

# Étude clinique d'une SuperOxide Dismutase de melon naturelle et bioactive (SOD B Dimpless<sup>®</sup>) sur la cellulite

## Clinical trial of a natural and bioactive melon SuperOxide Dismutase (SOD B Dimpless<sup>®</sup>) on cellulite

B. Lemaire · S. Le Quéré · G. Simoneau · D. Lacan

© Lavoisier SAS 2015

**Résumé** Une étude clinique, randomisée en double aveugle contre placebo, a été conduite sur 41 femmes ayant de la cellulite, âgées de 31 à 50 ans. 21 d'entre elles ont été supplémentées oralement avec SOD B Dimpless<sup>®</sup>, un jus de melon séché hautement concentré en SuperOxide Dismutase (SOD), à 40 mg par jour (480 IU SOD) pendant 56 jours consécutifs. La cellulite a été mesurée par l'évaluation visuelle des capitons graisseux sur le ventre et les cuisses, à l'aide d'une échelle linéaire. La supplémentation orale avec SOD B Dimpless<sup>®</sup> a significativement réduit la cellulite sur les cuisses en comparaison avec le groupe placebo après 28 jours. Cette réduction est amplifiée après 56 jours de supplémentation. Le mécanisme d'action pourrait impliquer l'induction de l'expression des enzymes antioxydantes endogènes, conduisant à l'inhibition de la fibrose et à la stimulation de la lipolyse. D'autres investigations sont nécessaires afin de confirmer le mode d'action de SOD B Dimpless<sup>®</sup> contre la cellulite.

**Mots clés** Stress oxydant · Enzymes antioxydantes · Fibrose · Lipolyse

**Abstract** A randomized, double blind, placebo controlled clinical study was conducted on 41 women with cellulite aged between 31 and 50 years old. 21 of these were orally supplemented with SOD B Dimpless<sup>®</sup>, a natural dry melon juice highly concentrated in SuperOxide Dismutase (SOD) at 40 mg per day (480 IU SOD), during 56 consecutive days. Cellulite was measured visually by scoring fat nodes on stomach and thighs, according to a linear scale. The oral supplementation with SOD B Dimpless<sup>®</sup> significantly reduced

cellulite on thighs compared to the placebo after 28 days. This reduction is amplified after 56 days of supplementation. The mechanism of action may involve the induction of endogenous antioxidant enzymes expression, leading to the inhibition of fibrosis and the stimulation of lipolysis. Further investigations are necessary to document the way of action of SOD B Dimpless<sup>®</sup> against cellulite.

**Keywords** Oxidative stress · Antioxidant enzymes · Fibrosis · Lipolysis

## Introduction

Dans une société où l'apparence joue un rôle de plus en plus important, la cellulite représente une problématique de beauté majeure à l'origine du développement d'un déséquilibre émotionnel et psychologique chez de nombreuses femmes. La cellulite est un phénomène qui touche plus de 80% des femmes post-pubères, soulignant la forte demande pour une solution efficace permettant de lutter contre le développement de la cellulite [1-3].

Même si le mécanisme exact de son développement n'est pas encore complètement élucidé, la cellulite résulte d'un élargissement des lobules graisseux, de protubérances du tissu adipeux au sein du derme, et de modifications des fibres du tissu conjonctif à l'origine d'une fibrose. L'ensemble de ces phénomènes conduit à l'apparition de l'aspect bien connu de « peau d'orange » sur les fesses, les cuisses, les hanches et le ventre [4-6].

Une des causes fondamentales de l'apparition de la cellulite est liée à l'hypertrophie adipocytaire, c'est-à-dire l'augmentation de la taille des cellules graisseuses, ou adipocytes [2]. Celle-ci résulte en partie d'une perturbation du métabolisme lipidique avec l'inhibition de la lipolyse, c'est-à-dire de la dégradation des lipides [7]. Même si l'apparition de la cellulite ne doit pas être confondue avec l'obésité, certains auteurs ont observés que la cellulite était plus

B. Lemaire (✉) · S. Le Quéré · D. Lacan  
Bionov SARL, 939, rue de la Croix Verte, 34090 Montpellier  
e-mail : benoit.lemaire@bionov.fr

G. Simoneau  
Hôpital Lariboisière, Unité de Recherche Thérapeutique,  
75010 Paris

prononcée chez les femmes obèses [8]. Cette aggravation de la cellulite avec le surpoids, et la corrélation existante entre Indice de Masse Corporel (IMC) et sévérité de la cellulite [8], reflète l'expansion du tissu adipeux au sein du derme lorsque le volume de gras est augmenté [1].

Ces modifications du métabolisme adipocytaire sont à l'origine d'une production accrue d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) et d'une diminution des défenses antioxydantes, conduisant à un état de stress oxydant [9,10]. Siems et al. ont mis en évidence une augmentation des dommages oxydatifs sur les lipides et les protéines chez les femmes ayant de la cellulite [11].

D'autres études ont montré que des composés antioxydants, capable d'éliminer les ERO, pouvaient améliorer le métabolisme lipidique [12,13]. Pina-Zentella et al. ont montré que la taurine stimulait le processus de lipolyse des adipocytes [14]. Ainsi, la SOD, première ligne de défense antioxydante, pourrait également être bénéfique dans l'inhibition de l'hypertrophie adipocytaire. Carillon et al. ont reporté une stimulation de la lipolyse chez des hamsters obèses oralement supplémenté avec SODB, un jus de melon séché hautement concentré en SOD [15].

La seconde principale cause de l'apparition de la cellulite est liée au développement d'une fibrose du tissu conjonctif, conséquence de l'évagination des lobules graisseux dans le derme [5,6]. En effet, lorsque soumis à des changements de pression, les cellules graisseuses doivent adapter leur forme sans modifier leur volume. L'accumulation progressive de graisses conduit à une destruction des fibres de collagènes et au développement de brins fibreux épaissies et raidies limitant l'évagination des lobules graisseux [16]. Ce processus est à l'origine d'une accumulation de tissus conjonctif, caractéristique d'une fibrose localisée dans les zones touchées par la cellulite (ventre, cuisses et flancs) [7,16].

