



Cindy Romain

# Extrait de Mangoustan

## Pour la gestion de la douleur à court-terme

### Approche préclinique et investigation clinique sur des volontaires souffrant de douleurs des tissus mous

**MOTS CLÉS : Mangoustan, xanthone, douleur, inflammation, tissus mous.**

La douleur des tissus mous est un trouble courant et lié à un large éventail de conditions malsaines, impliquant principalement des processus inflammatoires. Bien que fréquemment prescrits pour gérer les états inflammatoires et la douleur associée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont néanmoins associés à des effets secondaires et indésirables. Par conséquent, fournir des alternatives sûres et naturelles est un défi actuel. Dans cette étude, il a été démontré qu'un extrait de mangoustan riche en  $\alpha$ - et  $\gamma$ -mangoustans diminue significativement la production du marqueur de l'inflammation, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dans un modèle murin d'inflammation, et réduit significativement la douleur tissulaire chez des volontaires lors d'une investigation clinique.

#### INTRODUCTION

La douleur des tissus mous peut provenir de diverses conditions, allant des blessures post-traumatiques aiguës, qui surviennent généralement pendant l'exercice physique, aux plaintes articulaires chroniques telles que l'arthrose ou les troubles rhumatismaux. La population générale peut être affectée par des lésions liées aux tissus mous tout au long de sa vie, quelles que soient les circonstances, et la douleur qui en résulte représente une cause clinique majeure d'incapacité physique et d'altération de la qualité de vie. La douleur associée aux tissus mous est la conséquence d'une cascade d'événements inflammatoires se produisant en réponse physiologique aux tissus lésés. En conséquence, les cellules inflammatoires, c'est-à-dire les monocytes, sont rapidement mobilisées à partir de la circulation pour s'infiltrer sous forme de macrophages au site de la lésion où elles libèrent plusieurs médiateurs de la réponse inflammatoire. L'ampleur de la réaction inflammatoire est à l'origine de la douleur initiée et soutenue. Parmi les médiateurs les plus importants impliqués dans la douleur liée à l'inflammation, les prostaglandines,

en particulier la prostaglandine E2 (PGE2), est capable de directement activer les nocicepteurs sensibles à la douleur (1). La PGE2 est générée à partir d'un acide gras polyinsaturé spécifique (acide arachidonique) libéré de la membrane lipidique des cellules, principalement par l'activité enzymatique de la cyclooxygénase-2 (COX-2). La COX-2 est donc une cible thérapeutique intéressante pour la gestion de la douleur. Néanmoins, les mécanismes de la douleur sont complexes et d'autres médiateurs, tels que les cytokines, contribuent directement et indirectement à la sensibilisation et à l'activation des nocicepteurs (2,3). A titre d'exemple pertinent, de nombreuses études ont mis en évidence un rôle clé du TNF- $\alpha$  dans la nociception inflammatoire (4,5).

Les traitements pharmacologiques actuels, les AINS, sont couramment prescrits aux patients pour traiter la douleur. Leurs effets pharmacologiques sont principalement attribués à l'inhibition de la COX-2. Bien qu'ils offrent des effets anti-inflammatoires et analgésiques bénéfiques, les AINS sont néanmoins souvent associés à des risques excessifs d'effets secondaires sévères. En effet, l'utilisation à moyen et à long terme des AINS pourrait être associée à d'importants troubles gastro-intestinaux, hépatiques, rénaux,

et les complications cardiovasculaires (6), c'est pourquoi les médicaments anti-inflammatoires courants sont proscrits pour la prévention de la douleur chronique.

Cela augmente nettement l'importance du naturel et de la sécurité alternatives pour lesquelles la majorité des patients et praticiens peuvent avoir une préférence, surtout pour une action préventive et pendant la supplémentation à long terme. Mangoustan (*Garcinia mangostana* L.) est un fruit tropical originaire d'Asie du Sud-Est et est communément appelé « la reine des fruits » [Note : le terme a été inventé en 1903 par David G. Fairchild, une usine américaine collectionneur à Miami, FL, qui appelait le mangoustan "la reine des fruits tropicaux ». KJ] (7).

