Extrait de Garcinia mangostana pour promouvoir la croissance capillaire

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne un extrait de Garcinia mangostana L. et les compositions contenant cet extrait pour une application dans les domaines de la cosmétique et de la dermatologie pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour stimuler la repousse capillaire.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

Le soin des cheveux, non seulement à des fins cosmétiques mais aussi pour empêcher leur chute et pour les régénérer, a toujours sollicité l'esprit de recherche. De nombreuses théories ont tenté d'éclaircir l'étiologie de la chute des cheveux dans les cas de calvitie, d'alopécie, de pelade, etc., en les mettant sur le compte de la séborrhée, d'une augmentation de la tension du tissu sur la sphère crânienne, de l'irrigation réduite du sang, ou de certains troubles endocriniens ou nerveux.

Le follicule pileux est un mini-organe ancré dans la peau jusqu'à l'hypoderme, dont la fonction principale est la production d'une tige pilaire. Leur distribution est établie au cours de la croissance *in utero* et leur nombre est déterminé génétiquement. Le follicule pileux est une structure dynamique qui produit le cheveu au cours du cycle de croissance et de remodelage de tissus. Ce cycle se décompose en trois phases :

- Une phase de croissance (anagène), les cellules de la papille dermique (fibroblastes) envoient un signal aux cellules souches du bulbe qui permet leur prolifération. Des cellules vont se transformer et envelopper la papille dermique pour former la matrice soufrée du cheveu. Elles se divisent et se différencient en kératinocytes folliculaires, cellules responsables de la structure du cheveu. Pour que le cheveu soit bien structuré, ces kératinocytes ont besoin de protéines soufrées, de vitamine B6 et de différents minéraux comme

le zinc, le magnésium. La durée de cette phase détermine la longueur du cheveu et dépend de la prolifération et de la différenciation des cellules de la matrice à la base du follicule.

- Une phase de régression (catagène), la matrice meurt et de ce fait la papille dermique n'est plus en contact avec cette matrice. Il n'y a plus d'échange entre les cellules. Le follicule et la papille dermique remontent vers l'épiderme.
- Une phase de repos (télogène), les cellules de la papille dermique et du bulbe sont intactes et inactives. Le cheveu tombe. Pour qu'un nouveau cheveu se développe, il faut que le cycle soit réinitié.

La chevelure se renouvelle donc en permanence et sur les 100 000 à 150 000 cheveux que comporte une chevelure, la majorité est en phase de croissance. Il existe une perte normale et physiologique de cheveux de l'ordre de 60 à 100 par jour pour une chevelure saine. Au-delà, la chute est dite pathologique, qu'elle soit occasionnelle ou installée.

Le terme alopécie désigne la perte partielle ou générale des cheveux. De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans l'alopécie comme par exemple les facteurs génétiques, l'âge, le sexe, les maladies, le stress, les problèmes hormonaux, les effets secondaires de médicaments, les cicatrices. Il est possible de distinguer plusieurs formes d'alopécie :

- L'alopécie androgénétique héréditaire, elle est la plus fréquente ; la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement et elle atteint en particulier les hommes. Elle se manifeste par une diminution du volume des cheveux, voire une calvitie et touche 50% des hommes âgés de plus de 50 ans.
- L'alopécie post-ménopausique, il s'agit de la plus fréquente cause de la calvitie chez la femme. La chute de cheveux est plus diffuse et étendue chez la femme que chez l'homme. L'alopécie diffuse féminine est un

désordre qui démarre souvent à la ménopause et qui concerne environ 40% des femmes âgées de plus de 70 ans. Le terme diffus illustre que, contrairement à l'homme, la perte des cheveux concerne la totalité du cuir chevelu, de manière homogène.

- L'alopécie aiguë ou réactionnelle, elle peut être liée à un traitement médicamenteux, un stress, un accouchement, des carences alimentaires importantes, une carence en fer, des troubles hormonaux, il s'agit d'une chute simultanée et diffuse d'une quantité importante de cheveux.
- L'alopécie cicatricielle, elle peut être provoquée par des problèmes de peau (tumeur, brûlure, pelade), une irradiation aiguë, le lupus érythémateux ou des parasites (teigne, lichen).
- L'alopécie areata, elle semble être d'origine auto-immune et se caractérise par une atteinte en plaques plus ou moins larges et à un ou plusieurs endroits.
- L'alopécie congénitale, rare, elle correspond à une absence de racine ou à des anomalies du cheveu (mutations).

L'alopécie est essentiellement liée à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraine, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux puis de leur quantité. Le phénomène le plus fréquent est une réduction de la durée de la phase de croissance (phase anagène) en lien avec un arrêt de la prolifération cellulaire. La conséquence est une induction prématurée de la phase catagène et un nombre plus important de follicules pileux en phase télogène et donc une chute plus importante des cheveux. Pour lutter contre l'alopécie, il est donc nécessaire de relancer le cycle pilaire, par exemple en activant la phase anagène.

A ce jour, il a été proposé différents produits pour lutter contre l'alopécie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux. La plupart associent plusieurs principes

actifs susceptibles d'apporter une action bénéfique sur les paramètres biologiques impliqués dans la chute des cheveux. Parmi les principes actifs les plus couramment rencontrés, nous pouvons citer à titre d'exemples : des vitamines telles que les vitamines A, E, B5, B6, C, H et PP ; des oligo-éléments tels que le zinc, le cuivre, le magnésium, le silicium ; des dérivés protéiques tels que les peptides, les acides aminés soufrés (type méthionine, cystine, cystéine ou dérivés) ; des huiles essentielles ou des extraits d'origine végétale de nature lipophile ou hydrophile dont la liste n'est pas limitative ; des agents antifongiques tels que la piroctonolamine, les dérivés undécycliniques, la cyclopiroxolamine ; des molécules de synthèse chimique réputées pour leur action spécifique au niveau des récepteurs androgéniques ou sur l'activité des 5-α réductases. Le minoxidil ou 2,4 diamino-6-pipéridinopyrimidine 3-oxide fait aujourd'hui référence dans le traitement de l'alopécie androgénique. En dépit des nombreuses théories évoquées sur son mécanisme d'action, ce dernier n'est pas clairement élucidé. De plus, son efficacité reste limitée, car même s'il est constaté une stabilisation de la chute des cheveux dans de nombreux cas cliniques, on constate une reprise du processus alopéciant dès l'arrêt du traitement. Son usage journalier contraignant est vraisemblablement à l'origine d'effets secondaires indésirables relevés chez des patients l'utilisant à long terme tels que des réactions cutanées localisées ou des effets systémiques.