Il existe une étroite relation entre la modification du statut oxydatif et la fibrose [11,17]. L'un des principaux mécanismes responsables de la fibrose est la libération d'ERO, comme l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ ), par des cellules inflammatoires [18,19].

En raison de leur forte instabilité, ces ERO vont alors se lier à des structures adjacentes et provoquer des dommages au tissu conjonctif et réseau vasculaire [20].

La génération de dommages oxydatifs a été reportée dans de nombreux cas de fibroses observés sur des modèles animaux, mais également chez l'homme [21]. L'utilisation d'antioxydants est donc une solution permettant de résorber ces fibroses. Siems et al. ont mis en évidence la corrélation entre la diminution du stress oxydant et l'amélioration des propriétés mécaniques de la peau, conduisant à un aspect plus lisse de la peau [11]. Ainsi, les enzymes antioxydantes comme la SOD pourraient être efficace dans la prévention de l'accumulation d'ERO et leurs conséquences sur les fibroses [19]. Les propriétés anti-fibrotiques de la SOD ont

été longuement étudiées et sont aujourd'hui bien établies [19,22-25]. Dans les années 1990, la SOD fut même utilisée en tant que médicament sous forme injectable (Orgotein<sup>®</sup>, Pegorgotein<sup>®</sup>, et Ormentein<sup>®</sup>) afin de prévenir et traiter les fibroses radio induites. Vozenin-bretons et al. ont notamment démontré que le mécanisme d'action de la SOD était corrélé à l'inhibition de l'expression de la cytokine pro-fibrotique Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [24]. Ce mécanisme conduit à la dégradation du collagène et à la dissolution du réseau fibrotique [26].

Partant de ce fond scientifique, l'objectif de cette présente étude est de tester cliniquement l'efficacité d'une supplémentation orale avec SOD B Dimpless<sup>®</sup>, un jus de melon séché encapsulé hautement concentré en SOD sur la réduction de la cellulite.

## Matériel et méthodes

### Design de l'étude

L'étude a été réalisée au sein d'un laboratoire privé d'expérimentation clinique en France, sur 41 femmes en bonne santé, âgées entre 31 et 50 ans, et présentant de la cellulite.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : les femmes non-fumeuses et en bonne santé entre 30 et 50 ans, avec des capitons graisseux visibles sur les cuisses et/ou l'abdomen.

Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants : les femmes atteintes de pathologies cutanées sur les zones étudiées, souffrant de maladies cardiovasculaires, sous traitements agissant sur les lipides sous-cutanés ou ayant arrêté le traitement il y a moins d'un mois, sous tous types de traitements topiques ou systémiques au cours des semaines précédentes susceptibles d'interférer avec l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité du produit étudié, sous prises de médicaments en continu les 7 jours ayant précédés l'inclusion, sous médicaments pris pendant plus de deux semaines dans le mois précédent l'inclusion, sous compléments alimentaires dans les deux mois précédant l'inclusion, présentant une allergie connue à l'un des composants.

Les femmes ont été divisées en deux groupes distincts :

- Le groupe CL (n=21), supplémenté avec 40 mg par jour de SOD B Dimpless<sup>®</sup> (480 IU SOD) pendant 56 jours ;
- Le groupe PL (n=20), supplémenté avec un placebo pendant 56 jours.

Les sujets ne pouvaient pas modifier leur régime alimentaire et leurs habitudes sportives pendant le déroulement de l'étude.

## Produit testé

SOD B Dimpless<sup>®</sup> est un jus de melon séché et encapsulé, hautement concentré en SuperOxyde Dismutase (12,000 IU SOD/g), obtenu à partir d'une variété spécifique de melon Cantaloup (*Cucumis melo* L.), non-OGM, exclusivement cultivée par Bionov (Avignon, France).

## Tolérance globale

Au départ de l'étude, à J0, l'état de santé global des sujets et leur histoire médicale ont été évalués après examen clinique réalisé par le médecin en charge de l'étude dans le but de vérifier la compatibilité de leur état de santé avec la prise du produit étudié (risque de diminution de la pression sanguine).

Après 56 jours de supplémentation, à J56, les possibles effets ressentis et/ou observés ont été reportés afin de permettre l'évaluation de la tolérance globale. Cette évaluation prend en compte les éléments pertinents rapportés par le sujet (signes fonctionnels et physiques) ainsi que ceux notés durant l'examen clinique (signes cliniques). La comparaison de ces signes fut effectuée pour permettre de conclure sur la tolérance finale du produit étudié. La tolérance globale du produit étudié a été définie comme le résultat le moins favorable.

## Évaluation des capitons

Les capitons ont été évalués sur les cuisses et le ventre à J0, J28 et J56.

Dans la littérature, la sévérité de la cellulite est généralement évaluée avec différentes méthodes visuelles et photographiques, bien qu'aucunes méthodes validées n'aient encore émergées.

Dans la présente étude, le praticien évalue visuellement la cellulite grâce à une méthode sans contact, c'est-à-dire sans pincement de la peau. Des images en trois dimensions (3D) ont été obtenues à l'aide d'un scanner à balayage laser tridimensionnel situé sur une plate-forme linéaire. Le ventre et les cuisses des sujets ont été scannés alors que les sujets étaient assis sur une surface plane avec les genoux pliés à un angle de 90° afin d'éviter la compression des cuisses. Les images ont été prises à l'arrière des cuisses ainsi que latéralement où la cellulite est la mieux visible. Le scanner fonctionne sur le principe de la triangulation : une source de lumière constante (laser) et rasante passe à travers deux lentilles cylindriques, le profil en surbrillance est réfléchi à l'aide de miroirs jusqu'à un capteur vidéo, et est numérisé. Le scanner se déplace le long d'une trajectoire linéaire et effectue près de 500 traitements d'images (à incrémentation égales) de contour de surface (402 X 170 mm). Les ombres, la lumière ambiante et la couleur de la peau n'affectent pas les résultats du scanner.

