

OLIVE OIL HUILE D'OLIVE

Huile d'olive et santé osseuse

Véronique Coxam*, Fabien Wauquier, Cédric Darie, Mélanie Spilmont, Marie-Jeanne Davicco et Johann Wittrant

INRA, UMR 1019, UNH (Unité de Nutrition Humaine), CRNH Auvergne, 63009 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 21 Mai 2014 – Accepté le 10 Juin 2014

Résumé – L'ostéoporose représente un problème majeur de santé. La prise en charge classique de cette pathologie, essentiellement curative, est destinée aux personnes qui ont exprimé la maladie. Une telle stratégie ciblant la personne âgée souffrant d'ostéoporose sévère s'avère trop tardive. En fait, le traitement idéal de l'ostéoporose, pour être efficace, doit être oral, dénué d'effet secondaire, et surtout précoce de façon à inhiber très en amont le processus de perte osseuse. C'est pourquoi les stratégies de prévention visant à réduire les risques d'ostéoporose doivent être développées et instaurées. Ainsi, le concept d'une alimentation saine, fournissant des quantités suffisantes de différents nutriments potentiellement ostéoprotecteurs, mérite d'être mentionné. Dans cette optique, les olives ou l'huile d'olive vierge sont des aliments fonctionnels intéressants qui, en plus de leur richesse en acides gras mono-insaturés (acide oléique), contiennent plusieurs composants polyphénoliques ayant des propriétés biologiques spécifiques. Ils pourraient ainsi constituer des éléments efficaces pour prévenir l'ostéoporose, comme en témoignent les données de la littérature.

Mots clés : Huile d'olive / polyphénols / acides gras / santé osseuse

Abstract – **Olive oil and bone health.** Osteoporosis represents a major healthcare burden. Current pharmacologic approaches to osteoporosis are directed at those who already have the disease, which is often too late for the aged person with severe osteoporosis. Actually, the ideal therapy for to be effective for osteoporosis prevention needs to be oral, to be safe, and to inhibit bone loss as early as possible. This is why broad-based preventive strategies designed to lower the risks of osteoporosis need to be established and implemented. Thus, the concept of a healthy diet providing adequate amounts of various potent micronutrients deserves mention. In this light, olives or virgin olive oil are functional foods which besides having a high level of MUFA, the oleic acid, contains multiple minor phenolic components with specific biological properties. They could thus be a key component of successful dietary manipulations to prevent osteoporosis, as shown by many scientific publications.

Keywords: Olive oil / polyphenols / fatty acids / bone health

1 Introduction

L'olivier est un arbre légendaire entré dans la mythologie grecque lorsque Athéna, déesse de la Sagesse, affronte Poséidon pour la possession de l'Attique (Athènes aujourd'hui). Zeus, en tant que médiateur, leur indique qu'il déclarera vainqueur celui des deux protagonistes qui proposera l'offrande la plus utile au peuple. La victoire fut décernée à Athéna qui choisit un olivier. Cet épisode conféra à cet arbre une symbolique de santé/longévité (arbre de vie dont les fruits étaient destinés à la nourriture, ses feuilles ayant une vocation médicinale), de force, de prospérité et de paix, qui a accompagné de façon récurrente l'humanité pendant son évolution. Ceci permit, en outre, à l'olivier d'entrer dans une dimension universelle, bien qu'il soit rattaché à des spécifications régionales fortes.

D'un point de vue historique, l'olivier serait apparu entre 3800 et 3200 avant J.-C.; soit il y a six millénaires.

* Correspondance : coxam@cclermont.inra.fr

Des recherches archéologiques ont révélé que, dès le IV^e millénaire avant J.-C., l'huile était extraite de l'olive en Syrie, à Chypre, en Crète; soit environ 3500 ans avant notre ère, procurant ainsi depuis la nuit des temps une ressource inestimable pour les populations. Les vertus des produits de l'olivier sont ainsi reconnues et exploitées de longue date et sont notamment à la base de nombreuses pharmacopées traditionnelles. Plus récemment, l'avancée des connaissances scientifiques dans le domaine de la nutrition préventive a permis de corroborer le potentiel de l'huile d'olive pour de nombreuses cibles biologiques, y compris pour la santé osseuse.

2 Bases conceptuelles de l'intérêt en santé humaine des produits de l'olivier, notamment de l'huile d'olive

Les enquêtes épidémiologiques révèlent une disparité de distribution des pathologies dégénératives chroniques au

Tableau 1. Concentration des principaux polyphénols de l'huile d'olive vierge ou raffinée (d'après Owen *et al.*, 2000 ; Carrasco-Pancorbo *et al.*, 2006 ; Garcia *et al.*, 2006).

