'amidon et pouvait s'y substituer comme glucide de réserve.

Nous allons enfin arriver aux polysaccharides animaux. Un nom prédomine Claude Bernard. Il fut le premier physiologiste qui démontra combien pouvait être fructueuse une collaboration avec les chimistes. Conseillé par son ami Pelouze, il eut comme collaborateur un excellent ana-Ivste : Barreswil, Ce dernier, amené à doser le glucose améliora la formule du réactif cupro-alcalin en y incorporant le tartrate qui complexait le cuivre. La formule qu'il proposa en 1844 fut reprise en 1848 par un chimiste de l'École de Liebig : Von Fehling. E. Cattelain tenta infructueusement en 1935 de réhabiliter le réactif de Barreswil ; mais c'est le nom de liqueur de Fehling, trop ancré dans les habitudes, qui persistera.

Il est superflu de relater les recherches si classiques de Bernard et Barreswil qui prouvèrent que le foie pouvait fixer puis restituer le glucose. Ainsi, tout comme les végétaux, les animaux étaient capables de synthétiser et dégrader une glucosane. En 1857, ils isolent le glycogène, terme qu'ils préfèrent à celui de fécule animale utilisé dans leurs travaux préliminaires. Ils démontrent en même temps la parenté entre l'amidon et le glycogène. Glycogène devait avoir la même audience universelle que Cellulose.

Pour en terminer avec cette période, nous indiquerons qu'après la découverte de la diastase, d'autres glycosidases avaient été découvertes en France : Bussy et la myrosine; Mialhe prouve que l'amylase salivaire est insolubilisée par l'alcool et n'est pas détruite après avoir fonctionné. Car en 1856, de nombreux savants estimaient que les enzymes des animaux s'inactivaient brutalement dès qu'ils avaient réagi. Berthelot en 1860, au moment où il jetait les bases de la synthèse organique, ne négligeait pas les enzymes. Il obtint une préparation enzymatique de levure apte à hydrolyser le saccharose : l'inver-

Le temps était venu d'utiliser les enzymes comme réactifs sélectifs. Ce sera la principale caractéristique des travaux les plus marquants qui seront réalisés dans la seconde période de notre classification arbitraire.

* Le nom d'Anselme Payen jouit peut-être d'un plus grand prestige à l'étranger qu'en France. Le prix annuel de la Division cellulose de l'American Chemical Society porte son nom. Le lauréat reçoit en sus d'un confortable chèque en dollars une médaille avec l'effigie de Payen. La Société de Chimie Biologique apporta par notre intermédiaire, une contribution documentaire et financière à l'élaboration de la médaille. Anselme Payen (1795-1871) né et mort à Paris, avait son nom affecté à une courte rue de Javel reliant l'avenue Émile Zola à la Seine. Elle fut rasée pour créer un parking des grands immeubles du front de Seine. Le Comité National de Biochimie, informé par son Secrétaire J.E. Courtois, lui donna mission d'intervenir. L'appui immédiat de plusieurs conseillers municipaux dont le Professeur P. Lépine a permis de restituer à une rue de Paris le nom d'un de ses plus illustres enfants. C'est dans le XVème que la rue des Volontaires prolongée en reconstruction est devenue maintenant la rue Anselme Paven.

II: Le demi-siècle où l'enzymologie prend son essor (1870-1920)

La défaite de 1870 va provoquer une véritable rupture entre les intellectuels de France et d'outre-Rhin. Jusque-là les rapports avaient été en général cordiaux entre chimistes des deux pays. Plusieurs français avaient publié leurs travaux dans les périodiques germaniques.

Un exemple nous paraît fort démonstratif. Pelouze était allé travailler dans le laboratoire de Liebig à Giessen. Ils réunirent leurs résultats dans deux articles contenant les mêmes données. Celui en français intitulé «Notices diverses» parut dans les Annales de Chimie et Physique avec le nom de Liebig en premier, «Vermuschte Notizen» étant publié dans les Annales der Pharmazie avec le nom de Pelouze précédant Liebig.

