

Projet interdisciplinaire en pharmacie autour des flavonoïdes

François-Xavier TOUBLET, Patrick TROUILLAS, Aurélie LÉVÊQUE, Catherine FAGNÈRE et Christelle POUGET

Résumé Un projet interdisciplinaire a été développé en quatrième année de pharmacie, spécialité industrie et recherche, autour de l'étude des flavonoïdes comme inhibiteurs potentiels de la xanthine oxydase. Il combine modélisation moléculaire, synthèse en chimie organique et évaluation biologique *in vitro*. Les étudiants étudient des flavonoïdes polyhydroxylés afin d'explorer les relations structure-activité et de mieux appréhender les différentes étapes du développement d'un candidat médicament, tout en se confrontant aux réalités expérimentales de la recherche.

Mots-clés Flavonoïdes, xanthine oxydase, chimie thérapeutique, modélisation moléculaire.

Abstract Interdisciplinary project in pharmacy focused on flavonoids

An interdisciplinary project was developed in the fourth year of pharmacy studies (industry and research track) focusing on flavonoids as potential xanthine oxidase inhibitors. The project combines molecular modeling, organic synthesis, and *in vitro* biological evaluation. Students study polyhydroxylated flavonoids to explore structure-activity relationships and to better understand the different stages of drug candidate development, while being exposed to the experimental realities of research.

Keywords Flavonoids, xanthine oxidase, medicinal chemistry, molecular modeling.

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.518.10>

Un projet interdisciplinaire au service de la formation en pharmacie

Dans un contexte d'évolution constante des formations en santé, l'enseignement des sciences pharmaceutiques doit aujourd'hui dépasser une approche strictement disciplinaire afin de permettre aux étudiants de relier les connaissances théoriques aux applications concrètes du développement du médicament. Dans cette perspective, un projet interdisciplinaire a été mis en œuvre en quatrième année de pharmacie, au sein de la spécialité industrie et recherche, autour de l'étude des flavonoïdes comme inhibiteurs potentiels de la xanthine oxydase (XO).

Les flavonoïdes et la xanthine oxydase : un modèle d'étude pertinent

La XO est une enzyme clé du métabolisme des purines, catalysant les dernières étapes, conduisant à la formation de l'acide urique. Son implication dans l'hyperuricémie et le stress

oxydatif en fait une cible thérapeutique de choix [1]. Les flavonoïdes, présents dans le règne végétal et connus pour leurs propriétés antioxydantes et anticancéreuses, constituent une famille de composés particulièrement intéressante pour illustrer les relations structure-activité dans un cadre pédagogique [2]. Les flavonoïdes étudiés ici regroupent des flavonols, des flavanones et des chalcones, l'ensemble de ces composés étant polyhydroxylés [3]. Le projet repose sur une approche intégrée articulée en trois étapes complémentaires (figure 1).

Comprendre les interactions moléculaires par la modélisation

La première phase dure trois heures et est consacrée à la modélisation moléculaire par *docking*. À l'aide d'outils de simulation, les étudiants étudient la manière dont les flavonoïdes peuvent s'insérer dans le site actif de la xanthine oxydase (figure 2) [4]. Cette approche permet de prédire les interactions moléculaires potentielles (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes, interactions π - π) entre le ligand