Outre sa pulpe comestible et savoureuse, les fruits sont utilisés depuis des siècles dans la médecine traditionnelle pour le traitement de diverses conditions, y compris la dysenterie, les plaies, l'inflammation, la fièvre et les infections cutanées (8). Les avantages pour la santé du mangoustan ont été attribués à la présence de métabolites secondaires spécifiques naturellement présents dans le fruit sous forme de xanthones. Les xanthones bioactives abondantes trouvées dans le fruit sont les  $\alpha$ - et  $\gamma$ -mangoustines (9), pour lesquelles des propriétés antioxydantes (10) et anti-inflammatoires (11) ont été rapportées dans la littérature.

Dans la présente étude, nous avons évalué un complément alimentaire obtenu par un procédé d'extraction traditionnel du mangoustan, dans lequel l'empreinte originale représentative des xanthones bioactives dans le fruit sont principalement des  $\alpha$ - et  $\gamma$ -mangoustans dans un rapport de 5-10:1. En adoptant une approche mécaniste, un modèle préclinique in vivo d'inflammation a été utilisé pour évaluer l'efficacité du supplément sur la libération de TNF- $\alpha$ . Les effets salutaires sur la gestion de la douleur ont été évalués et comparés à une référence d'AINS dans une enquête clinique sur des volontaires souffrant d'inflammation aiguë ou chronique des tissus mous.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Matériaux

MangoSelect®, un extrait de mangoustan préparé par des méthodes d'extraction traditionnelles, a été obtenu auprès de Fytexia, France. Le complément est produit par extraction hydro-alcoolique de fruits entiers et contient 10% d'un ratio 5-10:1 d' $\alpha$ - et  $\gamma$ -mangoustines.

Pour l'AINS étudié dans l'investigation clinique, le nimésulide a été acheté dans une pharmacie locale en France.

Dans l'étude préclinique, l'inflammation a été induite à l'aide de lipopolysaccharides (LPS) d'*Escherichia coli* sérotype 055:B5, acheté auprès de Sigma (St. Louis, MO, USA).

### Modèle préclinique d'inflammation

#### Animaux

Dix-huit souris mâles CD-1 (Charles River Italia, Calco,

Lecco, Italie), pesant environ 25 g chacun, ont été répartis au hasard en trois groupes de six animaux. Ils étaient hébergés à 23  $\pm$  1°C avec une humidité relative de 60 %, soumis à un cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h, et avaient libre accès à la nourriture et à l'eau. Les animaux ont été manipulés conformément aux lois et politiques nationales et internationales. Le groupe témoin a été traité avec du LPS seul (LPS). Le groupe complété était traité au LPS + extrait de mangoustan (MGS), alors que

le groupe standard n'a reçu que l'extrait de mangoustan (STD)

### Conception expérimentale

Des souris ont été supplémentées par voie orale avec l'extrait de mangoustan à une dose aiguë de 60 mg/kg (MGS et groupes STD) ou avec l'eau du robinet comme véhicule (groupe LPS) trente minutes avant l'intrapéritonéale injection de LPS (100  $\mu$ g/kg). Quarante-vingt-dix minutes après LPS, un prélèvement sanguin a été obtenu à partir du plexus rétro-orbitaire avec des animaux sous anesthésie induite par l'éther.

### Dosage du TNF

Les concentrations de TNF- $\alpha$  ont été déterminées dans le plasma à l'aide d'un kit ELISA de R&D Systems, Minneapolis, MN, USA.

### Etude clinique humaine

#### Sujets

Les critères d'inclusion comprenaient vingt-quatre volontaires des deux sexes souffrant d'affections aiguës (n = 15) ou chroniques (n = 9) des tissus mous ; à savoir, la douleur arthrosique, l'inflammation des tendons et l'inflammation post-traumatique. Les volontaires ont été recrutés pour l'étude clinique après avoir accepté de signer un formulaire écrit de consentement éclairé. Les critères d'exclusion comprenaient les sujets recevant un traitement chronique ou aigu pour la douleur ou l'inflammation.