Composés phénoliques (mg/kg)	Huile d'olive vierge	Huile d'olive raffinée
Hydroxytyrosol	14,42 ± 3,01	1,74 ± 0,84
Tyrosol	27,45 ± 4,05	2,98 ± 1,33
Acides phénoliques	41,87 ± 6,17	4,72 ± 2,15
Sécoïridoïdes totaux	27,72 ± 6,84	9,30 ± 3,81
Lignanes	41,53 ± 3,93	7,29 ± 2,56
Flavones	5,2 ± 0,20	4,40 ± 0,20

Acides phénoliques (acide vanillique, acide gallique, acide coumarique, acide caféique, acide férulique...), flavones (apigénine et lutéoline). Sécoïridoïdes totaux (oleuropéine, oleuropéine aglycone, ligstroside aglycone...).

niveau européen, avec une moindre incidence dans les pays du pourtour méditerranéen. Ainsi, en raison de ses bénéfices avérés et de son importance culturelle, le régime méditerranéen pour lequel la contribution fondamentale de l'huile d'olive est reconnue (Perez-Jimenez *et al.*, 2005 ; López-Miranda *et al.*, 2008 ; Uylaser et Yildiz, 2014) a été inscrit en 2010 au patrimoine mondial de l'Unesco dans la liste des héritages culturels intangibles de l'Humanité.

En effet, l'adhérence à une alimentation de ce type est associée à une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues (Tsakiraki *et al.*, 2001 ; Perez-Lopez *et al.*, 2009) et si les vertus de ce régime sont classiquement évoquées pour les maladies cardiovasculaires et certains cancers, les travaux de Keys (1995, 1997) et de Martin-Moreno *et al.* (1994) en attribuent les effets protecteurs, au moins en partie, à l'huile d'olive qui fournit 37 %, 42 %, voire 71 % des graisses végétales en Espagne, Italie et Grèce, respectivement (Rose *et al.*, 1986) ; la quantité annuelle consommée par habitant étant respectivement de : 11 kg, 13 kg et 18 kg (Quaranta et Rotundo, 2000).

L'huile d'olive est caractérisée par sa richesse en acides gras mono-insaturés (85 % d'acide oléique), alors que les saturés (acide palmitique : < 10 %) et polyinsaturés sont peu concentrés. La teneur en vitamine E (α -tocophérol : 132–205 mg/kg) est faible, comparée à celle des autres huiles végétales extraites des graines, car l'huile provient principalement du mésocarpe (pulpe) de l'olive. Or la plupart de la vitamine E se situe dans l'endocarpe qui reste dans la partie solide des déchets. En fait, une des principales qualités de l'huile d'olive extra-vierge est sa concentration en composés phénoliques (Owen *et al.*, 2000). En effet, obtenue par pressage à froid des olives, contrairement aux autres huiles alimentaires qui subissent un raffinage engendrant une forte perte en micronutriments, elle contient 100 mg à 1 g/kg de polyphénols, ce qui représente un apport quotidien de phénols pouvant atteindre 10 à 25 mg (Hertog *et al.*, 1993 ; Vissers *et al.*, 2002), parmi lesquels des acides p-hydroxyphénylacétique, homovanilliques et caféiques, ainsi que des flavonoïdes, ont été identifiés (Brenes *et al.*, 1993). En fait, Vissers *et al.* (2004) ont estimé que 50 g d'huile d'olive apportent 2 mg de composés particulièrement intéressants : l'oleuropéine (un monoterpène glycosylé de la classe des sécoïridoïdes (Visioli *et al.*, 1998) et ses métabolites (tyrosol et hydroxytyrosol), qui constituent donc les principaux éléments de la fraction phénolique de l'huile d'olive (30 % pour le tyrosol et l'hydroxytyrosol, 50 % pour l'oleuropéine (Owen *et al.*, 2000). Plus précisément (Tab. 1), la teneur en hydroxytyrosol a été éva-

luée à 1,4–5,6 mg/l (Servili *et al.*, 1999 ; Coni *et al.*, 2000) et à 14,42 ± 3,01 mg/kg dans l'huile extra vierge, contre 1,74 ± 0,84 mg/kg dans l'huile raffinée (Owen *et al.*, 2000). Les niveaux de tyrosol sont en moyenne de 2,98 ± 1,33 mg/kg et atteignent 27,45 ± 4,05 mg/kg dans l'huile extra vierge (Owen *et al.*, 2000). Enfin, la concentration en oleuropéine varie entre 2,3–9,0 mg/L (Servili *et al.*, 1999) et a même été estimée à 18,64 ± 3,36 mg/kg (sous forme aglycone) dans un échantillon d'huile d'olive extra vierge (Coni *et al.*, 2000). De même, dans les olives, la teneur en oleuropéine peut atteindre jusqu'à 14 % de la matière sèche (Soler-Rivas *et al.*, 2000). Toutefois, les procédés de maturation appliqués aux olives noires engendrent une perte non négligeable. Quant aux feuilles, elles en contiennent également des quantités importantes (60–90 mg/g).

En ce qui concerne son intérêt nutritionnel, de par sa composition spécifique en acides gras et composés phénoliques, l'huile d'olive est susceptible d'agir sur un large spectre de cibles biologiques, et ainsi de représenter un outil stratégique important pour la prise en charge des pathologies dégénératives liées à l'âge (Virruso *et al.*, 2014).