Par ailleurs, des compositions comprenant des actifs très divers sont proposées dans la repousse capillaire, ces actifs pouvant par exemple être des dérivés de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde tels que ceux décrits dans la demande de brevet EP0522964. Des études cliniques ont démontré que des analogues de PGF2α avaient la propriété de provoquer la croissance de poils et de cils chez l'homme et l'animal (Johnstone, Am J Opht, 124(4), 544-547, 1997). Chez l'homme, des essais réalisés sur le cuir chevelu ont montré qu'un analogue de prostaglandine E2, le viprostol, avait la propriété d'augmenter la densité capillaire.

Le brevet WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines destinés à promouvoir la croissance capillaire.

Ainsi, malgré les nombreuses options actuellement disponibles, les consommateurs ont toujours besoin de disposer de nouveaux produits pour favoriser la repousse capillaire, qui soient naturels et respectueux de l'environnement, tout en étant aussi efficaces que des actifs chimiques.

Récemment, au cours d'expériences menées sur des follicules pileux de souris et d'humains, des chercheurs (Harel et al., Sci. Adv. 2015;e1500973) ont découvert que lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, les médicaments qui inhibent la famille d'enzymes Janus Kinase (JAK) favorisent une pousse rapide et dense des poils et des cheveux. Deux inhibiteurs de JAK sont déjà approuvés par la Food and Drug Administration (FDA), l'un le ruxolitinib pour le traitement de maladies sanguines, l'autre le tofacitinib pour la polyarthrite rhumatoïde ; ils font tous deux l'objet d'études cliniques dans l'alopécie areata. Au cours de ces études, il a été remarqué qu'une application topique des inhibiteurs de JAK sur la peau des souris entrainait une repousse de poils, suggérant qu'outre leur effet de blocage de l'attaque auto-immune, ils pouvaient exercer une action sur les follicules pileux, les faisant sortir de leur phase télogène. Des souris traitées durant 5 jours avec l'un des deux inhibiteurs de JAK présentaient une repousse de nouveaux poils dans les 10 jours, ce qui démontre une accélération rapide du processus de croissance, tandis qu'aucune repousse de poils n'a été observée chez les souris témoins sur la même période.

Par ailleurs, *Garcinia mangostana* L. est un arbre tropical originaire d'Asie du Sud-Est, aujourd'hui cultivé dans de nombreux pays tropicaux pour son fruit comestible, le mangoustan, également appelé « fruit des Dieux » ou « Reine des fruits ».

Garcinia mangostana L. est un arbre dioïque pouvant

atteindre 20 mètres de hauteur à l'état sauvage. Ses feuilles sont lisses, luisantes, coriaces, elliptiques à elliptiques-oblongues, mesurant 14 à 25 cm sur 5 à 10 cm. Leur base est cunéiforme à subarrondie, l'apex est courtement acuminé. Les fleurs mâles, rares, sont groupées par 2 à 9 à l'extrémité de brindilles, tandis que les fleurs femelles, un peu plus grandes que les fleurs mâles, sont solitaires ou par paires. Le fruit est constitué d'un épais péricarpe de couleur rose à violacé très sombre à maturité, renfermant une chair blanche comestible et enveloppant 4 à 5 graines.

Le mangoustan est connu depuis des siècles dans la médecine traditionnelle asiatique pour ses activités antioxydante, anti-inflammatoire et antibactérienne. Le péricarpe notamment est utilisé en cas d'infection cutanée, de diarrhée, de douleurs abdominales, d'infection urinaire, ou de contusions. Il peut également être utilisé en cas de fièvre (Ovalle-Magallanes et al., Food Chem Toxicol 109 :102-122, 2017). On observe également en occident un fort engouement pour le mangoustan depuis une dizaine d'années. De nombreux jus de fruits à base de chair et de péricarpe, compléments alimentaires et produits topiques contenant du mangoustan sont commercialisés et de récentes études cliniques montrent leur intérêt dans diverses indications telles que la perte de poids (Udani et al., Nutr J, 8 :48, 2009) et la parodontite (Mahendra et al., J Investig Clin Dent, 8(4), 2017). On trouve également des extraits de mangoustan comme actifs dans plusieurs références cosmétiques pour leurs propriétés antiâge ou amincissante.

Le péricarpe de mangoustan est une source importante de xanthones dont les principales sont l'α-mangostine et la γ-mangostine (Ovalle-Magallanes et al., 2017). Le péricarpe de mangoustan contient par ailleurs des tanins, des anthocyanes et des sucres. Des extraits de fruits, et plus particulièrement de péricarpe de mangoustan plus ou moins enrichis en xanthones ont fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Les principales activités mises en évidence sont des propriétés antitumorales, notamment au niveau de la

prostate, du poumon, du sein et du colon, anti-inflammatoires, antioxydantes, anti-diabétiques, anti-hyperlipidémiques et antibactériennes.

Des extraits de mangoustan en association avec d'autres extraits, formant une composition précise pour un usage topique, ont fait l'objet de plusieurs demandes de brevets dans le domaine capillaire. La demande de brevet JP2016069334 concerne un extrait de *Garcinia mangostana* en association avec de la soie hydrolysée sous forme liquide, et positionné comme agent protecteur du cheveu vis-à-vis des rayons UV. La demande de brevet CN103735453 concerne une composition visant à teindre les cheveux. La demande de brevet US2006210515 concerne une composition topique comprenant un fucoïdane partiellement hydrolysé, pouvant être utile dans la repousse capillaire. Des composants naturels peuvent être ajoutés dans cette composition, comme par exemple le mangoustan mais aucune activité dans le domaine capillaire ne lui est associée. Une étude thaïlandaise avait pour objectif de réaliser un screening afin d'identifier des extraits de plantes présentant une activité inhibitrice 5α-réductase, donc utile pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate et/ou l'alopécie génétique. Un extrait éthanolique de péricarpe de *Garcinia mangostana* est sorti de ce screening mais aucune relation entre la teneur en composés phénoliques totaux et l'activité inhibitrice de 5α-réductase n'a pu être établie. L'activité inhibitrice de la 5α-réductase d'extraits de *Garcinia mangostana* a également fait l'objet de deux demandes de brevet. La demande JP2000229857 attribue l'activité inhibitrice de la 5α-réductase aux xanthones, notamment l'α-mangostine. Les xanthones peuvent être extraites et isolées de plantes de la famille des Hypericaceaes (Guttiferae), Gentianaceaes, Mulaceaes, Polygalaceaes, Lilyaceaes, et Plumaceaes. La préparation d'un extrait benzénique de Garcinia mangostana L. est décrite. La demande JP5017365 concerne plusieurs extraits de plantes parmi lesquelles des extraits aqueux ou obtenus par des solvants organiques hydrophiles, comme par exemple un extrait méthanolique, de *Garcinia mangostana* et pouvant être formulés en

application topique.