### Conception expérimentale

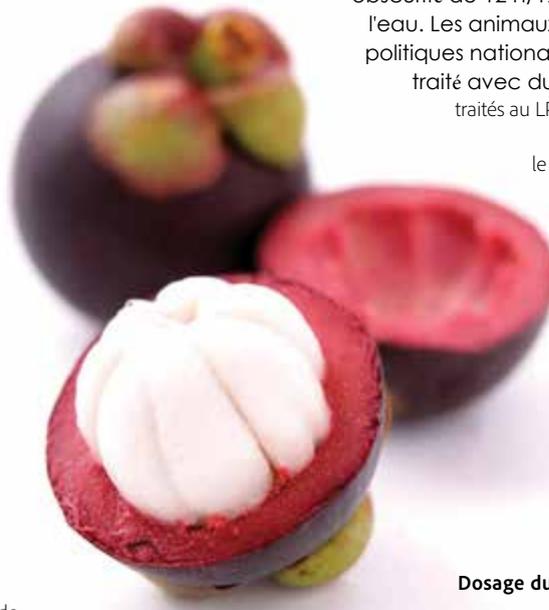
Un essai clinique de 5 jours, à l'aveugle, contrôlé par référence de médicament a été mené. Une fois inscrits, les sujets ont été affectés à l'un des deux groupes. Pendant 5 jours, un groupe (n = 12 ; 6 hommes et 6 femmes) a reçu par voie orale 100 mg de nimésulide par jour en deux doses égales, et l'autre groupe (n = 12 ; 5 hommes et 7 femmes) a reçu 600 mg de l'extrait de mangoustan quotidiennement en deux doses égales. Les volontaires se sont présentés au centre de recherche 2 fois au cours de la période d'intervention de 5 jours : au départ (J0) et à la fin de l'étude (J5).

### Évaluation de la douleur

La cotation de la douleur selon l'intensité de la perception de la douleur par les volontaires a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) à J0 et J5. Les volontaires ont évalué les scores correspondants suivants pour la douleur : 0 pour aucune douleur ; 1 à 3 pour une douleur légère (incommodante ; interférant peu avec les activités de la vie quotidienne (AVQ) ; 4 à 6 pour une douleur modérée (interférant de manière significative avec les AVQ) ; et des scores compris entre 7 et 10 pour une douleur intense (invalidante ; incapable de effectuer les AVQ).

### Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview version 4.51.1 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).



Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type (SD). Les différences entre les groupes ont été évaluées à l'aide du test-t étudiant non apparié.

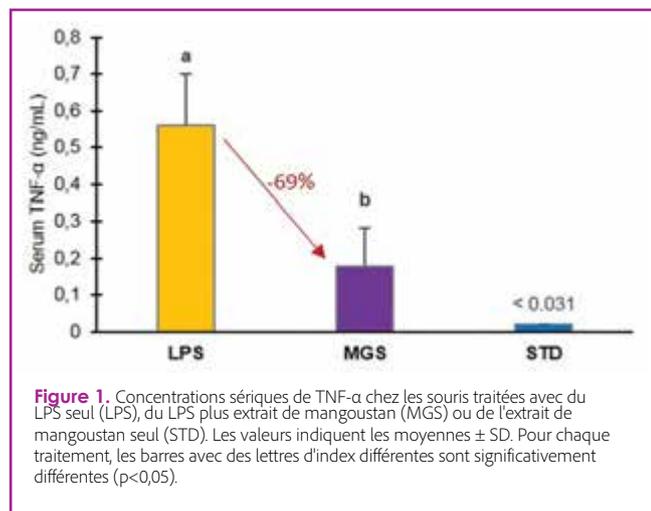
## RÉSULTATS

### Modèle préclinique de l'inflammation.

Le LPS induit une libération significative de TNF- $\alpha$  dans le plasma, comme observé dans le groupe LPS. La pré-supplémentation avec de l'extrait de mangoustan 30 min avant l'injection de LPS a considérablement réduit la libération de TNF- $\alpha$  induite par le LPS (-69%;  $p < 0,05$ ) dans le groupe MGS. Les niveaux de TNF- $\alpha$  sont restés sous la limite de détection par le test ELISA ( $< 0,031$  ng/mL) dans le groupe STD (Figure 1).