L'oleuropéine et ses métabolites sont dotés de vertus anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Ils pourraient ainsi limiter le stress oxydant, une perturbation métabolique associée à de nombreuses pathologies (Dai *et al.*, 2008). Ce sont effectivement des piègeurs de radicaux libres et des chélateurs de métaux. Ainsi l'oleuropéine et le tyrosol inhibent l'oxydation des LDL *in vitro* (Visioli et Galli, 1994 ; Visioli *et al.*, 2000). Coni *et al.* (2000) ont confirmé ces propriétés *in vivo*. Ils ont ainsi démontré que la consommation d'huile d'olive extra-vierge par des lapins augmentait la résistance des LDL à l'oxydation ; l'effet étant exacerbé lorsque le régime était supplémenté en oleuropéine. Outre ces effets anti-oxydants, les composés phénoliques de l'huile d'olive exercent une activité anti-inflammatoire. *In vitro*, l'hydroxytyrosol, ainsi que le tyrosol, et l'oleuropéine dans une moindre mesure, peuvent inhiber la formation de leucotriène B4 en réduisant l'activité de la 5-lipoxygénase (De la Puerta *et al.*, 1999). De plus, l'hydroxytyrosol et l'oleuropéine peuvent bloquer la flambée respiratoire des neutrophiles, phénomène à l'origine de la surproduction de radicaux libres lors de l'inflammation (Visioli *et al.*, 1998). Sur un modèle d'inflammation induite par l'injection sous cutanée de carraghénane chez le rat, Martinez et Dominguez (2001) ont mis en évidence une amélioration des paramètres de l'inflammation chez les animaux ayant consommé l'huile d'olive (contenant 200 mg/kg de polyphénols), par rapport à un régime contrôle à base d'huile de

tourne-sol. Ces données ont été corroborées récemment par la démonstration de l'amélioration de la capacité anti-oxydante chez des personnes âgées institutionnalisées ayant reçu une alimentation enrichie en un extrait d'oleuropéine et de ses dérivés pendant six semaines (Oliveras-Lopez *et al.*, 2013).

3 Application à la santé osseuse

L'utilisation de l'huile d'olive comme outil stratégique de prévention des pathologies ostéo-articulaires a été largement évoqué par Puel *et al.* (2007) et Coxam *et al.* (2010). En effet, les micronutriments dotés de vertus anti-oxydantes et anti-inflammatoires sont potentiellement intéressants pour la prise en charge de l'ostéoporose. De fait, le stress oxydant associé aux processus inflammatoires initiés par la carence oestrogénique (Zheng *et al.* 1997) et exacerbés au cours du vieillissement, constituent un des déterminismes majeurs de l'ostéoporose chez la femme. L'activité ostéoblastique à l'origine des phénomènes d'accrétion osseuse est inhibée par la production d'espèces oxygénées radicalaires (induite par les cytokines pro-inflammatoires) (Das, 2002; Mody *et al.*, 2001), alors que la résorption ostéoclastique est stimulée (Garrett *et al.*, 1990). Ces données ont contribué à faire émerger une théorie cellulaire de l'ostéoporose selon laquelle la perte osseuse résulte simultanément d'une réduction de la synthèse de facteurs de croissance (diminution de l'activité ostéoblastique), couplée à un dysfonctionnement de la synthèse de prostaglandine E2 par les ostéoblastes (principal médiateur des cytokines inflammatoires circulantes) (Watkins *et al.*, 2001).

3.1 Enseignement des études d'observation

Sur le plan épidémiologique, les enquêtes recensant l'incidence de l'ostéoporose indiquent que, tout comme pour les autres pathologies liées au vieillissement, il existe une distribution marquée des fractures ostéoporotiques au niveau mondial, mais, également à l'échelon européen. L'incidence la plus importante du syndrome est décelée dans le Nord de l'Europe et la plus faible sur le pourtour méditerranéen (Johnell *et al.*, 1992; Kanis, 1993). Bien qu'il semble difficile d'établir un lien de causalité direct pour expliquer ces disparités et que l'on ne puisse exclure l'implication de facteurs génétiques, même si cette répartition semble coïncider avec les taux d'ensoleillement, il est probable que le style de vie et la nutrition soient déterminants. Perez-Lopez *et al.* (2009) ont ainsi incriminé les bénéfices du régime méditerranéen pour expliquer ces données, en raison de son impact avéré sur la longévité des populations de ces contrées. De fait, dans l'étude de Rivas *et al.* (2013), différentes typologies alimentaires basées sur les principes d'un régime méditerranéen ont été positivement associées à la densité minérale osseuse chez des femmes espagnoles en bonne santé, que ce soit avant ou après la ménopause. D'autre part, même si dans le cadre d'une approche holistique de l'alimentation, Kontogianni *et al.* (2009) n'ont pas retrouvé de corrélation entre la masse osseuse et le régime méditerranéen, une association était avérée avec une alimentation riche en poisson et huile d'olive (et faible en viande rouge), suggérant le potentiel, notamment de l'huile d'olive pour la santé osseuse.

En ce qui concerne le risque fracturaire, dans l'étude prospective européenne EPIC (*European prospective investigation into cancer and nutrition study*), il ressort qu'une amélioration de l'adhérence à une alimentation de type méditerranéen est associée à une protection contre les fractures ostéoporotiques de la hanche (Benetou *et al.*, 2013). En revanche, dans une population de 1482 individus âgés de plus de 67 ans, sous cohorte de l'« étude française des 3 citées » (2001–2002), l'adhésion à une alimentation de type méditerranéenne n'était pas associée à une réduction du risque (Feart *et al.*, 2013).