A une époque où les relations épistolaires entre savants étaient d'un style infiniment plus solennel qu'aujourd'hui, Liebig écrivait en français à Pelouze en le tutoyant. Après 1871, beaucoup de savants français adoptèrent une attitude germanophobe. Pasteur, qui dans sa quête de cristaux d'acide tartrique avait été fort bien accueilli en Allemagne, entame avec Liebig une âpre controverse assez malgracieuse. Les chimistes français demeureront à l'écart des magnifiques travaux d'Emil Fischer sur les sucres. Les deux premiers organiciens français de grand avenir qui, au début de ce siècle, travaillèrent dans le laboratoire de Fischer sont Ernest Fourneau et son beau-frère Marc Tiffeneau. Mais leur sujet aura une orientation différente de celle des glucides : ils réaliseront en effet les premières synthèses de peptides.

Les acquisitions de Fischer influeront sur les recherches en France principalement par les possibilités analytiques en dérivant. La phénylhydrazine connut en particulier une vogue méritée : dosage gravimétrique du mannose sous forme de sa phénylhydrazone, identification des saccharides réducteurs par leurs phénylosazones. Les organiciens français manifestent alors peu d'intérêt pour la poursuite des recherches sur les oses si bien entamées par Berthelot, Ce dernier, ainsi que Béhal. Moureu et leurs élèves s'orientent vers la synthèse de corps nouveaux et les réussites leur feront un peu négliger les composés naturels.

Et cependant, l'attrait pour les polyols va persister : isolement de cyclitols végétaux, obtention de cyclitols nouveaux par déméthylation de composés naturels. La nature cyclique du quercitol est confirmée par sa réduction en benzène à l'aide de l'acide iodhydrique et son oxydation en benzoquinone par MnO₂ en milieu sulfurique. La liste des plantes dont l'on isolera des polyols linéaires ou cycliques s'étoffe notablement.

Parmi ces chercheurs figurent G. Bouchardat, L. Prunier, C. Vincent et Delachenal,

J. Personne, Bouveault, J. Meunier, A. Girard, G. Meillière, C. Tanret, M. Frèrejacques, L. Vignon.

L. Maquenne doit y être associé, à la fois par ses acquisitions, et aussi par le fait qu'il va publier en 1900 le premier ouvrage français sur les glucides. Traité fondamental intitulé «Les sucres et leurs principaux dérivés». Pour tous ces travaux sur les polyols, il est largement fait appel aux déterminations polarimétriques ; la for-mation de complexes avec les borates, molybdates exaltant le pouvoir rotatoire. C'est précisément le polarimètre qui va permettre la plus belle découverte réalisée en France avec les oses rendant cette période. En 1896, Charles Tanret sépare les formes α et β du glucose. L'on pouvait enfin interpréter cette mutarotation des oses qui intriquait depuis un demi-siècle aussi bien les chimistes que les physiciens.

Les organiciens avaient délaissé les saccharides; ce sont des chercheurs ayant une double formation de chimiste analyste et de botaniste qui vont apporter les plus importantes acquisitions réalisées en France dans le domaine des glucides. Pour ce faire, ils ont recours à l'action sélective des glycosidases.

En premier lieu, ils allongent la liste de ces enzymes ; Bourquelot découvre la tréhalase, montre l'existence d'au moins deux types d'amylases qui seront dénommées ultérieurement α et β . Avec H. Hérissey, il dénomme seminase l'association d' α -galactosidase et β -mannanase qui dans les graines germées de Légumineuses dépolymérise les galactomannanes.

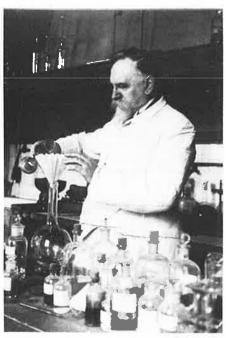
La β-fructofuranosidase de levure permet à Bourquelot de déceler à l'aide du polarimètre la présence de saccharose dans tous les végétaux chlorophylliens étudiés. Les modifications du pouvoir rotatoire, vers la droite cette fois, en présence d'émulsine vont permettre de déceler des β-glucosides qui seront isolés par la suite.