### Étude clinique humaine

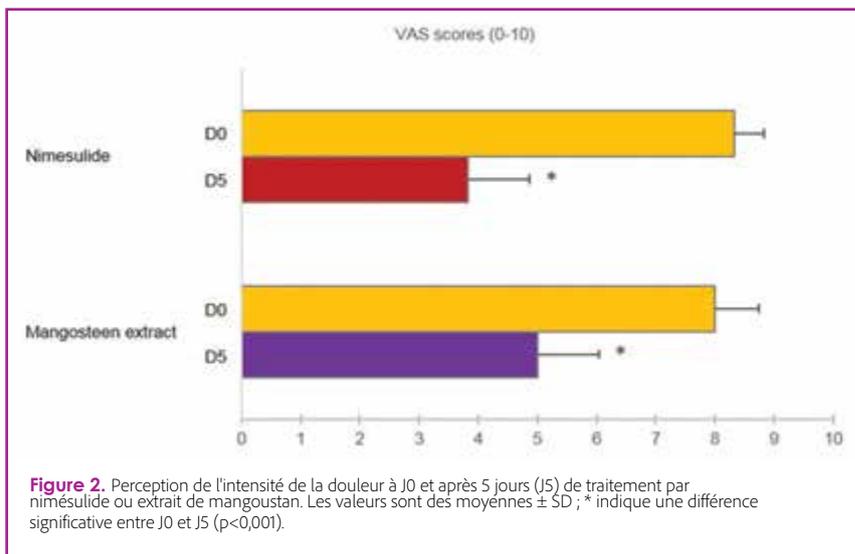
Au départ, tous les volontaires avaient de fortes douleurs intenses avec un score EVA moyen de 8,2. Après 5 jours de traitement, le nimésulide a significativement abaissé les scores de douleur de sévère à léger-moderé, résultant en un score moyen de 3,8 ( $p < 0,00001$ ). Les catégories de douleurs de tous les volontaires ont changées ; 4 sur 12 signalés dans la catégorie légère et 8 dans la gamme modérée. Les volontaires supplémentés avec l'extrait de mangoustan ont signalé une réduction significative des scores de douleur, de la perception sévère à modérée, évaluant un score moyen de 5 ( $p < 0,00001$ ). À l'exception d'un individu qui est resté dans la catégorie sévère, tous les volontaires ont montré une amélioration de la catégorie de douleur (Figure 2).



**Figure 1.** Concentrations sériques de TNF- $\alpha$  chez les souris traitées avec du LPS seul (LPS), du LPS plus extrait de mangoustan (MGS) ou de l'extrait de mangoustan seul (STD). Les valeurs indiquent les moyennes  $\pm$  SD. Pour chaque traitement, les barres avec des lettres d'index différentes sont significativement différentes ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSION

La présente étude fournit la preuve pour la première fois qu'une supplémentation de 5 jours avec un extrait de mangoustan riche en xanthones (rapport 5-10:1 des  $\alpha$ - et  $\gamma$ -mangoustans) est bénéfique pour améliorer l'inflammation et soulager la douleur chez les patients souffrant de maladies chroniques, ou lésion aiguë des tissus mous. Dans la population générale, de telles conditions douloureuses détériorent sans aucun doute la qualité de vie. Ceci est particulièrement



**Figure 2.** Perception de l'intensité de la douleur à J0 et après 5 jours (J5) de traitement par nimésulide ou extrait de mangoustan. Les valeurs sont des moyennes  $\pm$  SD ; \* indique une différence significative entre J0 et J5 ( $p < 0,001$ ).

le cas lors de lésions tissulaires chroniques telles que l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde, deux principales causes d'invalidité et de déclin de la fonction physique et de la mobilité (12). Plus généralement, les personnes pratiquant un entraînement sportif intensif et celles en mauvaise condition physique qui débute de nouvelles activités physiques sont également sujettes à développer des douleurs aiguës des tissus mous, comme des tendinites ou des courbatures.

A l'inclusion (J0) de la présente étude, quelle que soit l'origine de la douleur, tous les volontaires ont déclaré être touchés par une douleur intense, allant de 7 à 9 (données non présentées), et ont enregistré un score EVA moyen de 8,2. Comme prévu, 5 jours de traitement avec le médicament de référence, le nimésulide, ont significativement réduit la perception de la douleur (-54,1%). Le nimésulide est un analgésique AINS efficace qui a été largement documenté dans la littérature (13-15). Dans la présente étude, le nimésulide a abaissé les scores de douleur des volontaires de niveaux sévères à modérés. Néanmoins, il est à noter que plusieurs effets secondaires liés à un traitement prolongé par nimésulide, comme avec d'autres AINS, comme le diclofénac ou l'ibuprofène et tant d'autres, ont été rapportés avec des risques accrus de développer des atteintes gastro-intestinales (16).