3.2 Résultats des études cliniques d'intervention

À l'heure actuelle, seulement deux études d'intervention ciblant l'investigation de l'effet de l'huile d'olive sur la santé osseuse ont été publiées. Fernandez-Real *et al.* (2012) ont effectivement comparé l'influence d'une alimentation enrichie en huile d'olive vierge à celle d'un régime de type méditerranéen riche en noix ou d'une diète faible en graisses, sur des biomarqueurs du métabolisme squelettique d'hommes à haut risque de maladies cardiovasculaires. La consommation pendant deux ans d'une alimentation vectrice d'huile olive s'est révélée associée à une augmentation de l'ostéocalcine et du propeptide N terminal du collagène, ce qui reflète une orientation du métabolisme osseux en faveur de l'activité ostéoblastique, responsable de l'accrétion osseuse. D'autre part, l'étude clinique publiée par Possemiers *et al.* (2014), conduite sur une plus longue période (12 mois), a permis de démontrer que la consommation d'un extrait polyphénolique standardisé pour son contenu en oleuropéine (apporté à la dose quotidienne de 100 mg) est capable de prévenir le processus d'ostéopénie consécutif à la ménopause. Cette protection s'explique notamment par une stimulation de l'activité ostéoblastique, comme en témoignent des teneurs plasmatiques augmentées en ostéocalcine (Fig. 1).

3.3 Données issues de l'expérimentation animale

3.3.1 Cas de l'olive

Puel *et al.* (2007) ont fourni les preuves de l'efficacité des olives sur le métabolisme osseux dans un modèle classique d'étude du processus d'ostéopénie. En effet, la consommation d'un régime nutritionnel dans lequel les acides gras ont été substitués par 6 g/j d'olives noires, pendant 84 jours, permettait d'éviter la perte osseuse, alors que l'aliment à base d'olive vertes était inefficace.

3.3.2 Cas de l'huile d'olive

Le bénéfice de la consommation d'huile d'olive pour le capital osseux a initialement été démontré dans le cadre d'une l'expérimentation animale sur un modèle murin classique d'étude de l'ostéoporose (Puel *et al.*, 2004). Ce travail a permis de constater que la consommation d'huile d'olive (5 % dans le régime alimentaire) exerce une protection efficace du squelette contre les effets délétères de l'inflammation cumulés à ceux induits par une carence oestrogénique (ovariectomie), mimant une ostéoporose de type sénile, principalement en améliorant les marqueurs de l'inflammation. Ces données ont été

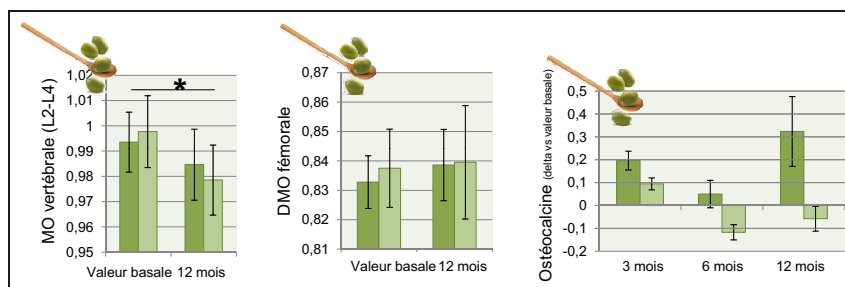


Fig. 1. Densité minérale osseuse (DMO) vertébrale et fémorale (g/cm²) et concentrations plasmatiques en ostéocalcine (un marqueur de la formation osseuse) chez des femmes ménopausées ostéopéniques avant et après 12 mois de supplémentation avec 250 mg d'un extrait de feuilles d'olivier standardisé en oleuropéine. D'après Possemiers *et al.* (2014).

récemment corroborées par Saleh et Saleh (2011) qui ont observé une amélioration, chez la rate ovariectomisée ayant une alimentation riche en huile d'olive, des paramètres suivants : épaisseur des travées osseuses et de la corticale, de la phosphatase alcaline, et d'un marqueur du stress oxydant, le MDA (malonhyl dialdéhyde). Dans un autre modèle de perte osseuse, caractéristique de la parodontite, Bullon *et al.* (2013) ont mis en évidence une prévention de l'altération de l'os alvéolaire chez les animaux ayant reçu une alimentation riche en huile d'olive ou de poisson, grâce au maintien de l'activité mitochondriale (processus d'autophagie, statut oxydant, et en évitant les altérations des systèmes de transport des électrons). Par ailleurs, d'après les données publiées par Rezaq *et al.* (2010), une alimentation vectrice d'huile d'olive est associée à une masse osseuse augmentée chez la souris, comparativement à des régimes riches en huile de soja, de maïs ou de palme. En outre, l'absorption calcique apparente est potentialisée.

Un bénéfice de la consommation d'huile d'olive a également été mis en évidence sur la cible ostéoarticulaire (Musumeci *et al.*, 2013). En effet, une stratégie associant exercice physique sur tapis roulant et consommation d'huile d'olive a permis de limiter les altérations du cartilage articulaire après transection du ligament, via une amélioration du statut inflammatoire (expression de l'interleukine 1).