Ainsi, à ce jour aucune donnée bibliographique ne mentionne qu'un extrait de *Garcinia mangostana* L. peut avoir une activité dans la repousse capillaire.

RESUME DE L'INVENTION

De façon surprenante, les inventeurs ont découvert qu'un extrait de *Garcinia mangostana* L. présente des activités pharmacologiques d'intérêt pour promouvoir la croissance capillaire, tout particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire en agissant notamment sur cette cible JAK. Ces activités sont détaillées dans les exemples 11 à 13.

L'invention concerne donc le traitement de la chute des cheveux dans la mesure où l'extrait de *Garcinia mangostana* L. agit sur les fonctions ou les mécanismes biologiques à l'origine de la pousse des cheveux.

Plus particulièrement, l'invention concerne un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana et une composition dermatologique comprenant ledit extrait avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de l'alopécie en promouvant la croissance capillaire.

L'invention concerne également l'utilisation non-thérapeutique d'un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana pour promouvoir la repousse capillaire. L'invention concerne une composition cosmétique pour promouvoir la croissance capillaire, en particulier pour promouvoir la repousse capillaire comprenant au moins un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable.

Définitions

Dans la présente invention, la plante *Garcinia mangostana* L. pourra être désignée de manière abrégée par le terme Garcinia mangostana.

Par « extrait de Garcinia mangostana », on entend désigner le produit d'extraction de tout ou partie de la plante Garcinia

mangostana.

Par « produit d'extraction », on entend le produit obtenu après extraction d'une partie de la plante, avec un solvant, appelé solvant d'extraction, c'est-à-dire un produit présent dans le solvant d'extraction qui peut ensuite être éventuellement sous une forme concentrée ou sèche après évaporation partielle ou totale du solvant d'extraction. Il peut s'agir d'un extrait sec.

Par « extrait sec », on entend au sens de la présente, un extrait dépourvu de solvant d'extraction ou de support, ou en contenant uniquement à l'état de trace non significative. Un tel extrait sec contient ainsi uniquement de la matière issue de Garcinia mangostana. Il peut contenir également des traces non significatives de solvant d'extraction.

Par « environ », on entend dans la présente invention que la valeur concernée peut être inférieure ou supérieure de 10%, notamment de 5%, en particulier de 1%, par rapport à la valeur indiquée. Cette définition s'applique en particulier lorsque l'on définit la teneur en poids d'alpha-mangostine par rapport au poids de l'extrait sec.

Par « solvant hydrophile », on entend un solvant choisi dans le groupe constitué notamment de l'eau, de l'eau subcritique, des alcools miscibles à l'eau comme par exemple l'éthanol, des glycols en C3 à C5, du glycérol, de l'acétone, et des mélanges de ceux-ci.

Par « solvant apolaire », il faut entendre au sens de la présente invention, un solvant choisi par exemple parmi l'heptane, l'hexane, le limonène, les hydrocarbures halogénés (chloroforme, dichlorométhane), le CO_2 supercritique, un mélange CO_2 supercritique et éthanol.

Par « solvant moyennement polaire », on entend au sens de la présente invention, un solvant choisi dans le groupe constitué notamment des alcools en C1 à C5, des glycols comme le propylène glycol, le butylène glycol, le butanediol, ou le pentylène glycol, de glycérol, d'acétone, d'esters d'alkyles tels qu'acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, de solvants

miscibles à l'eau (un mélange hydro-alcoolique ou un mélange acétone/eau par exemple). Figurent également dans ce groupe des solvants alternatifs de type hydrotropes (molécules amphiphiles solubles dans l'eau et qui, à partir d'une concentration suffisante, peuvent extraire des composés moyennement polaires tels que décrits dans la caractérisation de l'extrait).

Par « cheveux et poils », on entend la chevelure, les poils, les sourcils, les cils et/ou le pelage, préférentiellement les cheveux.

Par « phanère », on entend désigner les cheveux, les poils, les sourcils, les cils, et/ou les ongles, préférentiellement les cheveux.

Par « alopécie » on entend la perte totale ou partielle des cheveux et/ou des poils, par exemple liée à la réduction de la croissance capillaire et/ou l'accélération de la chute des cheveux et/ou des poils. Ce terme inclut mais ne se limite pas à l'alopécie androgénétique, l'alopécie post-ménopausique, l'alopécie réactionnelle, l'alopécie cicatricielle, l'alopécie areata, et l'alopécie congénitale. Les conséquences de l'alopécie sont une absence temporelle ou définitive et partielle ou totale des cheveux et/ou des poils.

Par le terme « traiter » l'alopécie, on entend l'arrêt de l'alopécie, la réduction de l'alopécie et/ou l'atténuation de l'alopécie. Ainsi, « traiter » l'alopécie comprend limiter la chute des cheveux et/ou des poils et/ou promouvoir la croissance des cheveux et/ou des poils, augmenter la densité des follicules pileux et/ou réguler les phases du cycle du follicule pileux.

Par le terme « prévenir » l'alopécie, on entend diminuer le risque d'apparition de l'alopécie, ou ralentir la progression de l'alopécie chez un mammifère, préférentiellement l'homme qui est susceptible de développer une alopécie.

Par le terme « limiter », on entend freiner, réduire, diminuer et/ou stopper.

Par le terme « promouvoir », on entend augmenter, accroitre, favoriser, amplifier et/ou accélérer.

Dans la présente invention, on entend désigner par « cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition cosmétique, dermatologique, qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation cosmétique ou dermatologique, notamment par application topique au niveau des cheveux et/ou du cuir chevelu.

Par « application topique », on entend une application sur la peau, notamment sur le cuir chevelu, les muqueuses, et/ou les phanères, notamment sur les cheveux et le cuir chevelu.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Selon un premier aspect, l'invention concerne un extrait de Garcinia mangostana pour son utilisation pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire.