Avec une efficacité similaire, une supplémentation de 5 jours avec de l'extrait de mangoustan, 600 mg par jour, a été efficace pour soulager significativement la douleur (-37,4%). Malgré le fait que le nimésulide apparaissait comme une solution un peu plus efficace pour la prise en charge de la douleur aiguë dans la courte période de traitement, l'extrait de mangoustan apportait les mêmes bénéfices que l'AINS dans le sous-groupe de volontaires souffrant de douleur chronique, qui présentaient des valeurs moyennes respectives scores de douleur de 3,8 ( $n = 4$ ) et 4,25 ( $n = 5$ ) ( $p = 0,38$ ) (données non présentées). Cela suggère que l'extrait de mangoustan, en l'absence de tout effet secondaire ou indésirable, peut avoir la capacité de fournir un rapport bénéfice/risque relativement meilleur pour la gestion de la douleur chronique. L'activité analgésique des composés actifs extraits du mangoustan a déjà été démontrée dans un modèle de douleur chez la souris (17) dans lequel un prétraitement avec de l' $\alpha$ - ou de l' $\gamma$ -mangoustan a significativement diminué les réponses à la douleur dans deux tests de douleur validés : le test de la plaque chauffante et du formol. Étant donné que les lésions des tissus mous sont associées à des douleurs inflammatoires, l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de mangoustan a été examiné dans un modèle animal de maladie induite par le LPS.