3.3.3 Cas des polyphénols de l'huile d'olive

Dans le cadre de l'exploration de l'effet biologique éventuel des produits de l'olivier, Keiler *et al.* (2013) ont testé l'impact d'un extrait polyphénolique d'huile d'olive extra vierge, administré à la dose de 800 mg/kg de régime chez la rate ovariectomisée, sans toutefois pouvoir mettre en exergue une quelconque efficacité sur le squelette. À l'inverse, dans un modèle expérimental d'ostéoporose sénile associant castration et inflammation, Puel *et al.* (2006) ont démontré que la consommation d'oleuropéine (ester formé d'une molécule d'hydroxytyrosol et d'acide élénolique), à la dose de 0,015 % dans le régime alimentaire, permet une protection efficace du squelette contre les effets délétères de l'inflammation (cumulés à ceux induits par la carence œstrogénique), principalement en améliorant les marqueurs de l'inflammation tels que le poids de la rate et la concentration plasmatique en alpha-1-glycoprotéine. D'autre part, l'hydrolyse de l'oleuropéine libère l'hydroxytyrosol et l'acide élénolique. Parallèlement, le tyrosol, quant à lui, provient de la dégradation du liguostroside. Puel *et al.* (2008) ont étudié le potentiel ostéoprotecteur de

ces métabolites (tyrosol, hydroxytyrosol), *in vivo* et démontré leur efficacité. Il en est de même pour les travaux publiés par Hagiwara *et al.* (2011) qui confirment l'effet préventif de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol, au niveau trabéculaire, chez la souris ovariectomisée.

En ce qui concerne le cartilage, Gong *et al.* (2012) ont démontré l'efficacité, notamment sur le score histologique, d'un extrait de feuilles d'olivier (source d'oleuropéine) dans un modèle d'arthrose induite par des injections de carraghénane et de kaolin. Ces mêmes auteurs (Gong *et al.*, 2011) ont également étudié l'effet réparateur d'un extrait de feuilles d'olivier administré par voie orale (500 mg/kg/jour) sur les lésions cartilagineuses produites chirurgicalement chez le lapin, au niveau de la crête de la trochlée médiane et dans le sillon trochléaire (proximal et distal) du cartilage articulaire. Le traitement a permis d'accélérer le processus de guérison et d'augmenter le poids du biceps femoris. Enfin, Impellizzeri *et al.* (2011) ont analysé l'impact de l'administration d'oleuropéine sous sa forme aglycone sur la modulation de la réponse inflammatoire, après induction d'une arthrose par injection de collagène chez des souris. La molécule a permis d'améliorer les signes cliniques, ainsi que les paramètres histologiques. Ceci s'explique notamment par une réduction des dommages oxydatifs et des taux plasmatiques en cytokines pro-inflammatoires.

3.4 Approches *in vitro* et indications mécanistiques

3.4.1 Cas des polyphénols

Hagiwara *et al.* (2011) ont testé l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol et le tyrosol sur les cellules osseuses *in vitro*. Aucun de ces composés ne stimule la prolifération de MC3T3-E1 (lignée ostéoblastique), y compris à des concentrations allant jusqu'à 10 µM. Toutefois, bien que dépourvus d'effet sur la production de collagène de type I et l'activité de la phosphatase alcaline, aux doses de 10 à 100 pM, l'oleuropéine et l'hydroxytyrosol ont accru les dépôts calciques de façon dose-dépendante. En ce qui concerne l'impact sur les cellules de la résorption, l'effet est plus marqué : l'oleuropéine aux concentrations de 10 et 100 µM et l'hydroxytyrosol à hauteur de 50 à 100 pM inhibent la formation d'ostéoclastes multinucléés, également de façon dose-dépendante. D'autre part, Santiago-Mora *et al.* (2011) se sont intéressés à l'influence de l'oleuropéine sur les processus d'adipogenèse/ostéoblastogenèse. En effet, ces deux voies partagent une origine commune. Or, l'augmentation progressive de l'adiposité de la moelle osseuse, au détriment de