Les images obtenues ont été observées et la cellulite a été évaluée à l'aide d'une échelle linéaire non-structurée définie par le praticien, classée de 1 à 10 en fonction de la sévérité de la cellulite comme suit :

- 0 correspond à « absence de cellulite »
- 1 à 3 correspond à « cellulite peu prononcée »
- 4 à 6 correspond à « cellulite modérée »
- 7 à 10 correspond à « cellulite sévère »

L'évaluation par le médecin de l'aspect de la peau et de l'incidence de la cellulite donne une bonne indication de l'efficacité visuelle du produit.

## Analyse statistique

L'action de SOD B Dimpless<sup>®</sup> d'une part, et du placebo d'autre part, ont été évaluées dans le temps par des mesures successives selon la méthode Anova, suivie par des comparaisons par paires de trois temps (J0, J28, J56) en utilisant le test de Fisher. La comparaison entre les groupes CL et PL a été réalisée en utilisant une Anova factorielle à chaque changement (J28-J0 et J56-J0). Une valeur de  $P < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

### Population étudiée

41 femmes, âgées de 31 à 50 ans (moyenne 44), avec un IMC de 23 à 30, ont participé à cette étude. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes au départ de l'étude concernant l'évaluation des capitons, confirmant l'homogénéité des groupes à J0.

### Tolérance

Seulement un sujet dans le groupe CL et deux sujets dans le groupe PL ont reporté des sensations transitoires d'inconfort qui pourraient être liées au produit ou au placebo respectivement ingéré. Aucune variation notable de la pression sanguine et du pouls n'a été observée quel que soit le groupe.

Dans les conditions de l'étude, menée sous contrôle clinique, le produit SOD B Dimpless<sup>®</sup> et le placebo ont été globalement très bien tolérés.

### Évaluation des capitons

Les groupes étaient sensiblement similaires à J0.

## Ventre

L'évaluation visuelle des images obtenues par le praticien n'a révélé aucune évolution significative des capitons sur le ventre dans le groupe CL, par rapport au groupe PL à J28 ou J56. Les données sont rapportées dans le Tableau 1.

## Cuisses

Lorsque comparée à la valeur basal (J0), SOD B Dimpless® induit une diminution visuelle des capitons sur les cuisses de -3,4% en moyenne à J28 (P= 0,007) et de -6,8% en moyenne à J56 (P= 0,039). Les données sont présentées dans le Tableau 2.

Lorsque comparé au groupe supplémenté avec le placebo (PL), SOD B Dimpless® réduit significativement la cellulite des cuisses de 9,5% et 11,3%, respectivement à J28 et J56. L'amélioration a été observée chez 71% des sujets à J28 et 67% à J56. L'analyse statistique comparative a montré une diminution significative du score des capitons dans le groupe supplémenté avec SOD B Dimpless® (CL) en comparaison avec le groupe placebo (PL) à J28 (P= 0,0152) et J56 (P= 0,0217). Ces résultats, présentés dans la Fig. 1 et le Tableau 2, illustrent l'efficacité de SOD B Dimpless® qui permet de réduire la cellulite des cuisses après 28 et 56 jours d'utilisation.

## Discussion

L'objectif principal de la présente étude était d'évaluer l'effet anti-capitons de SOD B Dimpless® par rapport à un placebo

après 28 et 56 jours d'utilisation. Les résultats obtenus montrent une baisse régulière et continue de la cellulite visible sur les cuisses chez les femmes supplémentées avec SOD B Dimpless® contre placebo à J28 et J56.

L'absence d'effets de SOD B Dimpless® sur les capitons du ventre en comparaison avec le placebo pourrait être dû au fait que les capitons sur cette zone sont beaucoup moins prononcés que sur les cuisses. Dans cette présente étude, l'évaluation moyenne des capitons est de 5,6 sur le ventre contre 6,0 sur les cuisses à J0. Une différence visuelle significative est donc plus difficile à obtenir sur le ventre et peut expliquer la non-significativité des résultats obtenus.

Ces résultats démontrent l'efficacité d'un ingrédient naturel administré par voie orale sur la réduction de la cellulite en comparaison avec un placebo. Ces résultats indiquent également qu'SOD B Dimpless® a une action rapide et durable : une réduction visible de la cellulite sur les cuisses est obtenue seulement après 28 jours, et amplifiée après 56 jours de supplémentation.

Plusieurs études *in vivo* conduites par Carillon et al. ont montrées qu'une supplémentation orale avec SODB, un jus de melon hautement concentré en SOD, induisait l'expression des trois enzymes antioxydantes endogènes que sont la SOD, la catalase (CAT), et la glutathion peroxydase (GPx) dans différents tissus cibles (foie [27], tissu adipeux [15], tissu cardiaque [28]).

Carillon et al. ont notamment mis en évidence la stimulation de l'expression de SOD, CAT et GPx, dans le tissu adipeux d'un modèle d'hamsters obèses supplémentés oralement avec SODB (10 IU SOD/jour, correspondant à 400 IU SOD chez un homme de 60 kg) pendant 28 jours [15]. Carillon et al. ont ajouté qu'une telle induction est liée à l'inhibition du développement d'un stress oxydant, illustrée par la diminution de la production d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> de 67% [15]. Cette inhibition de la production d'ERO est associée à une stimulation de la lipolyse de 43%, une réduction de la taille des adipocytes de 54%, et une inhibition de la fibrose de 52% chez les hamsters obèses supplémentés avec SODB en comparaison avec les animaux obèses non traités [15]. La diminution de la fibrose et de l'hypertrophie adipocytaire pourrait s'expliquer par l'action antioxydante endogène de SOD, CAT et GPx, et l'inhibition de la production d'ERO.