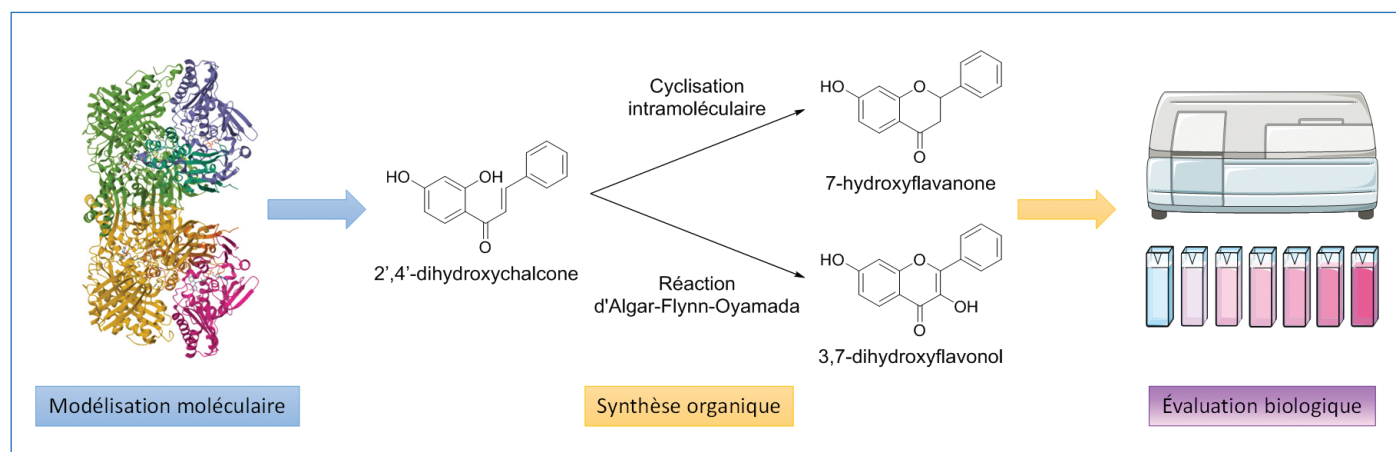


Figure 1 - Exemple de projet avec la 2',4'-dihydroxychalcone, la 7-hydroxyflavanone et le 3,7-dihydroxyflavonol (figure créée à partir d'illustrations de Servier Medical Art sous licence CC BY 4.0).

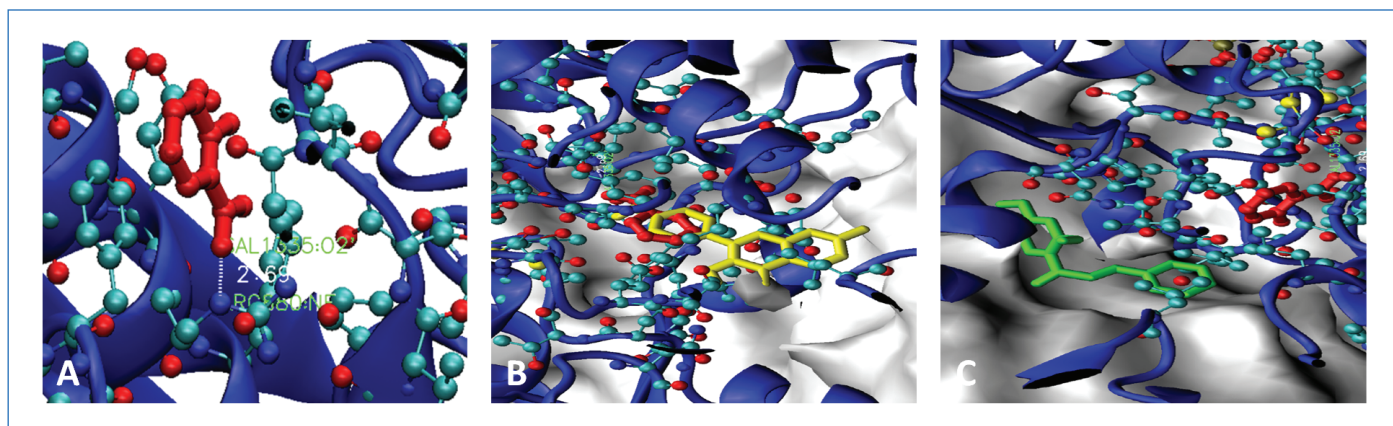


Figure 2 - Docking dans le site actif de la XO : A. acide salicylique (référence) ; B. 3,7-dihydroxyflavonol ; C : 2',4'-dihydroxychalcone.