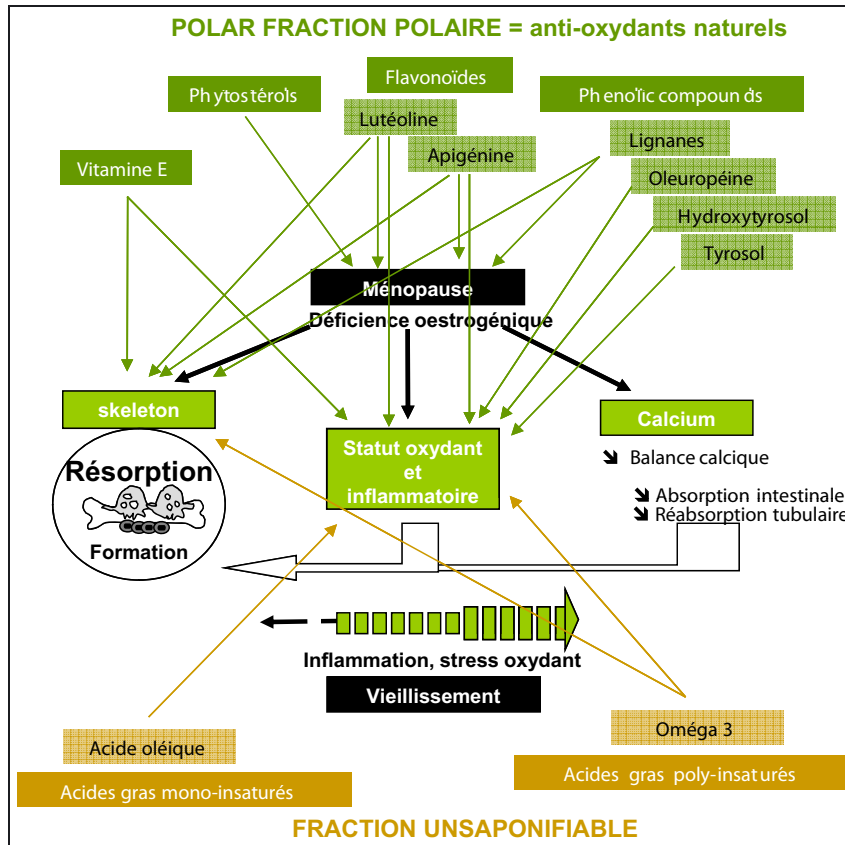


Fig. 2. Mécanismes d’action des différents constituants de l’huile d’olive en relation avec la régulation du métabolisme osseux. D’après Coxam *et al.* (2010).

la différenciation ostéoblastique, est considérée comme étant responsable de l’insuffisance de la synthèse osseuse apparaissant au cours du vieillissement (Moerman *et al.*, 2004). Les résultats révèlent une augmentation de la différenciation des ostéoblastes et une diminution de la différenciation adipocytaire à partir de cellules souches, en présence d’oleuropéine dans les milieux de culture. L’expression des gènes marqueurs de l’ostéoblastogenèse tels que RUNX2, osterix, le collagène de type I, l’ostéocalcine, ou la phosphatase alcaline est accrue, ainsi que l’activité de la phosphatase alcaline (responsable de la précipitation des cristaux d’hydroxyapatite) et la minéralisation extracellulaire. À l’inverse, les gènes impliqués dans l’adipogenèse (PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor), lipoprotéine lipase, protéine 4 de liaison aux acides gras) sont inhibés, de même que l’accumulation de graisse. Ces données sont confirmées par la publication de Drira *et al.* (2011) montrant que l’oleuropéine et l’hydroxytyrosol inhibent de façon dose-dépendante la différenciation adipocytaire (3T3-L1), l’accumulation de triglycérides intracellulaires, ainsi que l’expression de PPAR γ , C/EBP α (CCAAT/enhancer binding proteins), des facteurs de transcription, et de leur gènes cibles (GLUT4 (glucose transport protein), CD36 (également appelé fatty acid transporter (FAT)) et FASN (un gène cible de SREBP-1). D’autre part, en ce qui concerne la lignée ostéoclastique (issue des macrophages), Moreno (2003) a démontré une inhibition du stress oxydant et de la production d’écosanoides *in vitro* par le β -sitostérol, le squalène et le tyrosol, via la modulation de

la voie NF- κ B. L’hydroxytyrosol exerce des effets similaires (Maiuri *et al.*, 2005).

En ce qui concerne le cartilage, l’oleuropéine empêche la production de TNF- α induite par LPS dans la lignée cellulaire monocytaire humaine THP-1, ce qui confirme le potentiel de cette molécule dans la prise en charge des pathologies ostéo-articulaires (Gong *et al.*, 2012).

3.4.2 Cas des acides gras de l’huile d’olive

L’acide oléique en tant que ligand potentiel de PPAR γ constitue un médiateur de la maturation ostéoblastique (Kruger *et al.* 2010). Ceci explique que, dans une lignée cellulaire de type ostéoblastique, Priante *et al.* (2005) aient montré que cet acide gras empêche l’induction de l’expression des ARN codant pour la NO synthase inducible (iNOS), consécutive à une exposition à l’acide arachidonique (un acide gras polyinsaturé (4 doubles liaisons en 6-9-12-15) à longue chaîne de la série n-6). Dans la mesure où la production de monoxyde d’azote joue un rôle important dans les perturbations du métabolisme osseux liées à l’âge, ce résultat est particulièrement intéressant.

4 Conclusions

En conclusion, le vieillissement est un phénomène complexe qui associe une immunité cellulaire défaillante, un état

inflammatoire de fond et une augmentation des atteintes radicales. Ces altérations contribuent à la complexité de l'étiologie de l'ostéoporose et impliquent une prise en charge nutritionnelle qui ne soit plus exclusivement centrée sur le calcium. Ainsi, le régime méditerranéen, en tant que vecteur d'acides gras et de composés phénoliques dans des proportions suffisantes permettrait de limiter l'impact délétère des phénomènes de dégénérescence observés au cours de la sénescence sur lesquels les prises en charge classiques restent inefficaces. Il est probable que les mécanismes d'action mis en jeu par ces molécules soient beaucoup plus complexes que de simples phénomènes d'inhibition des processus oxydatifs et inflammatoires et qu'ils impliquent notamment une modulation de multiples voies de signalisation moléculaires au sein même des cellules osseuses. Toutefois, les données sont actuellement manquantes. Il n'en demeure pas moins que le régime méditerranéen, en raison de sa diversité et de sa richesse en micronutriments, offre un potentiel intéressant, déjà reconnu d'ailleurs pour d'autres cibles biologiques (Fig. 2). Dans ce contexte, l'huile d'olive (connue pour sa richesse en acides gras mono-insaturés et en phytom micronutriments variés incluant les composés polyphénoliques, le squalène, et l'alpha-tocophérol) peut être considérée comme un aliment fonctionnel à part entière (Stark et Madar, 2002).