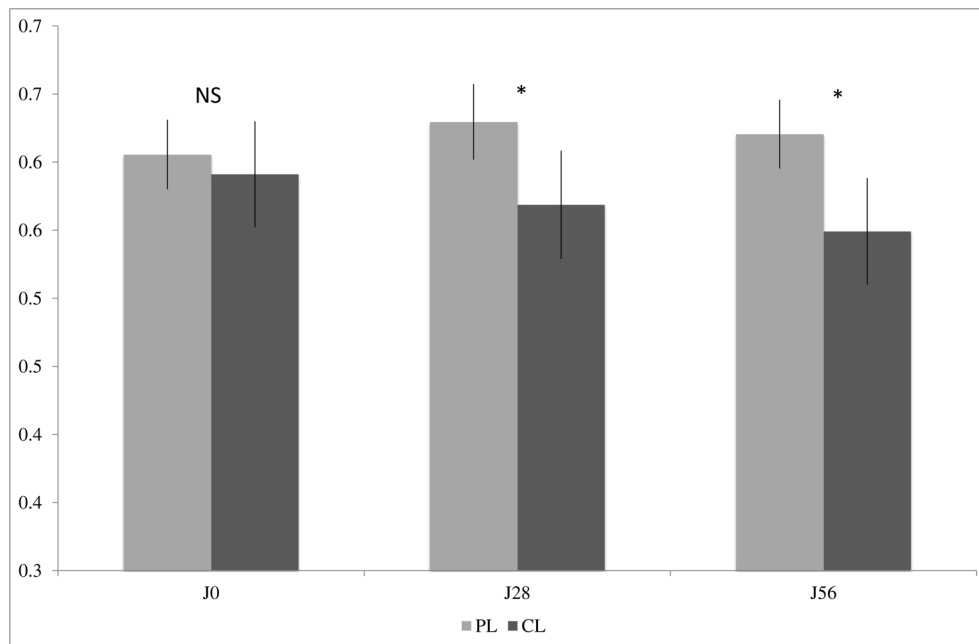
Ces résultats ont établi un lien entre l'induction de l'expression endogène des enzymes antioxydantes, et la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation [28]. Ce mode d'action pourrait expliquer la réduction de la cellulite observée dans la présente étude. Ces résultats suggèrent fortement que la restauration de son pool de défenses antioxydantes endogènes, à la suite d'une supplémentation orale avec SOD B Dimpless®, pourrait représenter une stratégie active contre la cellulite en luttant contre ses deux principales causes identifiées : l'hypertrophie des adipocytes et la fibrose.

**Tableau 1** Évaluation visuelle de la cellulite sur le ventre à J0, J28, et J56 chez les femmes supplémentées avec SOD B Dimpless® (CL) en comparaison avec le groupe placebo (PL). Les valeurs sont les moyennes ± SEM.

	J0	J28	J56
CL (n=21)	5,3 ± 0,2	5,1 ± 0,2	5,0 ± 0,2
PL (n=20)	5,9 ± 0,2	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,2
Valeur P	NS	NS 0,2609	NS 0,8346

**Tableau 2** Évaluation visuelle de la cellulite sur les cuisses à J0, J28, et J56 chez les femmes supplémentées avec SOD B Dimpless® (CL) en comparaison avec le groupe placebo (PL). Les valeurs sont les moyennes ± SEM.

	J0	J28	J56
CL (n=21)	5,9 ± 0,4	5,7 ± 0,4	5,5 ± 0,4
PL (n=20)	6,1 ± 0,3	6,3 ± 0,3	6,2 ± 0,3
Valeur P	NS	0,0152	0,0217



**Fig. 1** Évaluation visuelle des capitons sur les cuisses chez les femmes supplémentées avec SOD B Dimpless® (CL, n=21) en comparaison avec le placebo (PL, n=20). Les valeurs sont la moyenne des scores  $\pm$  SEM. NS : non significatif ; \* :  $P < 0,05$

Pour aller plus loin dans cette théorie, des études complémentaires sur le mécanisme d'action de SOD B Dimpless® pourraient aider à confirmer son efficacité clinique démontrée sur la cellulite. D'autre part, les études qui mettent en évidence le lien entre les propriétés anti-fibrotiques de la SOD et la réduction de la cellulite, pourraient aider à soutenir le mécanisme d'action de cette enzyme antioxydante contre cette problématique esthétique.

De même, d'autres données soulignant l'action possible de la SOD sur la régulation de la taille des cellules graisseuses, apporteraient des preuves supplémentaires de son efficacité contre la cellulite.

## Conclusion

Pour conclure, cette étude clinique rapporte l'effet positif contre la cellulite d'une supplémentation orale avec SOD B Dimpless®, un jus de melon encapsulé hautement concentré en SOD. Cette étude a démontré que les femmes supplémentées par voie orale avec SOD B Dimpless® (40 mg par jour pendant 56 jours) ont moins de cellulite visible sur les cuisses que les femmes du groupe placebo.

Le mécanisme d'action possible de SOD B Dimpless® comprend l'induction de l'expression endogène des trois enzymes antioxydantes, l'inhibition de l'inflammation et du stress oxydant, et par conséquent la réduction de la fibrose et de l'hypertrophie adipocytaire. Cette hypothèse doit être confirmée par des études complémentaires.

**Liens d'intérêts :** les auteurs S. Le Quéré, B. Lemaire et D. Lacan travaillent au sein de la société Bionov.

## Références

- Gold MH (2012) Cellulite – an overview of non-invasive therapy with energy-based systems. *J Dtsch Dermatol Ges* 10(8): 553–8
- Rawlings AV (2006) Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 28(3): 175–90
- Al-Bader T, Byrne A, Gillbro J, et al (2012) Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol* 11(1): 17–26
- Khan MH, Victor F, Rao B, et al (2010) Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 62(3): 361–70
- Pierard GE, Nizet JL, Pierard-Franchimont C (2000) Cellulite: from standing fat herniation to hypodermal stretch marks. *Am J Dermatopathol* 22(1): 34–7
- Pierard GE (2005) Commentary on cellulite: skin mechanobiology and the waist-to-hip ratio. *J Cosmet Dermatol* 4(3): 151–2
- Rossi AB, Vergnanini AL (2000) Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14(4): 251–62
- Mirashed F, Sharp JC, Krause V, et al. (2004) Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 10 (3): 161–8
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114(12): 1752–61
- Le Lay S, Simard G, Martinez MC, et al (2014) Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 908539