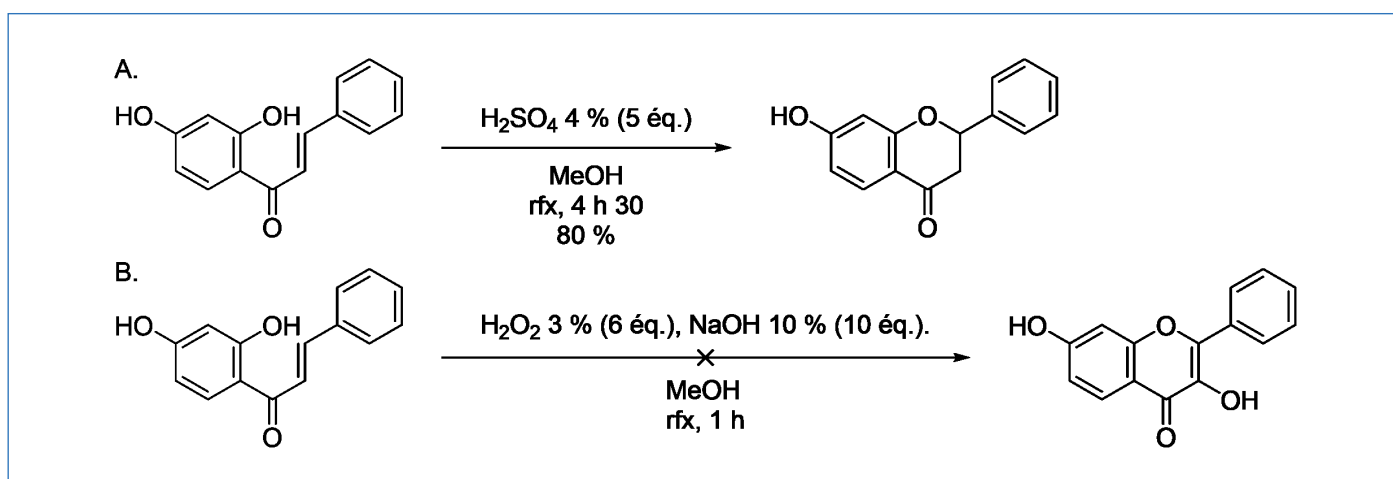


Figure 3 - Synthèse à partir de la 2',4'-dihydroxychalcone : A. 7-hydroxyflavanone ; B. 3,7-dihydroxyflavonol.

et les acides aminés du centre actif de l'enzyme, ainsi que d'estimer leur affinité relative. Les étudiants apprennent ainsi à relier la structure chimique des molécules à leur activité biologique potentielle.

Synthèse des flavonoïdes

La deuxième étape concerne la chimie organique et débute par une analyse rétrosynthétique des molécules cibles. Chaque binôme d'étudiants a ensuite neuf heures pour réaliser la synthèse de deux flavonoïdes selon différentes voies réactionnelles, notamment à partir d'acétophénone, de benzaldéhydes, de chalcones ou de flavanones (figure 3). Les réactions mises en œuvre incluent des condensations de Claisen-Schmidt, des cyclisations en milieu acide ainsi que la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada (AFO) (figure 4) [5]. Les composés obtenus sont caractérisés par des méthodes spectroscopiques, en particulier la RMN du proton et du carbone, renforçant ainsi la maîtrise des outils analytiques essentiels en chimie pharmaceutique. Il est important de préciser que pour cette première année, toutes les synthèses n'ont pas fonctionné comme prévu. Cela a représenté une opportunité pour rappeler aux étudiants qu'en recherche, tout ne fonctionne pas toujours et qu'un travail de méthodologie est souvent indispensable. Ces imprévus leur ont permis de comprendre la réalité du travail expérimental, où les erreurs, les ajustements et parfois les échecs font partie intégrante de l'apprentissage et de la progression scientifique.