L'hydrolyse enzymatique partielle est à l'origine de la découverte de nouveaux disaccharides réducteurs. Le trisaccharide gentianose est hydrolysé par le fructosidase en fructose et gentiobiose (β-glucosido-(1→6)glucose), qui est isolé par Bourquelot et Hérissey. Tanret scinde de façon parallèle le stachyose en fructose et manninotriose, corps nouveau identifié à un galactosyl-galactosyl-glucose. De son côté, G. Bertrand isole un hétéroside cyanogénétique de certaines variétés de Vesce. L'hydrolyse partielle lui donne un disaccharide nouveau, le vicianose, arabinoside du glucose. A. Goris et M. Mascré obtiennent à partir d'un hétéroside de la Primevère un nouveau disaccharide : le primevérose, qui est cette fois un xyloside du glucose.

La cinétique enzymatique éveillera parallèlement un intérêt peut-être trop limité.



Émile Bouquelot



Gabriel Bertrand

Dans le laboratoire de Dastre, le Suisse Victor Henri étudie l'hydrolyse du saccharose par la fructosidase. En 1903, il soutient en Sorbonne une thèse de doctorat es sciences où l'on trouve page 87 que ses recherches «le conduisent donc à supposer que les combinaisons intermédiaires entre le ferment et le saccharose, ainsi que entre le ferment et le sucre interverti sont incomplètes et donnent lieu à des états d'équilibre». V. Henri ouvrait ainsi la voie à Michaelis et Menten qui, en 1913, calculeront la constante de dissociation de la combinaison enzyme-substrat. Un ensemble original et cohérent est la décou-

verte de la réversibilité d'action des glycosidases. Cet ensemble est réalisé par Émile Bourquelot, H. Hérissey et Marc Bridel. En 1911, le β-éthylglucoside est obtenu en faisant réagir la β-glucosidase de l'émulsine sur une solution de glucose dans l'éthanol dilué. Le β-glucoside formé est isolé et identifié.

Ils exploitent avec enthousiasme cette découverte et obtiennent, selon la spécificité de l'enzyme, les glycosides α ou β d'alcools. Ils démontrent ainsi que l' α -glucosidase conduit aux α -glucosides et la β -glucosidase aux β -glucosides. Des résultats parallèles sont obtenus avec les galactosidases. Ils obtiennent aussi des disaccharides en faisant réagir l'enzyme sur

une solution concentrée de l'ose. Ils isolent le cellobiose et le gentiobiose formés par action de la β -glucosidase sur une solution concentrée de glucose.

Les belles acquisitions avec les glycosidases dominent certes mais il y eut aussi des travaux qui firent avancer les connaissances sur les polysaccharides. Tanret constate que l'inuline contient une faible proportion de glucose; ce n'est que cinquante ans plus tard que Dedonder montrera qu'une chaîne d'unités fructose s'y greffe sur un saccharose initiateur. Gabriel Bertrand étudie les pectines, Bourquelot et Hérissey mettent en évidence les galactomannanes dans les graines de Légumineuses. En 1906,

Maquenne et Roux, confirment l'hétérogénéité de l'amidon: ils différencient l'amylose de l'amylopectine, désignations qui devaient être conservées.

Enfin, au cours de cette période, il y eut de considérables progrès en chimie analytique : réactions furfuroliques d'identification en particulier. Mais l'on doit citer en tout premier lieu l'élégance avec laquelle Gabriel Bertrand sut manier le réactif cupro-alcalin. En 1906, il met au point une méthode devenue très rapidement classique. Cette méthode a rendu d'inestimables services jusqu'à l'apparition il y a quinze ans des microméthodes basées sur l'emploi des enzymes.