11. Siems W, Grune T, Voss P, et al (2005) Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipedema and cellulite. *Biofactors* 24: 275–82
12. Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, et al. (2006) Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sci* 78: 655–63
13. Yang R, Le G, Li A, et al. (2006) Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition* 22: 1185–91
14. Pina-Zentella G, De la Rosa-Cuevas G, Vasquez-Meza H, et al. (2012) Taurine in adipocytes prevents insulin-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and activates Pka and lipolysis. *Amino Acids* 42(5): 1927–35
15. Carillon J, Knabe L, Montalban A, et al (2013) Curative diet supplementation with a melon superoxide dismutase reduces adipose tissue in obese hamsters by improving insulin sensitivity. *Mol. Nutr. Food. Res* 58(4): 842–50
16. Quatresooz P, Xhaufaire-Uhoda E, Pierard-Franchimont C, et al (2006) Cellulite histopathology and related mechanobiology. *Int J Cosmet Sci* 28(3): 207–10
17. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, et al. (1997) The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 11(11): 851–7
18. Del Maestro R, Thaw HH, Bjork J, et al. (1980) Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand Suppl* 492: 43–57
19. Campana F, Zervoudis S, Perdereau B, et al (2004) Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J Cell Mol Med* 8(1): 109–16
20. Draelos ZD (2005) The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol* 4 (4): 221–2
21. Poli G, Parola M (1997) Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radic Biol Med* 22: 287–305
22. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ, et al. (1993) Radiation-induced cutaneo-muscular fibrosis (III): major therapeutic efficacy of liposomal Cu/Zn superoxide dismutase. *Bull cancer* 80(9): 799–807
23. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ, et al (1996) Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(2): 305–12
24. Vozenin-Brotans MC, Sivan V, Gault N, et al. (2001) Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-beta1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. *Free Radic Biol Med* 30 (1): 30–42
25. Housset M, Baillet F, Michelson AM, et al (1989) Action of liposomal superoxide dismutase on measurable radiation-induced fibrosis. *Ann Med Interne* 140(5): 365–7
26. Martin M, Delanian S, Sivan V, et al (2000) Fibrose superficielle radio-induite et TGF-β1. *Cancer Radiother* 4(5): 369–84
27. Carillon J, Romain C, Bardy G, et al (2013) Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation of a melon superoxide dismutase. *Free Radic Bio Med* 65: 254–61
28. Carillon C, Rugale C, Rouanet JM, et al. (2014) Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Int J Food Sci Nutr* 65(5): 602–9

## Clinical trial of a natural and bioactive melon SuperOxide Dismutase (SOD B Dimpless®) on cellulite.

### Etude clinique d'une SuperOxide Dismutase de melon naturelle et bioactive (SOD B Dimpless®) sur la cellulite

B. Lemaire - S. Le Quéré - G. Simoneau - D. Lacan

© Lavoisier SAS 2015

**Abstract** A randomized, double blind, placebo controlled clinical study was conducted on 41 women with cellulite aged between 31 and 50 years old. They were orally supplemented with SOD B Dimpless®, a natural dry melon juice highly concentrated in SuperOxide Dismutase (SOD) at 40 mg per day (480 IU SOD), during 56 consecutive days. Cellulite was measured visually by scoring fat nodes on stomach and thighs, according to a linear scale. The oral supplementation with SOD B Dimpless® significantly reduced cellulite on thighs compared to the placebo after 28 days. This reduction is amplified after 56 days of supplementation. The mechanism of action may involve the induction of endogenous antioxidant enzymes expression, leading to the inhibition of fibrosis and the stimulation of lipolysis. Further investigations are necessary to document the way of action of SOD B Dimpless® against cellulite.

**Key words** Oxidative stress - Antioxidant enzymes - Fibrosis - Lipolysis

**Résumé** Une étude clinique, randomisée en double aveugle contre placebo, a été conduite sur 41 femmes ayant de la cellulite, âgées de 31 à 50 ans. 21 d'entre elles ont été supplémentées oralement avec SOD B Dimpless®, un jus de melon séché hautement concentré en SuperOxide Dismutase (SOD), à 40 mg par jour (480 IU SOD) pendant 56 jours consécutifs. La cellulite a été mesurée par l'évaluation visuelle des capitons gras sur le ventre et les cuisses, à l'aide d'une échelle linéaire. La supplémentation orale avec SOD B Dimpless® a significativement réduit la cellulite sur les cuisses en comparaison avec le groupe placebo après 28 jours. Cette réduction est amplifiée après 56 jours de supplémentation. Le mécanisme d'action pourrait impliquer l'induction de l'expression des enzymes antioxydantes endogènes, conduisant à l'inhibition de la fibrose et à la stimulation de la lipolyse. D'autres investigations sont nécessaires afin de confirmer le mode d'action de SOD B Dimpless® contre la cellulite.

**Mots Clés :** Stress oxydant - Enzymes antioxydantes - Fibrose - Lipolyse

---

B. Lemaire (✉) - S. Le Quéré - D. Lacan  
Bionov SARL, 939, rue de la Croix verte, 34090 Montpellier  
e-mail: benoit.lemaire@bionov.fr

G. Simoneau  
Lariboisière Hospital, Therapeutic Research Unit - 75010  
Paris, France

## Introduction

In a society where appearance plays an increasingly important role, cellulite is a major beauty problem responsible for the development of emotional and psychological imbalance in many women. Cellulite is a phenomenon that affects more than 80% of post-pubescent women, highlighting the strong demand for an effective solution against the development of cellulite [1-3].

Even if its exact mechanism is not fully elucidated, cellulite results from the expansion of fat lobules, adipose tissue protrusions into the dermis, and changes in connective tissue fibers leading to fibrosis. All these phenomena lead to the well-known orange peel-like appearance of the skin, especially on the buttocks, thighs, flanks, and stomach [4-6].