Dans le cadre de la présente invention, l'extrait de Garcinia mangostana est obtenu à partir d'une ou plusieurs parties de la plante Garcinia mangostana choisie(s) parmi les parties aériennes telles que le fruit, le péricarpe du fruit, la pulpe du fruit, les graines, les feuilles, les tiges et/ou l'écorce.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait est obtenu à partir des fruits et/ou des péricarpes du fruit de Garcinia mangostana. De façon avantageuse, l'extrait est obtenu à partir des péricarpes du fruit de Garcinia mangostana.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait est obtenu à partir d'une culture de cellules de Garcinia mangostana.

L'extrait est un extrait hydro-alcoolique, en particulier un extrait hydro-éthanolique.

Selon un mode de réalisation préféré, l'extrait selon l'invention est susceptible d'être obtenu par un procédé tel que

décrit ci-après.

La plante ou partie de plante Garcinia mangostana peut être fraiche ou sèche, entière, coupée ou broyée puis soumise à une étape d'extraction.

Un procédé de préparation d'un extrait selon l'invention comprend une étape d'extraction de tout ou partie de plante Garcinia mangostana par un mélange alcool/eau.

Dans un mode de réalisation de l'invention, le solvant d'extraction est un mélange alcool/eau, dans lequel l'alcool pourra être un glycol en C3 à C5 ou un alcool en C1 à C5.

Avantageusement, le mélange alcool/eau est caractérisé par une proportion alcool/eau de 9 : 1 à 7 : 3 (v/v). De façon encore plus avantageuse, le mélange alcool/eau est caractérisé par une proportion alcool/eau de 9 : 1 (v/v).

Avantageusement, il s'agira d'un mélange éthanol/eau.

De façon encore plus avantageuse, ce mélange éthanol/eau sera caractérisé par une proportion éthanol/eau de 9 : 1 à 7 : 3 (v/v).

Et de façon encore plus avantageuse, ce mélange éthanol/eau sera caractérisé par une proportion éthanol/eau de 9 : 1 (v/v).

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, l'extraction est réalisée sous agitation ou de façon statique, à reflux, à température ambiante, ou à une température comprise entre la température ambiante et le reflux. Elle peut être assistée par ultra-sons, par micro-ondes, par flash détente ou par extrusion, dans un ratio poids de plante/volume de solvant pouvant varier de 1/3 à 1/30, pendant une durée de 1 minute à 48 heures. L'extraction peut être renouvelée 2 à 3 fois.

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, le marc est ensuite séparé de l'extrait par centrifugation ou filtration afin de récupérer une phase liquide limpide exempte de particules. La phase liquide représentant l'extrait peut être plus ou moins concentrée pouvant aller jusqu'à l'obtention d'un extrait sec.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, un support peut être rajouté lors de l'étape de concentration de façon à obtenir un extrait contenant 1 à 75% d'extrait sec. Le support peut être de la maltodextrine, du lactose, de la silice, de la glycérine, un glycol, une huile végétale, un hydrotrope, un mélange eau/solubilisant ou eau/tensioactif, ou tout autre support cosmétologiquement acceptable et solubilisant l'extrait, préférentiellement d'origine biosourcée comme par exemple des glycols biosourcés (1,2-pentanediol ; 1,3-butanediol ; 1,3-propanediol…), des acides gras estérifiés et également les hydrotropes comme par exemple les alkyls glycosides (Sepiclear, Apyclean, APXC4…).

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait de Garcinia mangostana peut être décoloré, par exemple sur charbon actif. De façon avantageuse, l'extrait de Garcinia mangostana n'est pas décoloré.

L'extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana selon la présente invention induit une inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT. Par ailleurs, l'extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana selon la présente invention inhibe la synthèse de mélanine.

Selon un deuxième aspect, la présente invention concerne une composition dermatologique ou cosmétique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement ou cosmétiquement acceptable pour son utilisation pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire.

Avantageusement, l'extrait compris dans la composition dermatologique ou cosmétique est tel que décrit précédemment.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana tel que décrit précédemment et au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable comprend de 0,001 à 5% en poids, de préférence 0,002 à 2% en poids, de manière préférée de 0,005 à 1% en poids, de manière encore préférée de 0,01 à 0,5% d'extrait de Garcinia mangostana, en poids d'extrait sec par rapport au poids total de

la composition.

L'invention vise de préférence une composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention se présentant sous une forme propre et adaptée à une application topique, notamment au niveau du cuir chevelu et/ou des cheveux.

La composition cosmétique ou dermatologique selon l'invention peut se présenter ainsi sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration topique, c'est-à-dire notamment les lotions, les shampoings, les baumes, les mousses, les gels, les dispersions, les émulsions, les sprays, les sérums, les masques ou les crèmes, avec des excipients permettant notamment une pénétration afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité du principe actif.

Avantageusement, la composition selon l'invention peut se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration topique sur les cheveux et le cuir chevelu, c'est-à-dire notamment un shampoing, un après-shampoing, une crème capillaire, une lotion capillaire, un masque ou un spray sans rinçage.

On distingue ainsi des produits formulés pouvant être rincés et des produits formulés ne nécessitant pas de rinçage.

De préférence, la composition selon l'invention a une texture légère permettant en outre une pénétration optimale sans graisser les cheveux et/ou les poils, ni le cuir chevelu.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à une administration orale.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention peut aussi se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour une administration orale, c'est-à-dire notamment les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales. Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le

lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique, la silice ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On peut obtenir une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

La composition selon l'invention, administrée par exemple par voie topique ou par voie orale, contient généralement, outre l'extrait tel que décrit ci-dessus, un milieu physiologiquement acceptable, en général à base d'eau ou de solvant, par exemple des alcools, des éthers ou des glycols. Elle peut également contenir des agents tensioactifs, des agents complexant, des conservateurs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, des gélifiants, des humectants, des émollients, des oligo-éléments, des huiles essentielles, des parfums, des colorants, des agents hydratants ou des eaux thermales, etc.

Dès les premières administrations, par exemple par voie topique ou par voie orale, de la composition selon l'invention, la chevelure retrouvera force et vitalité.

Selon le premier ou le deuxième aspect de l'invention, l'extrait tel que décrit ci-dessus ou la composition telle que décrite ci-dessus peut donc être utilisé(e) pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire.