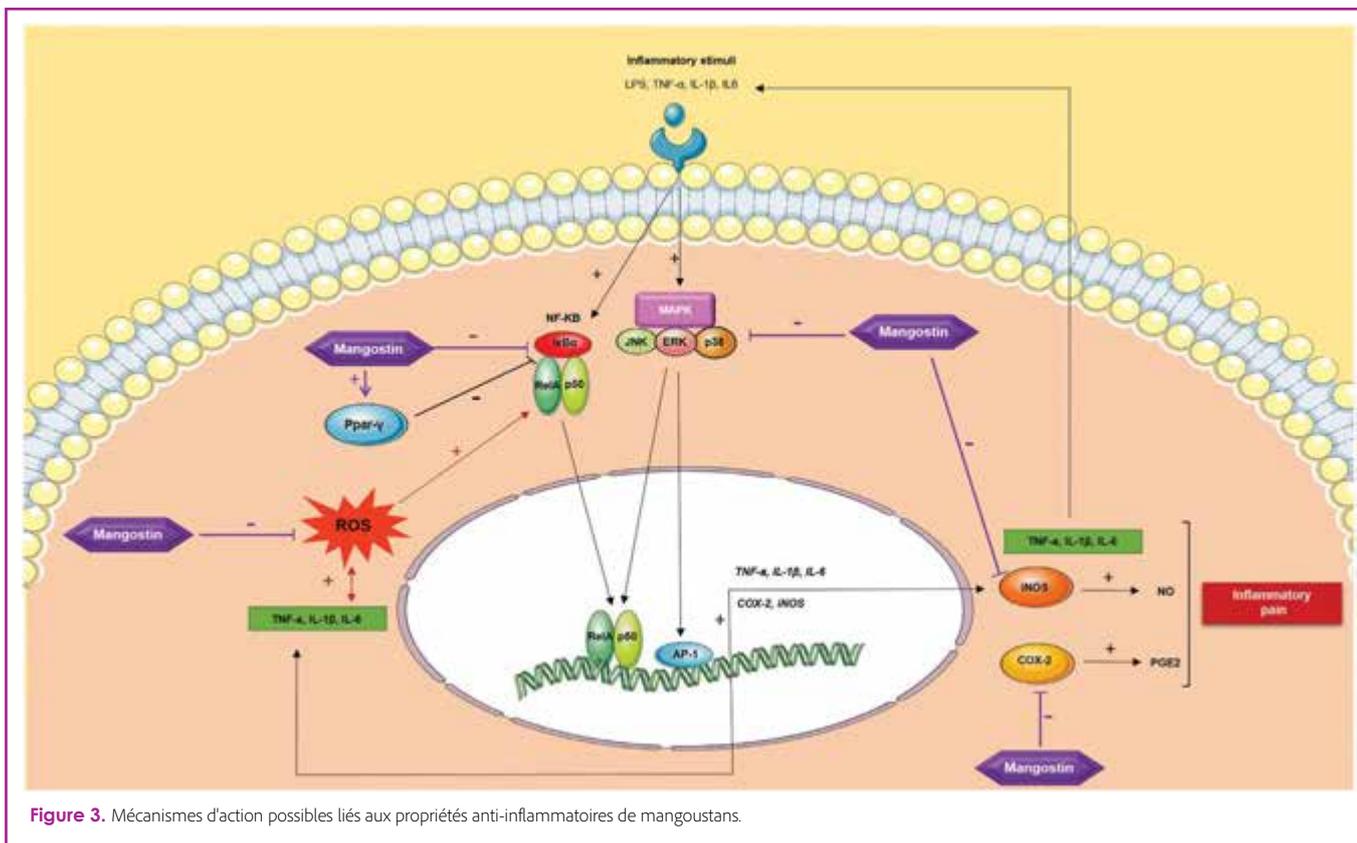


Figure 3. Mécanismes d'action possibles liés aux propriétés anti-inflammatoires de mangoustans.

inflammation systémique. Les souris prétraitées avec l'extrait 30 minutes avant l'injection de LPS présentaient un niveau significativement inférieur de TNF-α dans le plasma (-69 %) par rapport aux souris traitées au LPS. Le rôle du TNF-α dans la douleur inflammatoire a été mis en évidence dans des études montrant une forte corrélation entre les niveaux de TNF-α et l'intensité de la douleur (18). Les preuves suggèrent qu'un mécanisme de douleur induit par le TNF-α pourrait être déclenché par des voies directes et indirectes. Ce dernier comprend l'activation de l'expression de COX-2 et la libération subséquente du médiateur de la douleur centrale, PGE2 (19). De nombreux auteurs ont également mis en évidence la modulation de la douleur par une sensibilisation directe des nocicepteurs, suggérant un rôle clé du TNF-α dans l'initiation de la douleur et la douleur soutenue (20). En conséquence, la diminution significative de la libération induite par le LPS de TNF-α mesurée dans la présente étude expliquerait, au moins en partie, l'effet anti-douleur de l'extrait, pour lequel les xanthones naturelles α- et γ-mangoustanine, son principaux constituants bioactifs, ont déjà été confirmés pour montrer des propriétés anti-inflammatoires en l'absence d'effets secondaires (8). Les mécanismes d'action associés aux propriétés anti-inflammatoires des deux xanthones sont complexes et comprennent une modulation de diverses voies inflammatoires. Dans le modèle de macrophages murins RAW 264.7, il a été démontré que l'α- et la γ-mangoustanine inhibent la production de PGE2 et d'oxyde nitrique (NO) (11,21), par l'inhibition respective de la transcription de l'ARNm de COX-2 et la modulation de la NO synthase inducible (iNOS). Il a en outre été établi dans un modèle de cellule de gliome de rat C6 que la γ-mangoustanine peut directement entrer en compétition avec l'acide arachidonique pour se lier au site actif de COX-2, inhibant son activation et par la suite la libération de PGE2 (22). De tels effets étaient liés à la

suppression de l'activité de l'inhibiteur de la kinase κB (IKK), conduisant à l'inactivation du facteur de transcription COX-2, le facteur nucléaire κB (NF-κB) (23). Les α- et γ-mangoustanines ont également été décrites pour leur capacité à moduler les fonctions au sein des voies de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) impliquées dans la réponse inflammatoire. Ainsi, dans les modèles de cellules macrophages humaines (24, 25), ainsi que dans les cellules adipocytaires humaines primaires en culture (26) traitées avec l'α- ou la γ-mangoustanine, la phosphorylation des membres de MAPK - c'est-à-dire les kinases N-terminales c-Jun ( JNK), les kinases extracellulaires régulées par le signal (ERK) et p38 MAPK - sont significativement diminuées. Les effets inhibiteurs sont médiés par la transcription de NF-κB et de la protéine activatrice-1 (AP-1) et entraînent une expression génique atténuée des cytokines pro-inflammatoires, TNF-α, Interleukines 1β (IL-1β), 6 (IL-6), et 8 (IL-8). Enfin, les α- et γ-mangoustanines montrent des effets compétitifs dans le blocage de la suppression induite par le LPS du récepteur-γ activé par les proliférateurs de peroxydases (PPAR-γ) (26), un modulateur négatif de la signalisation NF-κB (27). Un autre mécanisme d'action impliqué dans l'effet anti-inflammatoire des mangoustanines s'explique par leurs propriétés antioxydantes

(dix); à savoir, leur capacité à piéger les espèces réactives à l'oxygène et d'autres radicaux libres (28,29).