One of the fundamental causes for the appearance of cellulite is related to adipocyte hypertrophy, that is to say, the increase in the size of fat cells [2]. This is partly due to a disturbance in lipid metabolism with inhibition of lipolysis, *i.e.* fat degradation [7]. Even if cellulite should not be confused with obesity, some authors have observed that cellulite was more pronounced in obese women [8]. This worsening of cellulite with overweight, and the correlation between Body Mass Index (BMI) and severity of cellulite [8], reflects the expansion of adipose tissue in the dermis when the volume of fat is increased [1].

These changes in adipocyte metabolism lead to an increased production of Reactive Oxygen Species (ROS) and a decrease in antioxidant defenses, leading to oxidative stress [9, 10]. Siems *et al.* showed an increase in oxidative damage to lipids and proteins in women with cellulite [11].

Further studies have shown that antioxidant compounds capable of removing ROS, can improve lipid metabolism [12, 13]. Pina-Zentella *et al.* have shown that taurine stimulates the process of lipolysis in adipocytes [14]. As the first line of antioxidant defenses, SOD could also be efficient in inhibiting adipocyte hypertrophy. Carillon *et al.* have reported stimulation of lipolysis in obese hamsters orally supplemented with SODB, a dried melon juice highly concentrated in SOD [15].

The second main cause of the cellulite appearance is linked to the development of

fibrosis of the connective tissue, as a result of the evagination of fat lobules in the dermis [5, 6]. Indeed, when subjected to pressure changes, fat cells must adapt their shape without changing their volume. The gradual accumulation of fats leads to the destruction of collagen fibers and the development of thickened and stiffened fibrous strands limiting the evagination of fat lobules [16]. This process leads to an accumulation of connective tissue, which is characteristic of a localized fibrosis in areas affected by cellulite (stomach, thighs, flanks) [7, 16].

There is a close relationship between the change in oxidative status and fibrosis [11, 17]. One of the main mechanisms responsible for fibrosis is the release of ROS, such as superoxide anion ( $O_2^{\bullet-}$ ) and the hydroxyl radical ( $OH^{\bullet}$ ) by inflammatory cells [18, 19].

Due to their high instability, ROS will bind to adjacent structures and cause damage to the connective tissue and vascular network [20].

The generation of oxidative damages has been reported in many cases of fibrosis observed in animal models but also in humans [21]. Therefore the use of antioxidants is a solution to reduce fibrosis. Siems *et al.* have demonstrated the correlation between the reduction of oxidative stress and improvement of the skin mechanical properties, leading to a smoother skin appearance [11]. Thus, antioxidant enzymes such as SOD may be effective in preventing the accumulation of ROS and their effects on fibrosis [19]. The anti-fibrotic properties of SOD have been extensively studied and are now well established [19, 22-25]. In the 1990s, SOD was even used as a drug in injectable form (Orgotein<sup>®</sup>, Pegorgotein<sup>®</sup>, and Ormentein<sup>®</sup>) to prevent and treat radiotherapy-induced fibrosis. Vozenin-Breton *et al.* have especially shown that the mechanism of action of SOD was correlated with the inhibition of the expression of the pro-fibrotic cytokine Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [24]. This mechanism leads to the degradation of collagen and the dissolution of fibrotic network [26].

Based on this scientific background, the objective of this study is to clinically test the efficacy of an oral supplementation with SOD B Dimpless<sup>®</sup>, an encapsulated dried melon juice highly concentrated in SOD, on the reduction of cellulite.



## Material and Methods

### Study design

The study was carried out in a French private clinical experimentation laboratory on 41 healthy women with cellulite aged between 31 and 50 years old.

Main inclusion criteria were as follows: healthy non-smoker women between 30 and 50 years old, with visible fat nodes on stomach and/or thighs.

Main non-inclusion criteria were: women with skin conditions in the study areas, suffering from cardiovascular disease, taking drugs acting on subcutaneous fat or who have stopped treatment there is less than a month, taking any types of topical or systemic treatments in the previous weeks that could interfere with the evaluation of tolerance and efficacy of the product, taking drugs continuously 7 days before the inclusion, taking medication for more than two weeks in the month preceding the inclusion, taking food supplement in the two months prior the inclusion, and with a known allergy to one of the components.

Women were divided into two distinct groups:

- CL group (n= 21), supplemented with 40 mg per day of SOD B Dimpless® (480 IU SOD), during 56 days;
- PL group (n= 20), orally supplemented with a placebo during 56 days.

The subjects could not modify their diet or sport habits during all the study.

### Tested product

SOD B Dimpless® is an encapsulated dry melon juice highly concentrated in SuperOxide Dismutase (12,000 IU SOD/g), obtained from a specific variety of Cantaloup melon (*Cucumis melo* L.), non-GMO, and exclusively cultivated by BIONOV (Avignon, France).

### Global tolerance

At the beginning of the study, at D0, the overall health status of the subjects and their medical history were assessed by a clinical examination performed by the physician in charge of the study, to check the compatibility of their health status with the studied product.

After 56 days of supplementation, at D56, the possible felt and/or observed effects were postponed to allow assessment of the global tolerance. This evaluation takes into account the relevant factors reported by the subject (functional and physical signs) and those noted during the examination (clinical signs). The comparison of these signs was conducted to conclude the final tolerance of the studied product. The overall tolerance of the studied product was defined as the least favorable outcome.

### Scoring of fat-nodes

Fat nodes were evaluated on the thighs and stomach at D0, D28 and D56.

In the literature, cellulite severity is generally evaluated with various visual and photographic methods, although accepted standards have not yet emerged.

In the present study, the practitioner evaluated visually cellulite according to a non-contact method, that is to say without pinching the skin. Three-dimensional (3D) images are obtained according to a tridimensional laser scanning technology, localized on a linear platform. The outer aspects of both thighs and stomach were scanned while subjects sat on a level surface with knees bent at a 90° angle to avoid compression of the thigh. Images were taken from the back of the thighs as well as from the side of the thighs, where cellulite is best visible. The scanner operates on the principle of triangulation. As a constant laser light source passes through two cylindrical lenses, the highlighted profile is reflected from the image mirrors to a video sensor and digitized.