Dans un mode de réalisation particulier, l'extrait de Garcinia mangostana tel que décrit ci-dessus est le seul principe actif pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait de Garcinia mangostana tel que décrit ci-dessus est caractérisé par une teneur de 0,5 à 80%, particulièrement de 5 à 80%, plus particulièrement de 10 à 60%, voire encore plus

particulièrement environ 15% en poids d'alpha-mangostine par rapport au poids de l'extrait sec.

Selon un mode de réalisation de l'invention, l'extrait de Garcinia mangostana tel que décrit ci-dessus ou la composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana et au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable telle que décrite ci-dessus, est destiné(e) à être appliqué(e) par voie topique et/ou par voie orale, de préférence par voie topique.

L'extrait ou la composition cosmétique ou dermatologique tels que décrits ci-dessus peuvent être utilisés chez un individu qui a subi une micro-greffe capillaire.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait de Garcinia mangostana tel que décrit ci-dessus ou la composition telle que décrite ci-dessus permet de prévenir ou de traiter une alopécie, qui peut être choisie dans le groupe constitué par l'alopécie androgénétique, l'alopécie réactionnelle, l'alopécie post-ménopausique et l'alopécie areata.

L'invention a pour objet un extrait de Garcinia mangostana ou une composition dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, tels que définis ci-dessus, pour leur utilisation dans la prévention et/ou dans le traitement d'une alopécie, ladite alopécie pouvant être choisie dans le groupe constitué par l'alopécie réactionnelle et l'alopécie areata.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un extrait de Garcinia mangostana ou d'une composition dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, tels que définis ci-dessus, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à la promotion de la croissance capillaire, en particulier à la prévention et/ou au traitement d'une alopécie, par exemple l'alopécie réactionnelle et l'alopécie areata.

L'invention vise également l'utilisation d'un extrait de Garcinia mangostana ou d'une composition dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable, tels que définis ci-dessus, pour la promotion de la croissance capillaire, tout particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire, en particulier pour la prévention et/ou le traitement d'une alopécie, par exemple l'alopécie réactionnelle et l'alopécie areata.

L'invention a également pour objet une méthode de promotion de la croissance capillaire, en particulier de prévention et/ou de traitement d'une alopécie, par exemple l'alopécie réactionnelle et l'alopécie areata, comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité efficace d'un extrait de Garcinia mangostana ou d'une composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, tels que définis ci-dessus.

L'invention vise également une utilisation cosmétique (non-thérapeutique) de l'extrait tel que décrit ci-dessus selon un mode décrit précédemment ou de la composition cosmétique ou dermatologique telle que décrite ci-dessus selon un mode décrit précédemment, pour des soins de cheveux et/ou du cuir chevelu, et/ou pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire, et/ou pour augmenter la densité des follicules pileux et/ou pour obtenir une chevelure plus couvrante et/ou pour favoriser la régénération folliculaire et/ou pour lutter contre une alopécie, ladite alopécie pouvant être choisie parmi l'alopécie androgénétique et l'alopécie post-ménopausique.

L'invention concerne également une méthode cosmétique non-thérapeutique pour des soins de cheveux et/ou du cuir chevelu, et/ou pour promouvoir la croissance capillaire, plus particulièrement pour promouvoir la repousse capillaire, et/ou pour augmenter la densité des follicules pileux et/ou pour obtenir une chevelure plus couvrante et/ou pour favoriser la

régénération folliculaire et/ou pour lutter contre une alopécie, ladite alopécie pouvant être choisie parmi l'alopécie androgénétique et l'alopécie post-ménopausique.

L'invention a aussi pour objet une méthode cosmétique non-thérapeutique de promotion de la croissance capillaire, plus particulièrement de promotion de la repousse capillaire, en particulier de prévention et/ou de traitement d'une alopécie, par exemple l'alopécie androgénétique et l'alopécie post-ménopausique, comprenant l'utilisation d'un extrait de Garcinia mangostana ou d'une composition cosmétique ou dermatologique comprenant au moins un extrait de Garcinia mangostana avec au moins un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, tels que définis ci-dessus.

EXEMPLES

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Les dix premiers exemples concernent la préparation d'un extrait utilisé pour l'invention.

Exemple 1 : Extraction à reflux à l'éthanol 90%

377 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits à reflux sous agitation par 3,8 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 100 grammes d'une poudre orangée avec un rendement massique de 26%. L'extrait sec obtenu contient 15,9% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 2 : Extraction à reflux à l'éthanol 90% suivie d'une mise sur support

200 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits à reflux sous agitation par 2 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et est séché sur maltodextrine de façon à obtenir 142 grammes d'extrait sous forme d'une poudre beige orangé. L'extrait

contient 75% de maltodextrine et 3,5% d'alpha-mangostine en poids de l'extrait.

Exemple 3 : Extraction à reflux à l'éthanol 90% suivie d'une mise sur support

1000 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits à reflux sous agitation par 10 litres d'un mélange éthanol/eau 90 : 10 (v/v) pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et est séché sur 1,2-pentanediol de façon à obtenir 747 grammes d'extrait sous forme d'un liquide visqueux sombre. L'extrait contient 70% de 1,2-pentanediol et 4,9% d'alpha-mangostine en poids de l'extrait.

Exemple 4 : Extraction à reflux à l'hexane

17 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits à reflux sous agitation par 170 millilitres d'hexane pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 200 milligrammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 1,2%. L'extrait sec obtenu contient 75,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 5 : Extraction à l'éthanol 96% assistée par ultra-sons

36 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont mis en contact avec 350 millilitres d'éthanol 96% puis extraits sous l'action des ultra-sons (20kHz) pendant 3 fois une minute à une amplitude de 100%. L'extrait est ensuite filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 7,9 grammes d'une poudre rouge violacée avec un rendement massique de 22%. L'extrait sec obtenu contient 16,4% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 6 : Extraction à reflux à l'éthanol 96%

20 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits à reflux sous agitation par 200 millilitres d'éthanol 96% pendant 1 heure dans un réacteur. L'extrait est ensuite

filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 5,3 grammes d'une poudre rouge violacée avec un rendement massique de 26%. L'extrait sec obtenu contient 16,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 7 : extraction hydrotropique avec une solution aqueuse d'heptylglucosides 1,5M

26 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits pendant 2 heures à 40°C sous agitation par 260 millilitres d'une solution aqueuse d'heptylglucosides 1,5M. Après filtration sur plaque de filtration K900, le filtrat est acidifié à pH=2 puis dilué avec 11 volumes d'eau acidifiée à pH=2. Après centrifugation, le culot est repris et séché de manière à obtenir une pâte orangée avec un rendement massique de 7,3%. L'extrait sec obtenu contient 17,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 8 : extraction hydrotropique avec une solution aqueuse de butyl xylosides à 25%