Tester l'activité biologique des composés synthétisés

La troisième étape est dédiée à l'évaluation biologique *in vitro* de l'activité inhibitrice vis-à-vis de la xanthine oxydase. Un protocole simple, compatible avec les contraintes pédagogiques et matérielles, a été développé à partir d'une méthode spectrophotométrique UV [6]. Les étudiants mesurent l'inhibition de la formation d'acide urique à différentes concentrations de flavonoïdes et comparent les résultats à des témoins négatifs et positifs (allopurinol, médicament de référence inhibiteur de la XO). Cette phase expérimentale permet d'initier les étudiants aux notions de validation biologique et d'analyse critique des résultats.

Une vision globale du développement d'un candidat médicament

À l'issue du projet, les étudiants sont en mesure de mettre en relation les résultats théoriques issus de la modélisation moléculaire avec les données biologiques obtenues expérimentalement. Ils peuvent ainsi confronter les hypothèses formulées lors du *docking* aux résultats d'inhibition mesurés *in vitro*, ce qui les sensibilise aux limites et aux complémentarités des différentes approches utilisées en recherche pharmaceutique. Au-delà des connaissances disciplinaires acquises, ce projet favorise le développement de compétences transversales telles que le raisonnement scientifique, l'analyse critique des résultats, le travail en équipe et l'adaptation face aux difficultés expérimentales. Les étudiants appréhendent