Références

- Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, *et al.* 2013. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporos. Int.* 24 : 1587–1598.
- Bullon P, Battino M, Varela-Lopez A, *et al.* 2013. Diets based on virgin olive oil or fish oil but not on sunflower oil prevent age-related alveolar bone resorption by mitochondrial-related mechanisms. *PLoS One* 8 : e74234.
- Carrasco-Pancorbo A, Gómez-Caravaca AM, Cerretani L, Bendini A, Segura-Carretero A, Fernandez-Gutiérrez A. 2006. Rapid quantification of the phenolic fraction of Spanish virgin olive oils by capillary electrophoresis with UV detection. *J. Agric. Food Chem.* 54 : 7984–7991.
- Coni E, Di Benedetto R, Di Pasquale M, *et al.* 2000. Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids* 35 : 45–54.
- Coxam V, Puel C, Davicco MJ. Olive and olive oil in the prevention of osteoporosis. In : Preedy VR, Watson RR, eds. *Olive and olive oil in health and disease prevention*. Academic Press, 2010, pp. 1195–1203.
- Dai J, Jones DP, Goldberg J, *et al.* 2008. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.* 88 : 1364–1370.
- Das U. 2002. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp. Biol. Med.* 227 : 88–93.
- De la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR. 1999. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem. Pharmacol.* 57 : 445–449.
- Drira R, Chen S, Sakamoto K. 2011. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit adipocyte differentiation in 3 T3-L1 cells. *Life Sci.* 89 : 708–716.
- Feat C, Lorrain S, Ginder Coupez V, *et al.* 2013. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporos. Int.* 24 : 3031–3041.
- Fernandez-Real MJ, Bullo M, Moreno-Navarrete MJ, *et al.* 2012. A mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 : 3792–3798.
- García A, Ruiz-Méndez V, Romero C, Brenes M, 2006. Effect of refining on the phenolic. Composition of crude olive oils. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 83, 159–164.
- Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. 1990. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 85 : 632–639.
- Gong D, Geng C, Jiang L, Wang L, Yoshimuram H, Zhong L. 2011. Olive leaf extract facilitates healing of experimental cartilaginous injuries in rabbits. *J. Med. Food.* 14 : 268–275.
- Gong D, Geng C, Jiang L, Wang L, Yoshimura H, Zhong L. 2012. Mechanisms of olive leaf extract-ameliorated rat arthritis caused by kaolin and carrageenan. *Phytother. Res.* 26 : 397–402.
- Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H. 2011. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *Eur. J. Pharm.* 662 : 78–84.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342 : 1007–1011.
- Impellizzeri D, Esposito E, Mazzone E, *et al.* 2011. Oleuropein aglycone, an olive oil compound, ameliorates development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 339 : 859–869.
- Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA 1992. The apparent incidence of hip fracture in Europe : a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos. Int.* 2 : 298–302.
- Kanis JA. 1993. The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporos. Int.* 3 : 10–15.
- Keiler AM, Zierau O, Bernhardt R, *et al.* 2013. Impact of a functionalized olive oil extract on the uterus and the bone in a model of postmenopausal osteoporosis. *Eur. J. Nutr.* 53 : 1073–81
- Keys A. 1995. Mediterranean diet and public health : personal reflections. *Am. J. Clin. Nutr.* 61 : 1321S–1323S.
- Keys A. 1997. Coronary heart disease in seven countries. *Nutrition* 13 : 250–252
- Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N, 2009. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. *Nutrition* 25 : 165–171.
- Kruger MC, Coetzee M, Haag M, Weiler H. 2010. Long-chain polyunsaturated fatty acids : selected mechanisms of action on bone. *Prog. Lipid. Res.* 49 : 438–449.
- López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, *et al.* 2008. Olive oil and health : summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain). *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 20 : 284–294.
- Maiuri MC, De Stefano D, Di Meglio P, *et al.* 2005. Hydroxytyrosol, a phenolic compound from virgin olive oil, prevents macrophage activation. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 371 : 457–465.
- Martinez-Dominguez E, de la Puerta R, Ruiz-Gutierrez V. 2001. Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet. *Inflamm. Res.* 50 : 102–106.
- Martin-Moreno J, Willet W, Gorgojo L, *et al.* 1994. Dietray fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int. J. Cancer* 58 : 774–780.
- Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer L. 2001. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Rad. Biol. Med.* 31 : 509–519.

- Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. 2004. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells : the role of PPAR-gamma 2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell* 3 : 379–389.
- Moreno JJ. 2003. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW 264.7. *Free Rad. Biol. Med.* 35 : 1073–1081.
- Musumeci G, Trovato FM, Pichler K, Weinberg AM, Loreto C, Castrogiovanni P. 2013. Extra-virgin olive oil diet and mild physical activity prevent cartilage degeneration in an osteoarthritis model : an in vivo and in vitro study on lubricin expression. *J. Nutr. Biochem.* 24 : 2064–2075.
- Oliveras-López MJ, Molina JJ, Mir MV, Rey EF, Martín F, de la Serrana HL. 2013. Extra virgin olive oil (EVOO) consumption and antioxidant status in healthy institutionalized elderly humans. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 57 : 234–242.
- Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. 2000. Phenolic compounds and squalene in olive oils : the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoroids, lignans and squalene. *Food. Chem. Toxicol.* 38 : 647–659.
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, *et al.* 2005. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur. J. Clin. Invest.* 35 : 421–424.
- Perez-Lopez FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros. JL. 2009. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas* 64 : 67–79.
- Possemiers S, Rafal F, Davicco MJ, Van Der Saag H, Coxam V. 2014. An olive polyphenolic extract increases serum levels of the bone formation marker osteocalcin and improves serum lipid profiles in a 12-month study with postmenopausal women with osteopenia. *J. Nutr. Health. Aging Soumis.*
- Priante G, Musacchio E, Pagnin E, Calò LA, Baggio B. 2005. Specific effect of arachidonic acid on inducible nitric oxide synthase mRNA expression in human osteoblastic cells. *Clin. Sci.* 109 : 177–182.
- Puel C, Coxam V, Davicco MJ. 2007. Mediterranean diet and osteoporosis prevention. *Med. Sci.* 23 : 756–760.
- Puel C, Mardon J, Agalias A, *et al.* 2008. Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experimental model. *J. Agric. Food. Chem.* 56 : 9417–9422.
- Puel C, Mardon J, Kati-Coulibaly S, *et al.* 2007. Black Lucques olives prevented bone loss caused by ovariectomy and talc granulomatosis in rats. *Br. J. Nutr.* 97 : 1012–1020.
- Puel C, Mathey J, Agalias A, *et al.* 2006. Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat. *Clin. Nutr.* 25 : 859–868.
- Puel C, Quintin A, Agalias A, *et al.* 2004. Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss in the ovariectomised rat. *Br. J. Nutr.* 92 : 119–127.
- Quaranta G, Rotundo V. 2000. Economic and commercial prospects for olive oil in view of the changes in the common market organisation (CMO) (part one). *Olivae* 91 : 20–24.
- Rezq AA, Labi FA, attia EM. 2010. Effect of some dietary oils and fats on serum lipid profile, calcium absorption and bone mineralisation in mice. *Pakistan J. Nutr.* 9 : 643–650.
- Rivas A, Romero A, Mariscal-Arcas M, *et al.* 2013. Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 64 : 155–161.
- Saleh NK, Saleh HA. 2011. Olive oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *BMC Compl. Altern. Med.* 11 : 10.
- Santiago-Mora R, Casado-Diaz A, De Castro MD, Quesada-Gomez JM. 2011. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis : the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos. Int.* 22 : 675–684.
- Servili M, Baldioli M, Selvaggini R, Macchioni A, Montedoro G. 1999. Phenolic compounds of olive fruit : one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance characterization of Nüzhenide and its distribution in the constitutive parts of fruit. *J. Agric. Food. Chem.* 47 : 12–18.
- Soler-Rivas C, Espin JC, Wichers HJ. 2000. Oleuropein and related compounds. *J. Sci. Food. Agric.* 80 : 1013–1023.
- Stark AH, Madar Z. 2002. Olive oil as a functional food : epidemiology and nutritional approaches. *Nutr. Rev.* 60 : 170–176.
- Tsakiraki M, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, Tsigga M. 2011. Nutrition transition and health status of Cretan women : evidence from two generations. *Public Health Nutr.* 14 : 793–800.
- Uylaer V, Yildiz G. 2014. The historical development and nutritional importance of olive and olive oil constituted an important part of the Mediterranean diet. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 54 : 1092–1101.
- Viruso C, Accardi G, Colonna-Romano G, Candore G, Vasto S, Caruso C. 2014. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil : a natural remedy for age-related disease ? *Rejuvenation Res.* 17 : 217–220.
- Visioli F, Belloso G, Galli C. 1998. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Bioch. Bioph. Res. Commun.* 247 : 60–64.
- Visioli F, Bellosta S, Galli C. 1998. Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci.* 62 : 541–546.
- Visioli F, Caruso D, Galli C, Sala A. 2000. Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease isoprostane excretion in humans. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 278 : 797–799.
- Visioli F, Galli C. 1994. Oleuropein Protects Low-Density-Lipoprotein from Oxidation. *Life Sci.* 55 : 1965–1971.
- Vissers MN, Zock PL, Katan MB. 2004. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans : a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58 : 955–965.
- Vissers MN, Zock PL, Roodenburg AJ, Leenen R, Katan MB. 2002. Apparent absorption of olive oil phenols in humans. *J. Nutr.* 132 : 409–417.
- Vissers MN, Zock PL, Roodenburg AJC, Leenen R, Katan MB. 2002. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J. Nutr.* 139 : 409–417.
- Watkins BA, Lippman HE, Bouteiller LL, Li Y, Seifert MF. 2001. Bioactive fatty acids : role in bone biology and bone cell function. *Prog. Lipid. Res.* 40 : 125–148.
- Zheng SX, Vrindts Y, Lopez, *et al.* 1997. Increase in cytokines production (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha but not IFN-gamma, GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 26 : 63.