20 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits pendant 2 heures à température ambiante sous agitation par 200 millilitres d'une solution aqueuse de butyl xylosides à 25% massique. Après filtration sur plaque de filtration K900, le filtrat est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré. Le surnageant est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré et rassemblé avec le culot précédent, de façon à obtenir l'extrait sec de Garcinia mangostana sous forme d'une poudre marron avec un rendement massique de 4,9%. L'extrait sec obtenu contient 53,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 9 : Extraction hydrotropique avec une solution aqueuse de butyl xylosides (APXC4) assistée par extrusion

670 grammes de péricarpes secs de Garcinia mangostana sont introduits dans le premier fourreau d'un extrudeur bivis Clextral BC45 avec un débit de 40 kg/h. Est ensuite introduite une solution aqueuse de butyl xylosides à 26% massique avec un

débit de 120 kg/h. La température appliquée aux différents fourreaux est de 60°C. Au bout d'une minute, l'extrait de péricarpes de Garcinia mangostana est récupéré en sortie d'extrudeur grâce à un fourreau filtrant permettant une séparation solide/liquide. Après clarification, la solution est diluée par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré. Le surnageant est dilué par 2 volumes d'eau. Après centrifugation, le culot est récupéré et rassemblé avec le culot précédent, de façon à obtenir l'extrait sec de Garcinia mangostana sous forme de pâte orangée avec un rendement massique de 0,4%. L'extrait sec obtenu contient 50,0% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 10 : Extraction par CO_2 supercritique

470 grammes de péricarpes secs broyés de Garcinia mangostana sont extraits pendant 2 heures à 50°C et sous 50 bars par du CO_2 supercritique dont le débit est de 10 kg/h. L'extrait est ensuite solubilisé dans de l'éthanol puis filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 3,4 grammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 0,7%. L'extrait sec obtenu contient 9,45% en poids d'alpha-mangostine.

Le marc (466 grammes) est ensuite extrait pendant 1 heure à 50°C et sous 50 bars par du CO_2 supercritique avec pour co-solvant de l'éthanol (débits de 10 kg/h et 1kg/h, respectivement). L'extrait est filtré sur plaque de filtration K900 et le solvant est évaporé de manière à obtenir 2,3 grammes d'une pâte jaune orangé avec un rendement massique de 0,5%. L'extrait sec obtenu contient 22,3% en poids d'alpha-mangostine.

Exemple 11 : Evaluation d'un extrait de Garcinia mangostana sur l'inhibition de JAK1, JAK2 et JAK3 humaines

JAK-STAT est une voie de signalisation de transduction régulant la croissance, la survie, la différenciation et la résistance aux pathogènes. Cette voie médie les effets des cytokines, des interférons et des facteurs de croissance. Chez les mammifères la famille JAK est constituée de quatre membres :

JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Il est montré dans une étude réalisée sur des follicules pileux de souris, que la voie JAK-STAT est dynamiquement régulée dans le cycle capillaire ; en effet la voie JAK-STAT est activée lors des phases catagène et télogène et réprimée au début de la phase anagène. De plus il est démontré chez la souris, qu'un traitement topique en phase télogène avec des inhibiteurs de la voie JAK-STAT, incluant le tofacitinib (JAK1/3 > JAK2 > TYR2) et le ruxolitinib (JAK1/2 > TYR2 > JAK3), résultait en une réentrée rapide en début de phase anagène (Harel et al., 2015 Sci. Adv.1,e1500973). Dans cette même étude il est également montré que l'inhibition de JAK-STAT dans des follicules pileux humains augmente la croissance du cheveu *ex vivo*. Ces données suggèrent que la voie de signalisation JAK-STAT pourrait être une nouvelle cible pour stimuler la croissance des cheveux.

Le but de cet exemple est d'évaluer si un extrait de Garcinia mangostana peut inhiber la voie de signalisation JAK-STAT. Cette inhibition est évaluée sur des protéines recombinantes humaines JAK1, JAK2 ou JAK3.

Méthodes

Un extrait de Garcinia mangostana selon l'exemple 1 est dilué dans du DMSO et est testé à diverses concentrations (0,1 - 1000 µg/ml). Les contrôles positifs (Tofacitinib et Ruxolitinib) sont également évalués dans ce test.

Les produits à tester sont incubés avec une protéine recombinante humaine JAK1, JAK2 ou JAK3 avec un tampon réactionnel (Tris/HCl pour JAK1, MOPS (acide 3-morpholino-1-propanesulfonique) pour JAK2 et JAK3), de l'EDTA et les substrats peptidiques spécifiques. La réaction de phosphorylation est ensuite initiée par l'addition d'un mélange d'acétate de magnésium et d'ATP radiomarqué (45µM pour JAK1 et JAK2 et 10µM pour JAK3). Après incubation pendant 40 minutes à température ambiante, la réaction est stoppée par ajout d'acide phosphorique. Quatre lavages avec l'acide phosphorique et un avec le méthanol sont réalisés pour éluer les petites molécules dont l'ATP marqué. Enfin la radioactivité du substrat

phosphorylé spécifique est comptée. Les composés sont testés sur 3 expériences distinctes et pour chaque expérience, des doublons sont réalisés.

Les courbes d'inhibition sont construites et des valeurs de CI_{50} sont calculées pour chaque sous-type JAK. Une CI_{50} (concentration inhibitrice à 50%) correspond à la concentration d'un composé qui inhibe 50% de l'effet observé.

Les valeurs des CI_{50}, en µg/ml, de chaque protéine recombinante JAK1, JAK2 et JAK3 en fonction du produit testé incubé sont présentées dans le tableau 1 suivant :

[Tableau 1]

Composés	JAK1	JAK2	JAK3
	CI_{50} (µg/ml)	CI_{50} (µg/ml)	CI_{50} (µg/ml)
Ruxolitinib	0,00037	0,00023	0,0060
Tofacitinib	0,00087	0,00367	0,00057
Extrait Gar mang.	6,6	46,2	1,4

Gar mang. : Garcinia mangostana

Les résultats obtenus avec les composés de référence (Ruxolitinib et Tofacitinib) sont conformes à ceux attendus. En effet, ces deux composés inhibent fortement l'activité JAK-STAT (entre 97% et 100% d'inhibition maximale, avec des valeurs de CI_{50} très faibles (de l'ordre du nanogramme par millilitre). Ruxolitinib montre une affinité plus importante pour JAK1 ou JAK2 que pour JAK3. Alors que Tofacitinib a plus d'affinité pour JAK1 ou JAK3 que pour JAK2. Ces résultats attendus valident ce test.

