

## Étude clinique d'une SuperOxide Dismutase de melon naturelle et bioactive sur la cellulite

### 1. 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, un jus de melon séché hautement concentré en SuperOxyde Dismutase (SOD), à 480 IU SOD par jour 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 480 IU SOD par jour 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 la SOD de melon contre la cellulite.

### 2. 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 gras, 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 grasses, 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 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 supplémentés, avec de la SOD de melon [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 gras dans le derme [5,6]. En effet, lorsque soumis à des changements de pression, les cellules grasses 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 grassex [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®, Pegorgotein®, et Ormentein®) 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 de 480 IU SOD par jour sur la réduction de la cellulite.

## 3. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 3.1.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 grassex 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 480 IU SOD par jour 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.

### 3.2.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.

### 3.3.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.

## 4.RÉSULTATS

### 4.1.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.

### 4.2.Tolérance

Seulement un sujet dans le groupe CL et deux sujets dans le groupe PL ont reporté des sensations transitoires d'inconfort qui pourrait 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 et le placebo ont été globalement très bien tolérés.

### 4.3.Évaluation des capitons

Les groupes étaient sensiblement similaires à J0.

#### 4.3.1.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

#### 4.3.2.Cuisses

Lorsque comparée à la valeur basal (J0), la SOD de melon 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), la SOD de melon 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 (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 la SOD de melon qui permet de réduire la cellulite des cuisses après 28 et 56 jours d'utilisation.

## 5.DISCUSSION

L'objectif principal de la présente étude était d'évaluer l'effet anti-capitons de la SOD de melon 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 480 IU SOD par jour contre placebo à J28 et J56.

**Tableau 1** Évaluation visuelle de la cellulite sur le ventre à JO, J28, et J56 chez les femmes supplémentées (CL) en comparaison avec le groupe placebo (PL). Les valeurs sont les moyennes  $\pm$  SEM.

	JO	J28	J56
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
Valeur P	NS	NS 0,2609	NS 0,8346

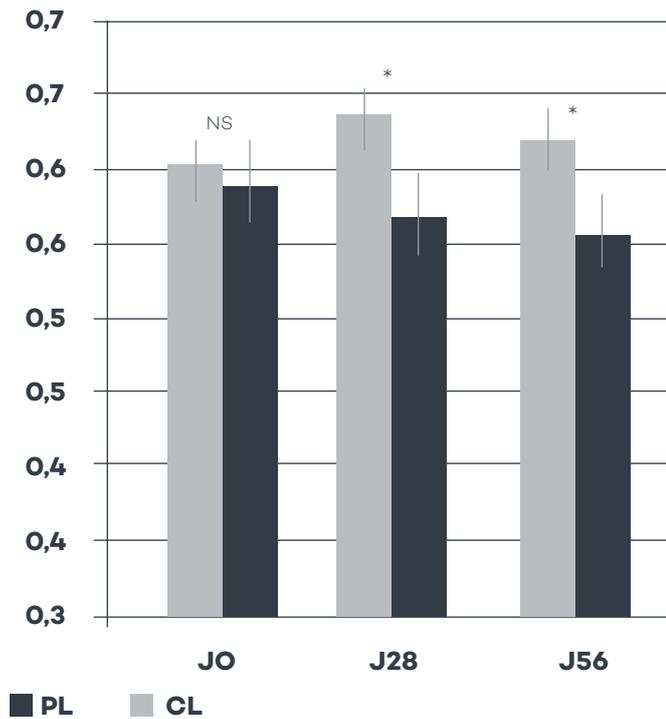
**Tableau 2** Évaluation visuelle de la cellulite sur les cuisses à JO, J28, et J56 chez les femmes supplémentées (CL) en comparaison avec le groupe placebo (PL). Les valeurs sont les moyennes  $\pm$  SEM.

	JO	J28	J56
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
Valeur P	NS	0,0152	0,0217

L'absence d'effets de la SOD de melon 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 JO. 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 que la SOD de melon 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, 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 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' $O_2^{\cdot-}$  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 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, pourrait représenter une stratégie active contre la cellulite en luttant contre ses deux principales causes identifiées : l'hypertrophie des adipocytes et la fibrose.



**Figure 1** Évaluation visuelle des capitons sur les cuisses chez les femmes supplémentées (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 la SOD de melon 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.

## 6. CONCLUSION

Pour conclure, cette étude clinique rapporte l'effet positif contre la cellulite d'une supplémentation orale avec de la SOD de melon. Cette étude a démontré que les femmes supplémentées par voie orale avec 480 IU par jour pendant 56 jours ont moins de cellulite visible sur les cuisses que les femmes du groupe placebo.

Le mécanisme d'action possible 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.

## Références

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): 175–90
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, et al (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): 34–7
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): 161–8
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): 1752–61

**10.** 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, Xhauflaire-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*

**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