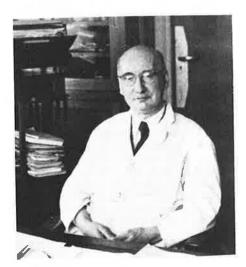
IH. La période 1920-1945

Divers auteurs ont déjà présenté l'évolution d'autres disciplines scientifiques en France. Ils indiquent tous que la mort sur les champs de bataille de tant d'hommes, jeunes ou dans la force de l'âge, n'a pas permis à la sciences française de réaliser, aussitôt après 1920, cet épanouissement que promettait une constante progression depuis un siècle. Ceci se manifeste également avec les glucides. Il convient d'ajouter que les thèmes de recherche vont provoquer une plus grande spécialisation. Les synthèses organiques attireront plus de chercheurs que l'étude de la structure des composés naturels. Les biochimistes seront le plus souvent orientés vers l'étude des protéines, des vitamines, du métabolisme intermédiaire. Il est indiscutable que l'étude des glucides attirera fort peu les nouveaux chercheurs. Et cependant, à cette même époque, ils constituera de magnifiques équipes en Grande-Bretagne, aux États-Unis, en Scandinavie et au Japon également. Dans notre premier chapitre sur la période 1820-1870, nous avions signalé presque tous les noms des chimistes célèbres s'intéressant aux composés organiques. Leur pourcentage va se restreindre notablement dans la période désignée habituellement par l'entre-deux-guerres. Et cependant, l'attirance pour les polyols acycliques va se maintenir. R. Lespieau et J. Wiemann d'une part, M. Delépine et A. Horeau d'autre part, réaliseront d'élégantes synthèses de certains de ces dérivés. Darmois, Travers étudient leurs complexes. A Nancy, dans le laboratoire de Travers, Malaprade réalisera une découverte majeure par ses applications ultérieures à la chimie des saccharides.

En cherchant à complexer l'acide periodique au mannitol, Malaprade constate que cet oxydant avait scindé l'hexitol en formaldéhyde et acide formique. A partir de 1930, Paul Fleury reprit ce sujet après avoir mis au point les techniques analytiques adéquates. Il démontre que l'acide periodique provoque la rupture entre deux atomes de carbone supportant un hydroxyle. Il étend tout aussitôt la réaction aux oses et constate que le glucose est scindé en une molécule de formaldéhyde et cinq d'acide formique. En 1934,

avec H. Hérissey et Madame Raoul-Joly, il observe qu'avec divers glycosides d'alcools l'oxydation se limite aux fonctions alcooliques contiguës des pyranosides.

Aux États-Unis, Hudson était demeuré très réticent devant les théories d'Haworth ayant interprété les résultats de ses méthylations en faveur des structures pyraniques ou furaniques des glycosides. Nous avons appris, par ses collaborateurs, que c'est l'action de l'acide périodique qui convertit Hudson, ce grand spécialiste de la chimie des glucides, à ces structures cycliques. Notre Maître P. Fleury et ses collaborateurs allaient montrer toute l'importance de l'emploi de l'acide periodique comme réactif spécifique aisément maniable pour l'étude de la structure des oligoou poly-saccharides.



Paul Fleury

A l'heure actuelle, les deux méthodes chimiques les plus classiques pour l'étude de ces structures sont l'oxydation periodique et la perméthylation suivie d'hydrolyse. Les Britanniques utilisaient largement la perméthylation.

Ceci n'eut pas d'influence immédiate de l'autre côté de la Manche. En octobre 1931, deux mois avant sa mort prématurée, Marc Bridel avait présenté au Congrès de la Société de Chimie Biologique à Stras-

bourg une conférence approfondie sur la structure des saccharides. L'essentiel était l'apport par Haworth et ses dérivés O-méthylés. Cette conférence était accompagnée de 243 références: quelques-unes citaient des auteurs français ayant fourni des indications relatives aux déviations polarimétriques ou à l'action des glycosidases. Nous n'avons pu trouver aucun nom de français ayant eu recours à la perméthylation. Ainsi, les chimistes organiciens de l'hexagone ignoraient de plus en plus les oses et osides.