L'extrait de Garcinia mangostana montre une forte inhibition de JAK1 (100% d'inhibition maximale) avec une valeur de CI_{50} de 6,6 µg/ml, une forte inhibition de JAK2 (100% d'inhibition maximale) avec une valeur de CI_{50} un peu plus élevée de 46,2 µg/ml, et également une forte inhibition pour JAK3 (100% d'inhibition maximale) avec une valeur de CI_{50} de 1,4 µg/ml.

Ce test démontre que l'extrait de Garcinia mangostana

induit une inhibition de l'activité tyrosine kinase (avec une affinité plus forte pour JAK1 et JAK3 que pour JAK2), dévoilant une activité pharmacologique d'intérêt pour promouvoir la croissance capillaire.

Exemple 12 : Confirmation de l'activité inhibitrice de la voie JAK-STAT d'un extrait de Garcinia mangostana au niveau cellulaire

Le but de cet exemple est de confirmer l'activité inhibitrice d'un extrait de Garcinia mangostana de la voie de signalisation JAK-STAT sur un modèle cellulaire, les kératinocytes folliculaires de la gaine épithéliale externe de follicule pileux (modèle ORS Outer Root Sheath). Dans ce modèle, l'interleukine IL-6 est utilisée pour activer la voie JAK1/2-STAT3 par l'activation des récepteurs d'IL-6 et du GP130 qui sont tous les deux exprimés au niveau de cette gaine épithéliale des follicules pileux. IL-6 est une cytokine qui agit comme un inhibiteur du cycle de croissance du cheveu, sa surexpression dans un modèle de souris transgénique entraine une croissance du cheveu retardée. Par ailleurs, dans l'alopécie androgénétique IL-6 serait surexprimée dans les cellules de la papille dermique sous l'influence des androgènes (Kwack et al., 2012,J Invest Dermatology 132(1) 43-9). Il a également été reporté qu'IL-6 retarde la croissance du follicule pileux chez l'homme.

Méthode

L'étude est réalisée sur des kératinocytes folliculaires de la gaine épithéliale externe de follicule pileux (modèle ORS Outer Root Sheath). Les kératinocytes sont mis en culture en plaque de 96 puits dans un milieu adéquat (CnT-PR de Cellntec). Vingt-quatre heures après, les cellules sont lavées avec un tampon phosphate alcalin (PBS) et le milieu est changé par le milieu CnT-PR-H (milieu de maintien standard pour des kératinocytes primaires humains). Après 48 heures, les cellules sont traitées pendant 1 heure avec les composés à tester (extrait de Garcinia mangostina à 10 et 30µg/ml dilué dans du DMSO) et les composés de référence (Ruxolutinib et Tofacitinib à 5µM tous les deux,

dilués dans du DMSO). L'extrait de Garcinia mangostana testé est un extrait selon l'exemple 1 de la présente invention. Puis le traitement de stimulation par IL-6 est réalisé à 100 ng/ml pendant 15 minutes.

Toutes les conditions sont testées sur des cellules de n=3 donneurs distincts. Les extraits de Garcinia mangostana sont testés sur n=3 expériences distinctes, les conditions contrôles, de stimulation et avec les composés de référence sont réalisés sur n=6 expériences. Pour chaque expérience, les données sont réalisées en triple exemplaire.

L'activité de JAK est estimée par l'évaluation du niveau de phosphorylation de la protéine STAT3. L'analyse statistique est réalisée par un test paramétrique après vérification de la normalité et de l'équivalence de la variance, sinon un test non-paramétrique est choisi.

Résultats

Les résultats sont résumés dans le tableau 2 suivant :

[Tableau 2]

Condition	Groupes	Niveau de STAT3 phosphorylé		
		Moyenne	esm	% inh
-	Contrôle	1,11	0,04	100
IL-6	Contrôle	1,32	0,03	0
IL-6	Ruxolutinib	1,13	0,05	90
IL-6	Tofacitinib	1,20	0,05	59
IL-6	Garc mang (10µg/ml)	0,92	0,04	190
IL-6	Garc mang (30µg/ml)	1,03	0,03	136

esm : erreur standard à la moyenne ; %inh : pourcentage d'inhibition ; Garc mang : extrait de Garcinia mangostina.

Le traitement des kératinocytes avec l'IL-6 induit une augmentation significative du niveau de phosphorylation de STAT3, cette augmentation atteint 19% et est statistiquement significative ($P<0,01$). Les composés de référence (Ruxolutinib

et Tofacitinib testés à 5µM) réduisent significativement le niveau de phosphorylation de STAT3, respectivement de 90% et 59%, P<0,05 pour les deux composés. Ces résultats attendus valident le test.

L'extrait de Garcinia mangostana aux deux concentrations testées inhibe significativement et de façon très marquée le niveau de phosphorylation de STAT3 induit par la stimulation par IL-6.

Les inventeurs mettent ainsi en évidence l'intérêt d'un extrait de Garcinia mangostana dans la promotion de la repousse capillaire.

Exemples 13 : Evaluation d'un extrait de Garcinia mangostana sur la synthèse et la libération de Versican

L'ancrage des follicules pileux résulte d'une organisation complexe, composée de protéoglycanes, de protéines matricielles comme le collagène et des structures d'ancrage tels que les desmosomes et les hémidesmosomes. Les protéoglycanes participent à l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire, à l'adhésion des cellules entre elles, aussi bien qu'à la différenciation cellulaire. Les desmosomes médient également l'adhésion cellules-cellules et permettent l'ancrage du réseau des filaments intermédiaires à la membrane plasmique. Une étude montre que des mutations dans des protéines de l'ancrage des follicules pileux et plus spécifiquement dans les protéines des desmosomes résulte en hypotrichose chez la souris mais aussi chez l'homme (Nagasawa et al., Dermatol Ther (Heidelb), 2016, 6:59-68). L'hypotrichose est une maladie à la fois de la peau et du cuir chevelu qui désigne un arrêt de toute croissance pilaire. De plus il est rapporté que l'alopécie androgénétique est associée à une miniaturisation du follicule pileux et finalement une perte des propriétés d'ancrage.