Les deux assemblés, les études antérieures soutiennent fortement un rôle anti-inflammatoire pour les xanthones α- et γ-mangoustanine en raison de leur capacité à moduler les voies décisives impliquées dans la douleur associée à l'inflammation (Figure 3). Ceci est en outre étayé, au moins en partie dans la présente étude, par la capacité des α- et γ-mangoustanine à diminuer la libération de TNF-α et par une diminution significative du niveau de douleur des volontaires des stades sévères aux premiers stades de la douleur modérée. après avoir pris l'extrait de mangoustan.

Néanmoins, d'autres investigations seraient nécessaires pour évaluer les effets d'une supplémentation à moyen et long terme avec l'extrait, mieux comprendre les mécanismes d'action impliqués et confirmer sa propension à étendre un changement de catégorie de douleur vers une douleur légère ou même pour atténuer complètement la douleur en l'absence de tout effet secondaire et indésirable.

## RÉFÉRENCES ET REMARQUES

- Chen, L., Yang, G., Grosser, T. "Prostanoides et douleur inflammatoire", *Prostaglandin Other Lipid Mediat.* 104-105, 58–66 (2013).
- Shubayev, V.I., Kato, K., Myers, R. *Cytokines in Pain*, Chapter 8, in *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. In: Kruger, L., Light AR, editors (2010).
- Verri, W.A., Cunha, T.M., Parada, C.A., et al. « Rôle hypernociceptif des cytokines et des chimiokines : cibles pour le développement de médicaments analgésiques ? », *Pharmacol. Ther.*, 112, 116–138 (2006).
- Cunha, T.M., Verri, W.A., Silva, J.S., et al. "Une cascade de cytokines médie l'hypernociception inflammatoire mécanique chez la souris", *Proc. Natl. Acad.*, 102 (5), 1755–1760 (2005).
- Junger, H., Sorkin, L.S. « Effets nociceptifs et inflammatoires du TNF $\alpha$  sous-cutané », *Pain*, 85 (1-2), 145–151 (2000).
- Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., et al.
- « Gérer les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens », *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 4 (5), 605–621 (2011).
- Chin, Y.W., Kinghom, A.D. "Caractérisation structurelle, effets biologiques et études synthétiques sur les xanthones du mangoustan (*Garcinia mangostana*), un complément alimentaire botanique populaire", *Mini Rev. Org. Chem.*, 5 (4), 355–64 (2008).
- Pedraza-Chaverri, J., Cárdenas-Rodríguez, N., Orozco-Ibarra, M., et al. « Propriétés médicinales du mangoustan (*Garcinia mangostana*) », *Food Chem. Tox.*, 46 (10), 3227–3239 (2008).
- Walker, E.B. "HPLC analysis of selected xanthenes in mangosteen fruit", *J. Sep. Sci.*, 30, 1229–1234 (2007).
- Jung, H.A., Su, B.N., Keller, W.J., et al. "Xanthenes antioxydants du péricarpe de *Garcinia mangostana* (mangoustan)", *J. Agric. Food Chem.*, 54, 2077–2082 (2006).
- Chen, L.G., Yang, L.L., Wang, C.C. « Activité anti-inflammatoire des mangoustans de *Garcinia mangostana* », *Food Chem. Tox.*, 46, 688–693 (2008).
- Lee, D.M., Weinblatt, M.E. "Polyarthrite rhumatoïde", *Lancet*, 358 (9285), 903–911 (2001).
- Binning, A. « Le nimésulide dans le traitement de la douleur postopératoire : une étude comparative en double aveugle chez des patients subissant une chirurgie arthroscopique du genou », *Clin. J. Pain*, 23 (7), 565–570 (2007).
- Fioravanti, A., Storri, L., Di Martino, S., et al. "Un essai randomisé, en double aveugle et multicentrique de nimésulide- $\beta$ -cyclodextrine versus naproxène chez des patients souffrant d'arthrose", *Clin. Ther.*, 24 (4), 504–519 (2002).