Des résultats importants sont cependant obtenus mais en suivant les voies tracées avant 1914, celles-ci étaient prometteuses et le furent.

Les points les plus saillants sont la découverte d'un vicianoside de l'eugénol dans la Benoite (Hérissey et Cheymol), de primevérosides du salicylate de méthyle dans diverses plantes (Bridel). C. Charaux, mort en 1939, fut l'un des derniers pharmaciens d'officine à se livrer à la chimie extractive à partir de plantes locales. Dans sa pharmacie du village de Jouet sur l'Aubois dans le Cher, il isole de nombreux hétérosides qu'il étudie ensuite avec Bridel. Plusieurs de ces corps renfermant du rhamnose. A Alger, Wuschendorf purifie l'atractyloside qui, plus tard, avec les époux Vignais, se révélera être un inhibiteur fort précieux dans l'étude des phosphorylations oxydatives.

Pour les polysaccharides, l'Abbé Henri Colin obtient à partir de plantes variées, dont les Graminées, toute une série de nouvelles fructosanes. Georges Champetier réalise d'importantes recherches physicochimiques sur la cellulose qui le conduiront à devenir un des spécialistes incontestés dans le domaine des hauts polymères. A partir de 1930, Jacques Rabaté se révèle comme le digne continuateur de son Maître Bridel. En 1935, âgé de 28 ans, il découvre l'action transosylante de la β-glucosidase. La poudre fermentaire de Salix purpurea, réagissant sur le salicoside, transfère le glucose sur des accepteurs : formation de β-méthylglucoside avec le méthanol, glissement de la fonction phénol à la fonction alcool de l'alcool salicylique conduisant du salicoside au salicylglucoside. Il commence à généraliser ces transosylations à d'autres glycosidases lorsque la guerre interrompt son activité si prometteuse *.

Nous signalerons enfin que pendant la

période débutant en 1920, la biochimie analytique connut en France de très belles réussites. D'excellentes techniques furent mises au point afin de permettre le dosage du glucose en chimie clinique sur de faibles quantités de prélèvement. Fontès et

Thivolle, Mestrezat, Bougault, Baudoin, Fleury et Marque entre autres ont associé leurs noms à des protocoles opératoires qui furent régulièrement utilisés jusqu'à ces dernières années.

IV. La période du renouveau 1945-1970

Avant 1900, les principales acquisitions sur les glucides provenaient d'une façon prépondérante de laboratoires localisés en Allemagne et en France. Dès le début du XXe siècle, commencent de se constituer en Grande-Bretagne des équipes de Carbohydrate chemists, selon la désignation devenue usuelle aujourd'hui. Leurs continuateurs occupent actuellement une position assez primordiale, en Europe ; à la fois par le nombre des chercheurs et la qualité des travaux. Après 1920, la chimie des glucides cesse d'être presque exclusivement européenne. L'Amérique du Nord et le Japon y participent d'une façon de plus en plus massive.

La moindre attirance pour les glucides en France, de 1920 à 1955, résulte peut-être d'une certaine tendance à travailler en vase clos, à ne pas développer les contacts avec un extérieur qui devenait planétaire. Et la querre de 1939-1945 fut hélas aussi planétaire. Tout va beaucoup changer après 1945, c'est ce qui nous a conduit à proposer un titre, peut-être un peu présomptueux, à cet ultime chapitre. Dans cet après -1945, la recherche scientifique ne sera plus limitée aux laboratoires universitaires ou industriels. La création du CNRS, de l'INH précurseur de l'INSERM, réalisent la constitution de nouvelles équipes de recherches et le renforcement de celles des Universités. Les bourses pour des stages à l'étranger, si parcimonieusement distribuées avant 1939, deviennent des

* Affecté au Laboratoire d'Armée de Rethel avec J. Rabaté pendant l'hiver 1939-1940, l'auteur de cette revue avait pu apprécier les remarquables qualités scientifiques et l'attachante valeur humaine de son grand ami. Le 18 juin 1940, lorsque Rabaté entendit le soir dans un village du Morbihan l'appel du Général de Gaulle il se leva immédiatement de table et s'embarqua pour l'Angleterre. Il trouva la mort dans les rangs des Forces Françaises libres en juillet 1941.

objectifs réalisables pour de jeunes chercheurs désireux de se perfectionner.