The scanner moves along a linear trajectory performing 500 individual surface contour scans (402 X 170 mm) in equal increments. Shadows, ambient light, and skin color do not affect the laser scanned data.

The obtained images have been observed and cellulite has been assessed according to an unstructured linear scale defined by the practitioner, classified from 0 to 10 depending on the cellulite severity, as follows:

- 0 means "no cellulite",
- 1 to 3 means "slight cellulite"
- 4 to 6 means means "moderate cellulite"
- 7 to 10 means "severe cellulite".

The evaluation of the skin aspect and cellulite incidence gives a good indication of the visual effectiveness of the product.

### Statistical analysis

The action of SOD B Dimpless® on one side, and of the placebo on the other, were assessed over time by successive steps according to the ANOVA method, followed by pairwise comparisons of three times (D0, D28, D56) using Fisher's test. The comparison between the CL and PL groups was performed using a factorial ANOVA on each change (D28-D0 & D56-D0). A value of  $P < 0.05$  is considered as statistically significant.

## Results

### Studied Population

41 women, aged 31-50 years (mean 44) with a BMI of 23 to 30, participated in this study. There was no statistical difference between the two groups at baseline in scores for fat nodes confirming the homogeneity of groups at D0.

### Tolerance

Only one subject in the CL group and two subjects in the PL group have reported transient discomfort that may be related to the product or placebo, respectively ingested. No significant change in blood pressure and pulse rate were observed whatever the group.

Under the conditions of the study, conducted under clinical control, the product SOD B Dimpless® and placebo were globally well tolerated.

### Fat nodes score

Groups were substantially similar at D0.

### Stomach

Visual assessment of the laser-scanned images of cellulite by the physician revealed that SOD B Dimpless® did not induce a significant visual decrease in fat nodes on stomach.

No significant evolution of cellulite on stomach was observed in the CL group compared to the PL group at D28 or D56. The data are reported in Table 1.

**Table 1** Visual cellulite assessment on stomach at D0, D28, and D56, in women orally supplemented with SOD B Dimpless® (CL), compared to the placebo (PL). Values are mean  $\pm$  SEM.

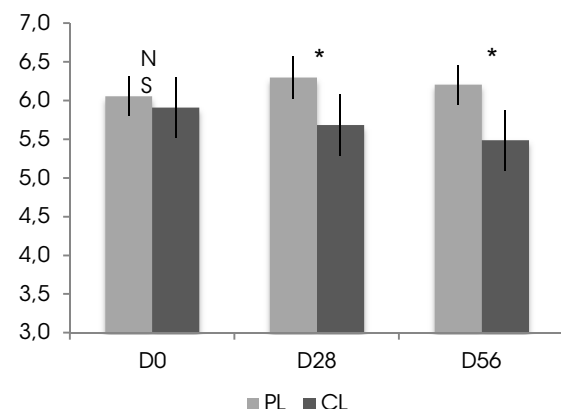
	D0	D28	D56
CL (n=21)	5.3 $\pm$ 0.2	5.1 $\pm$ 0.2	5.0 $\pm$ 0.2
PL (n=20)	5.9 $\pm$ 0.2	5.4 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.2
P Value	NS	NS	NS

### Thighs

When compared with the basal value (D0), SOD B Dimpless® induces a visual reduction in cellulite on thighs by -3.4% on average on D28 ( $P = 0.007$ ) and by -6.8% on average on D56 ( $P = 0.039$ ). Results are shown in the Table 2.

When compared to the PL group, SOD B Dimpless® significantly reduces cellulite on thighs by 9.5% and 11.3%, respectively at D28 and D56. The improvement was observed in 71% of subjects at day 28 and 67% on day 56. The comparative statistical analysis showed a significant reduction of cellulite score in the CL group compared to the PL group on day 28 ( $P = 0.0152$ ) and day 56 ( $P = 0.0217$ ). These results, shown in the Figure 1 and Table 2, illustrate the effectiveness of SOD B Dimpless® in the reduction of cellulite on thighs after 28 and 56 days of use.

**Figure 1:** Visual assessment of fat nodes on thighs in orally supplemented women with SOD B Dimpless® (CL, n=21) compared to the placebo (PL, n=20) Values are mean of scores SEM. NS: non-significant; \*,  $P < 0.05$ .



**Table 2** Visual cellulite assessments on thighs at D0, D28, and D56, in women orally supplemented with SOD B Dimpless® (CL), compared to the placebo (PL). Values are mean  $\pm$  SEM.

	D0	D28	D56
CL (n=21)	5.9 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.4
PL (n=20)	6.1 $\pm$ 0.3	6.3 $\pm$ 0.3	6.2 $\pm$ 0.3
P Value	NS	0.0152	0.0217

## Discussion

The main objective of this study was to evaluate the anti-dimples effect of SOD B Dimpless® compared to a placebo after 28 and 56 days of use. The results show a steady and continuing decline in visible cellulite on thighs in women supplemented with SOD B Dimpless® compared to placebo at D28 and D56.

The lack of effect of SOD B Dimpless® on cellulite on the stomach compared to the placebo could be due to the fact that fat nodes in this area are much less pronounced than on thighs. In this present study, the average rating of fat nodes is 5.6 on stomach against 6.0 on the thighs at D0. A significant visual difference is more difficult to obtain on the stomach and can explain the non-significativity of the results.

These results demonstrate the effectiveness of a natural ingredient administered orally in reducing cellulite in comparison with a placebo. These results also indicate that SOD B Dimpless® has a quick and lasting action: a visible reduction of cellulite on thighs is obtained only after 28 days, and amplified after 56 days of supplementation.

Several *in vivo* studies performed by Carillon *et al.* have shown that an oral supplementation with SODB, a melon juice highly concentrated in SOD, induced the expression of the three endogenous antioxidant enzymes, which are SOD, catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx), in different target tissues (liver [27], adipose tissue [15], heart tissue [28]).