- Bianchi, M., Broggin, M.
- « Un essai clinique randomisé en double aveugle comparant l'efficacité du nimésulide, du célécoxib et du rofécoxib dans l'arthrose du genou », *Drugs*, 63 (S1), 37–46 (2003).
- Goldstein, J.L., Cryer, B. "Blessures gastro-intestinales associées à l'utilisation d'AINS : une étude de cas et un examen des facteurs de risque et des stratégies de prévention", *Drug Healthc Patient Saf.*, 7, 31–41 (2015).
- Cui, J., Hu, W., Cai, Z., et al. « Nouvelles propriétés médicinales des mangoustanes : activité analgésique et caractérisation pharmacologique des principes actifs de la coque du fruit de *Garcinia mangostana* L. », *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 95 (2), 166–172 (2010).
- Tak, P.P., Smeets, T.J., Daha, M.R., et al. "Analyse de l'infiltrat de cellules synoviales dans le tissu synovial rhumatoïde précoce en relation avec l'activité locale de la maladie", *Arthritis Rheum.*, 40 (2), 217–225 (1997).
- Zhang, X.C., Kainz, V., Burstein, R., et al. "Le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  induit une sensibilisation des nocicepteurs méningés médiée par les actions locales de la COX et de la p38 MAP kinase", *Pain*, 152 (1), 140–149 (2011).
- Tewtrakul, S., Wattanapiromsakul, C., Mahabusarakam, W. "Effets des composés de *Garcinia mangostana* sur les médiateurs inflammatoires dans les cellules macrophages RAW264.7", *J. Ethnopharmacol.* 121 (3), 379–382 (2009).
- Nakatani, K., Nakahata, N., Arakawa, T., et al. "Inhibition de la synthèse de la cyclooxygénase et de la prostaglandine E2 par la gamma-mangoustine, un dérivé de xanthone du mangoustan, dans les cellules de gliome de rat C6", *Biochem. Pharmacol.*, 63 (1), 73–79 (2002).
- Nakatani, K., Yamakuni, T., Kondo, N., et al.
- "gamma-Mangostin inhibe l'activité de l'inhibiteur-kappaB kinase et diminue l'expression du gène de la cyclooxygénase-2 induite par les lipopolysaccharides dans les cellules de gliome de rat C6", *Mol. Pharmacol.*, 66 (3), 667–674 (2004).
- Bumrungpert, A., Kalpravidh, R.W., Chuang, C.C., et al. "Les xanthenes du mangoustan inhibent l'inflammation dans les macrophages humains et dans les adipocytes humains exposés à des milieux conditionnés par des macrophages", *J. Nutr.*, 140 (4), 842–847 (2010).
- Liu, S.H., Lee, L.T., Hu, N.Y., et al. "Effets de l'alpha-mangoustine sur l'expression des gènes anti-inflammatoires dans les cellules U937", *Chin. Med.*, 7 (1), 19 (2012).
- Bumrungpert, A., Kalpravidh, R.W., Chitchumroonchokchai, C., et al. "Les xanthenes du mangoustan préviennent l'inflammation médiée par les lipopolysaccharides et la résistance à l'insuline dans les cultures primaires d'adipocytes humains", *J. Nutr.*, 139 (6), 1185–1191 (2009).
- Chinetti, G., Fruchart, J.C., Staels, B. « Récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR) : des récepteurs nucléaires à la croisée du métabolisme des lipides et de l'inflammation », *Inflamm. Res.*, 49 (10), 497–505 (2000).
- Martínez, A., Galano, A., Vargas, R. "Propriétés piégeuses de radicaux libres de l' $\alpha$ -mangoustine : thermodynamique et cinétique des mécanismes HAT et RAF", *J. Phys. Chem. B.*, 115 (43), 12591–12598 (2011).
- Chang, H.F., Wu, C.H., Yang, L.L. "Effets antitumoraux et de piégeage des radicaux libres de la  $\gamma$ -mangoustine isolée des péricarpes de *Garcinia mangostana* contre les cellules de carcinome hépatocellulaire", *J. Pharm. Pharmacol.*, 65 (9), 1419–1428 (2013).