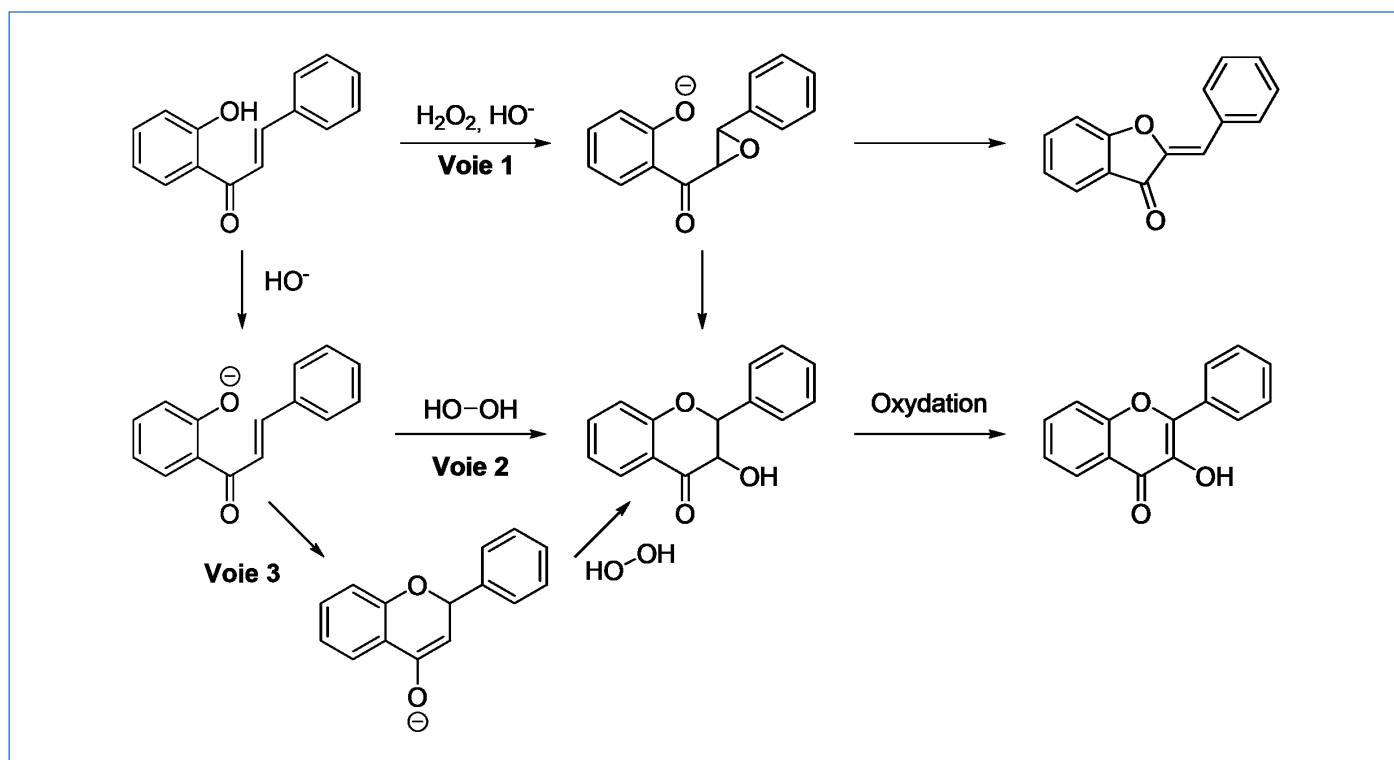


Figure 4 - Mécanismes proposés pour la réaction d'AFO [4].

ainsi l'ensemble des étapes qui conduisent à l'identification et à l'évaluation d'un candidat médicament, depuis sa conception assistée par ordinateur jusqu'à sa validation biologique. Cette démarche pédagogique interdisciplinaire offre une vision concrète et intégrée du développement pharmaceutique et constitue une préparation pertinente aux activités de recherche, d'innovation et de développement auxquelles les futurs pharmaciens pourront être confrontés.

and Flavones and Evaluation of Their Anti-Inflammatory Activity, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 65, p. 51-59, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.056>; c) X. Shen et al., Synthesis of 5-Substituted Flavonols via the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) Reaction: The Mechanistic Implication, *Tetrahedron*, **2017**, 73, p. 4822-29, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.064> [6] P. Cos et al., Structure-Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, p. 71-76, <https://doi.org/10.1021/np970237h>

- [1] H. Xue, M. Xu, D. Gong, G. Zhang, Mechanism of Flavonoids Inhibiting Xanthine Oxidase and Alleviating Hyperuricemia from Structure-Activity Relationship and Animal Experiments: A Review, *Food Front.*, **2023**, 4(4), p. 1643-65, <https://doi.org/10.1002/fft2.287>
- [2] a) M. Singh, M. Kaur, O. Silakari, Flavones: An Important Scaffold for Medicinal Chemistry, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 84, p. 206-39, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.013>; b) F.-X. Toublet, A. Laurent, C. Pouget, A Review of Natural and Synthetic Chalcones as Anticancer Agents Targeting Topoisomerase Enzymes, *Molecules*, **2025**, 30(12), 2498, <https://doi.org/10.3390/molecules30122498>
- [3] a) J. Vercauteren, Les (poly)phénols : de la vigne au vin, *L'Act. Chim.*, **2022**, 479, p. 18-25; b) C. Leborgne, G. Masson, M.-A. Ducasse, A. Vernhet, J.-C. Boulet, N. Sommerer, J.-R. Mouret, V. Cheynier, Les pigments des vins rosés, *L'Act. Chim.*, **2022**, 479, p. 26-32.
- [4] H. Cao, M. Pauff, R. Hille, X-Ray Crystal Structure of a Xanthine Oxidase Complex with the Flavonoid Inhibitor Quercetin, *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77(7), p. 1693-99, <https://doi.org/10.1021/np500320g>
- [5] a) Y.-H. Hsieh et al., Synthesis of Flavonols and Assessment of Their Biological Activity as Anticancer Agents, *Molecules*, **2024**, 29(9), 2041, <https://doi.org/10.3390/molecules29092041>; b) S. Bano et al., Synthesis of Some Novel Chalcones, Flavanones

François-Xavier TOUBLET^{1*}, maître de conférences des universités, **Patrick TROUILLAS**², professeur des universités, **Aurélien LÉVÊQUE**¹, assistante ingénieur, **Catherine FAGNÈRE**¹, professeure des universités, et **Christelle POUGET**¹, professeure des universités.

¹Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique, Faculté de pharmacie, Université de Limoges

²Département de Biophysique, biostatistiques et physicochimie pharmaceutique, Faculté de pharmacie, Université de Limoges

*francois-xavier.toublet@unilim.fr