Les protéoglycanes sont composés de l'association de glycosaminoglycanes, lesquels sont des polysaccharides anioniques et de protéines de base. Chaque protéine de base étant associée de façon préférentielle avec une chaine de glycosaminoglycane spécifique. Les glycosaminoglycanes sont classés en chondroïtine sulfate, héparane sulfate, kératine

sulfate ou dermatane sulfate selon leur structure chimique. Il est montré qu'il existe une distribution variable des composants de ces protéoglycanes dépendant de la localisation et de l'état de croissance du cheveu. La papille dermique contient un niveau important de protéine de base et une large variété de glycosaminoglycanes. Ces glycosaminoglycanes sont connus pour se lier et moduler un nombre important de biomolécules impliquées dans la différenciation cellulaire ou la prolifération. On peut citer FGF (Fibroblast Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), Shh (Sonic HedgeHog), BMPs (Bone Morphogenetic Protein), Wnt (Wingless Integration site) et HGF (Hepatocyte Growth Factor). Tous ces facteurs sont bien connus pour être impliqués dans la morphogénèse du follicule pileux. Ce réseau en formant un microenvironnement spécifique au follicule pileux agit aussi comme un réservoir de modulateurs et facteurs de croissance et est par conséquent impliqué dans l'homéostasie du follicule pileux et dans la régulation de la prolifération et différenciation des cellules folliculaires.

Le Versican est un large protéoglycane de la famille des chondroïtine sulfate. Il est produit par les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les kératinocytes et est impliqué dans le maintien et la fermeté cutanée. Il intervient dans l'adhésion cellulaire au sein de la matrice extracellulaire. Il joue un rôle significatif dans la migration cellulaire, la prolifération et la différenciation. Le Versican est exprimé dans la papille dermique du follicule pileux, dans la partie proximale de la gaine du tissu conjonctif, avec une diminution progressive vers la partie distale. L'expression de son gène spécifique dans la papille dermique est importante pendant la phase anagène et diminue dès le début de la phase catagène. Son expression est régulée par la voie de signalisation β-catenin. Cette expression spécifique du Versican montre son importance dans la phase de croissance du cheveu.

Le but de cet exemple est d'évaluer si un extrait de Garcinia mangostana peut influencer la synthèse et la libération de Versican, un composant d'ancrage du follicule pileux.

Méthode

Les expériences sont réalisées sur des cellules de papille dermique humaines issues des follicules pileux de trois donneurs. Les cellules sont ensemencées dans des plaques de 96 puits et mises en culture pendant 24 h avec les compléments nécessaires. Les cellules sont ensuite traitées pendant 48 h avec les produits à tester (extrait de Garcinia mangostana à 3 ou 10µg/ml dilué dans du DMSO). L'extrait de Garcinia mangostana testé est un extrait selon l'exemple 1 de la présente invention. A la fin de l'incubation, les surnageants sont collectés et un test ELISA est réalisé pour évaluer la synthèse et la libération de Versican. Toutes les conditions expérimentales sont réalisées avec n=3 donneurs et n=3 répliques techniques. La quantité de Versican dans les surnageants est mesurée grâce à un kit ELISA spécifique selon les instructions du fournisseur (Cusabio).

Résultats

Les concentrations de Versican mesurées dans les surnageants sont représentées dans le tableau 3 ci-dessous :

[Tableau 3]

	Concentration moyenne de Versican dans le surnageant (ng/ml)	esm	Stats
Témoin	16,71	2,65	-
Extrait Garcinia mangostana à 3 µg/ml	15,56	2,39	P=NS
Extrait Garcinia mangostana à 10 µg/ml	46,61	11,32	P<0,01

esm : erreur standard à la moyenne ; Stats : la comparaison inter-groupes est réalisé par une ANOVA à mesures répétées suivie par un post test de Dunnett.

Le traitement des cellules de la papille dermique avec un extrait de Garcinia mangostana à 10µg/ml induit également une forte activation statistiquement significative ($P<0.01$) de la synthèse et de la libération de Versican. Une concentration plus faible d'un extrait de Garcinia mangostana à 3µg/ml, ne suffit pas pour activer cette cible. L'extrait de Garcinia mangostana inhibe l'activité JAK-STAT avec des valeurs de CI_{50} de l'ordre de 1 à 46 µg/ml selon le sous-type comme exposé dans l'exemple 10. Il n'est donc pas illogique qu'une concentration supérieure à 3µg/ml soit nécessaire pour augmenter significativement la synthèse et la libération d'un protéoglycane puisque l'activation de Versican n'est pas en lien avec l'inhibition de la voie JAK/STAT.

REVENDICATIONS

1. Extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de l'alopécie en promouvant la croissance capillaire.
2. Extrait pour son utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit extrait est un extrait de péricarpe du fruit de Garcinia mangostana.
3. Extrait pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que ledit extrait est destiné à être appliqué par voie topique.
4. Extrait pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans laquelle l'alopécie est choisie dans le groupe constitué par l'alopécie androgénétique, l'alopécie réactionnelle, l'alopécie post-ménopausique et l'alopécie areata.
5. Utilisation non-thérapeutique d'un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana pour promouvoir la repousse capillaire.
6. Composition dermatologique comprenant au moins un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable pour son utilisation dans la prévention ou le traitement de l'alopécie en promouvant la croissance capillaire.
7. Composition dermatologique pour son utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'extrait de Garcinia mangostana est un extrait de péricarpe du fruit de Garcinia mangostana.
8. Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 et 7, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,001 à 5%, de préférence 0,005 à 1% d'extrait de Garcinia mangostana en poids d'extrait sec par rapport au poids total de la composition.
9. Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que la composition est destinée à une application topique.

10. Composition dermatologique pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 9 dans laquelle l'alopécie est choisie dans le groupe constitué par l'alopécie androgénétique, l'alopécie réactionnelle, l'alopécie post-ménopausique et l'alopécie areata.

11. Composition cosmétique pour promouvoir la croissance capillaire, en particulier pour promouvoir la repousse capillaire comprenant au moins un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana avec au moins un excipient dermatologiquement acceptable.

12. Composition cosmétique selon la revendication 11 dans laquelle l'extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana est le seul principe actif pour promouvoir la croissance capillaire.

13. Utilisation non-thérapeutique d'une composition cosmétique comprenant au moins un extrait hydroalcoolique de Garcinia mangostana avec au moins un excipient cosmétiquement acceptable pour promouvoir la repousse capillaire.