D'autre part, depuis 1946, les congrès internationaux attirent un nombre croissant de participants, permettant des contacts fructueux. Leur gigantisme, parfois un peu inquiétant, est tout de même pallié par la création de multiples sous-sections. Il y a toutefois plus à attendre de symposiums n'ayant pas une trop rigoureuse spécialisation.

En 1960, le CNRS organise à Gif-sur-Yvette un symposium international sur les glucides, il rassemble organiciens et biochimistes. Le succès de cette réunion amène à créer un Comité international qui organise tous les deux ans un symposium sur les glucides. Celui de 1970 a pour cadre Paris. L'on y est à même de constater que dans tous les domaines de cette chimie des glucides s'étaient constituées dans l'ensemble de la France des équipes actives. dynamiques, d'audience internationale bien assurée. Nous ne ferons qu'énumérer succinctement les principaux thèmes de recherche poursuivis en France depuis 1945.

Pour les oses et leurs dérivés : synthèse d'esters phosphoriques, d'anhydrosucres. Pour les oligosaccharides : isolement et structure de composés naturels, synthèse de leurs analogues y compris ceux portant des groupes aminés. Les recherches sur les polysaccharides se sont poursuivies avec ceux d'origine végétale, il s'y est adjoint ceux du tissu conjonctif et tous ceux des microorganismes dont certains possèdent des séquences alycosidiques immuno-spécifiques. Pour les hétérosides, isolement et structure d'hétérosides végétaux dont beaucoup de la série des flavones, de glycoalcaloïdes. Synthèse d'analogues de nucléosides dont plusieurs manifestent une activité antimitotique ; ce qui justifie leur emploi en extension dans les thérapeutiques anticancéreuses. Les acquisitions réalisées sur les fractions oligosaccharidiques des glycoprotéines ont considérablement clarifié un sujet demeuré si longtemps ténébreux.

Pour les glycosidases progrès dans la purification, la spécificité, le mécanisme d'action. Les déficiences innées ou acquises en glycosidases deviennent l'objet de prospections méthodiques, ce qui étoffe ce nouveau chapitre de la Pathologie chimique.

Les enzymes assurant les synthèses, principalement celles transférant à partir des nucléosides diphosphates d'oses ou dérivés, sont l'objet de travaux qui viennent se relier à l'étude des membranes des cellules. Enfin, il ne faut pas oublier que Jacques Monod'eut comme point de départ l'induction de la β-galactosidase chez certains mutants d'*Escherichia Coli*. Ceci l'amènera à étudier la biosynthèse de cette protéine, puis sa régulation et de réaliser son œuvre magnifique en biologie moléculaire.

Le Prix Nobel attribué en 1965 à François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod est l'épanouissement d'un vaste ensemble qui prit son origine avec l'hydrolyse enzymatique du lactose. La chimie des glucides s'est ainsi diversifiée en France, mais ses multiples compartiments ne sont pas séparés par des cloisons étanches. Les chercheurs tiennent à y rester en liaison car l'étude des glucides est parsemée d'interpénétrations, de ramifications.

Depuis 1970, la Société Chimique de France et la Société de Chimie Biologique ont créé en commun un Groupe des glucides. Il organise chaque année au début de l'automne une réunion de trois journées bien remplies. Près de trois cents chercheurs ont adhéré à ce groupement. La moyenne d'âge est probablement l'une des plus basses pour les groupements scientifiques analogues, ce qui est plein de promesses d'avenir. L'auteur de cet exposé handicape quelque peu cette moyenne d'âge par l'adjonction de ses soixante dix ans dont quarante huit de recherches sur les glucides.