Carillon *et al.* highlighted the stimulation of the expression of SOD, CAT and GPx in the adipose tissue of an obese hamster's model, orally supplemented with SODB (10 IU SOD/day, corresponding to 400 IU SOD/day for

a human of 60 kg) during 28 days [15]. Carillon *et al.* added that such an induction is linked to the inhibition of oxidative stress, as illustrated by the decrease in  $O_2^{\bullet-}$  production by 67% [15]. This inhibition of ROS generation is associated with a stimulation of lipolysis by 43%, a reduction in adipocytes size by 54%, and an inhibition of fibrosis by 52% in SODB supplemented obese hamsters compared to untreated obese animals [15]. The decrease in fibrosis and adipocyte hypertrophy could be explained by the antioxidant action of SOD, CAT and GPx, and the inhibition of ROS production.

These results have established a link between the induction of antioxidant enzymes endogenous expression, and the reduction of oxidative stress and inflammation [28]. This way of action could explain the reduction of cellulite observed in this study. These results strongly suggest that a restoration of its pool of endogenous antioxidant defenses, following an oral supplementation with SOD B Dimpless®, could be an active strategy against cellulite by fighting its two main identified causes: adipocytes hypertrophy and fibrosis.

To go further in this theory, complementary studies on the mechanism of action of SOD B Dimpless® could help to confirm its clinical efficacy on cellulite. Moreover, studies that highlight the link between anti-fibrotic properties of SOD and cellulite reduction could help to support the mechanism of action of this antioxidant enzyme against this aesthetic issue.

Similarly, additional data on the possible action of SOD against fat cells hypertrophy would provide additional evidence of its anti-dimples efficiency.

## Conclusion

To conclude, this clinical study reports the positive effect against cellulite of an oral supplementation with SOD B Dimpless®, an encapsulated dry melon juice highly concentrated in SOD. This study demonstrates that women orally supplemented with SOD B Dimpless® (40 mg daily for 56 days) have less visible cellulite on thighs than women who received the placebo.

The possible mechanism of action of SOD B Dimpless® includes the induction of endogenous antioxidant enzymes expression, the inhibition of inflammation and oxidative

stress, and the reduction of fibrosis and adipocyte hypertrophy. This hypothesis should be confirmed by further studies.

### Disclosure Statement

The authors Sébastien Le Quéré, Benoit Lemaire, and Dominique Lacan work for Bionov.

### References

1. Gold MH (2012) Cellulite – an overview of non-invasive therapy with energy-based systems. *J Dtsch Dermatol Ges* 10(8): 553-8.
2. Rawlings AV (2006) Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 28(3): 175-190.
3. Al-Bader T, Byrne A, Gillbro J, et al (2012) Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol* 11(1): 17-26.
4. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS (2010) Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 62(3): 361-70.
5. Pierard GE, Nizet JL, Pierard-Franchimont C (2000) Cellulite: from standing fat herniation to hypodermal stretch marks. *Am J Dermatopathol* 22(1): 34-37.
6. Pierard GE (2005) Commentary on cellulite: skin mechanobiology and the waist-to-hip ratio. *J Cosmet Dermatol* 4(3): 151-2.
7. Rossi AB, Vergnanini AL (2000) Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14(4): 251-62.
8. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V et al. (2004) Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 10(3): 161-168.
9. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114(12): 1752-1761.
10. Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R (2014) Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev* 2014: 908539.
11. Siems W, Grune T, Voss P, Brenke R (2005) Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipedema and cellulite. *Biofactors* 24: 275-282.
12. Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, et al. (2006) Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sci* 78: 655-663.
13. Yang R, Le G, Li A, et al. (2006) Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition* 22: 1185-91.
14. Pina-Zentella G, De la Rosa-Cuevas G, Vasquez-Meza H, et al. (2012) Taurine in adipocytes prevents insulin-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and activates Pka and lipolysis. *Amino Acids* 42(5): 1927-1935.
15. Carillon J, Knabe L, Montalban A, et al (2013) Curative diet supplementation with a melon superoxide dismutase reduces adipose tissue in obese hamsters by improving insulin sensitivity. *Mol. Nutr. Food. Res* 58(4): 842-50
16. Quatresooz P, Xhaufflaire-Uhoda E, Pierard-Franchimont C, Pierard GE (2006) Cellulite histopathology and related mechanobiology. *Int J Cosmet Sci* 28(3): 207-10.
17. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, et al. (1997) The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2,3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 11(11): 851-857.
18. Del Maestro R, Thaw HH, Bjork J et al. (1980) Free radicals as mediators of tissue injury. *Acta Physiol Scand Suppl* 492: 43-57.
19. Campana F, Zervoudis S, Perdereau B, et al (2004) Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J Cell Mol Med* 8(1): 109-16.
20. Draelos ZD (2005) The disease of cellulite. *J cosmet dermatol* 4(4): 221-2.
21. Poli G, Parola M (1997) Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radic Biol Med* 22: 287-305.
22. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ, et al (1993) Radiation-induced cutaneo-muscular fibrosis (III): major therapeutic efficacy of liposomal Cu/Zn superoxide dismutase. *Bull cancer* 80(9): 799-807.
23. Lefaix JL, Delanian S, Leplat JJ, et al (1996) Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/Zn-SOD and Mn-SOD: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(2): 305-12.
24. Vozenin-Brotans MC, Sivan V, Gault N, et al. (2001) Antifibrotic action of Cu/Zn SOD is mediated by TGF-beta1 repression and phenotypic reversion of myofibroblasts. *Free Radic Biol Med* 30(1): 30-42.
25. Housset M, Baillet F, Michelson AM, Puget K (1989) Action of liposomal superoxide dismutase on measurable radiation-induced fibrosis. *Ann Med Interne* 140(5): 365-7.
26. Martin M, Delanian S, Sivan V, et al (2000) Fibrose superficielle radio-induite et TGF-β1. *Cancer Radiother* 4(5): 369-84.
27. Carillon J, Romain C, Bardy G, et al (2013) Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation of a melon superoxide dismutase. *Free Radic Bio Med* 65: 254-61.
28. Carillon C, Rugale C, Rouanet JM et al. (2014) Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneous hypertensive rats." *Int J Food Sci Nutr* 65(5): 602-609.