

COMMENT J'EXPLORE ...

L'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et analyses biologiques (1)

J.-Y. REGINSTER (2), J.-P. DEVOGELAER (3), J.-M. KAUFMAN (4), T. APPELBOOM (5), L. VANHAELST (6)

RÉSUMÉ : L'utilisation de la densitométrie osseuse, par absorptiométrie biénergétique radiologique, permet, d'une part, d'identifier, à un stade précoce de l'affection, les sujets à risque élevé de développer, 15 à 20 ans plus tard, un épisode fracturaire et, d'autre part, de s'assurer de l'efficacité des traitements préventifs ou curatifs mis en place. L'utilisation rationnelle de tests biologiques permet d'exclure la présence d'une ostéoporose secondaire, d'orienter le choix d'une stratégie thérapeutique et d'apprécier la réponse des patients aux médicaments administrés.

L'ostéoporose postménopausique est devenue, dans tous les pays développés, un problème majeur de santé publique. Son éradication passe par la mise en place de stratégies rationnelles de dépistage et de prévention. Pour optimiser de telles stratégies, il est essentiel de disposer des outils les plus performants, permettant d'identifier, à un stade précoce de la maladie, les sujets à haut risque de développer cette affection mais également d'exclure les causes secondaires d'ostéoporose dont l'identification permet souvent de normaliser rapidement l'état du squelette. Le dépistage et le diagnostic d'ostéoporose d'involution sont basés sur deux axes principaux : la quantification du contenu minéral du squelette et l'appréciation du niveau de remodelage osseux, fruit de l'équilibre entre résorption ostéoclastique et formation ostéoblastique.

QUANTIFICATION DE LA MASSE OSSEUSE

TECHNIQUES DE MESURE

La radiologie conventionnelle reste l'examen de choix pour la détection des épisodes fracturaires. Elle permet également d'apprécier les

HOW TO EVALUATE OSTEOPOROSIS : BONE DENSITOMETRY AND BIOCHEMICAL TESTS

SUMMARY : The use of bone densitometry, by dual energy x-ray absorptiometry, allows the identification, at an early stage, of subjects who will, 15-20 years later, present a fracture event. Furthermore, this technique is the most appropriate to confirm the efficacy of preventive or curative therapeutic approaches of osteoporosis. A balanced utilisation of biochemical tests is mandatory to exclude a secondary cause of osteoporosis, to help in the choice of the most appropriate therapeutic strategy and to evaluate the early response of patients to the administered drugs.

KEY-WORDS : *Biological tests - Bone densitometry - Osteoporosis*

déformations morphologiques du rachis lombaire (scoliose, condensation vertébrale, ostéophytose, ...) qui peuvent rendre difficile l'interprétation d'un examen d'absorptiométrie biphotonique. Elle n'a toutefois aucune implication pratique dans la quantification de la masse osseuse.

Les 15 à 20 dernières années ont vu une amélioration rapide des mesures non invasives de la masse osseuse. Les progrès ont été tels qu'il est possible aujourd'hui de mesurer la masse osseuse de la colonne, des membres ou du corps entier avec une précision de l'ordre d'un pour cent, précision jusqu'à présent inégalable par aucun dosage biologique *in vitro*. Diverses techniques sont théoriquement à notre disposition, mais en pratique, la méthode par absorptiométrie radiologique à double énergie (DXA) est la plus utilisée en clinique courante. L'utilisation d'un tube à RX qui produit un flux de photons important assure une excellente résolution spatiale, garante d'une meilleure reproductibilité. De plus, un contrôle interne de qualité est pratiqué pour prévenir toute dérive (1, 2).

D'autres techniques de mesure de la masse osseuse existent, mais leur usage est largement réservé au domaine de la recherche clinique. C'est notamment le cas de la tomodynamométrie computerisée (QCT) axiale dont l'utilisation est limitée par une irradiation importante (300 à 1.000 mSV selon la technique utilisée), par une moins bonne précision, par le manque de données de référence représentatives et par un coût élevé (3). La tomodynamométrie computerisée périphérique reste à ce stade du domaine expérimental (4).

Plus récemment, des tentatives de réintroduction de techniques de radiographie conventionnelle quantifiée ont été proposées. Ces dernières, basées sur la radiographie des mains, ne permettent ni une quantification aussi nette, ni un suivi aussi précis dans le temps que la DXA.

(1) Travail supporté par le Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Ostéoarticulaires (Pr. J.-Y. Reginster).

(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.M. Crielaard).

(3) Chargé de Cours, Unité de Rhumatologie et de Métabolisme Phosphocalcique, Service de Rhumatologie, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles.

(4) Professeur, Dienst voor Endocrinologie en Eenheid voor Osteoporose en Metabole Botziekten, Universiteit Gent.

(5) Professeur, Service de Rhumatologie et de Médecine Physique, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles.

(6) Professeur Ordinaire, Service d'Endocrinologie, AZ VUB, Vrije Universiteit Brussel.

EXPRESSION DES RÉSULTATS

La quantité de minéral osseux (exprimée en grammes) présente à un site donné est appelée "Contenu Osseux Minéral" (COM). On exprime plus couramment les résultats sous la forme de "Densité Osseuse Minérale" (DOM), qui représente la COM divisée par la surface projetée de la région d'intérêt étudiée. Il ne s'agit donc pas d'une véritable densité au sens propre du terme, laquelle est volumétrique (g/cm^3), mais d'une densité de surface (g/cm^2) (2, 3).

Les valeurs normales diffèrent d'une population à une autre population, et dans la même technique, dépendent du site squelettique considéré et de l'appareil utilisé car les modes d'acquisition des données, l'influence des tissus mous et les régions d'intérêt peuvent légèrement différer d'un fabricant à l'autre. Cela risque d'entraîner certaines difficultés dans l'interprétation des résultats lors des comparaisons de centre à centre. Une tentative de standardisation entre les différents fabricants est actuellement à l'étude.

La distribution de la DMO chez les adultes jeunes est gaussienne quelle que soit la technique de mesure utilisée. La moyenne de cette valeur des sujets féminins jeunes normaux, rapportée à l'écart-type (appelé T-score), sert de référence pour situer la valeur calculée chez un individu donné et mesurer prospectivement son risque fracturaire individuel relatif à son espérance de vie. On calcule aisément chez un individu donné le nombre de T-score de sa densité osseuse en utilisant la formule suivante :

T-score = (valeur du sujet considéré - valeur moyenne de la densité osseuse de la population normale des sujets jeunes) : écart-type de cette valeur moyenne.

Sur la base de ces valeurs de référence, une définition opérationnelle a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les femmes de race caucasienne (5). Deux degrés de sévérité des valeurs de DMO basés sur la notion du T-score ont été proposés.

Le terme "ostéopénie" correspond à une valeur de DMO située entre 1 et 2,5 écarts-types au dessous de la valeur moyenne du capital osseux des adultes jeunes. Cette "ostéopénie" implique une stratégie de prévention. Le terme "ostéoporose" concerne les sujets dont la DMO est à 2,5 écarts-types (T-score $< -2,5$) ou plus en dessous de la valeur moyenne du capital osseux. Ce terme "ostéoporose" implique un risque de développer ultérieurement une fracture. Le terme "ostéoporose établie" consiste en une ostéoporose (impliquant sa définition en terme de T-score) déjà compliquée de fractures non

traumatiques du poignet, de la colonne ou de la hanche (5).

L'expression en Z-score représente le nombre d'écarts-types par rapport à la moyenne de la population normale appariée pour le sexe et pour l'âge. Cette expression en Z-score ne sert qu'à situer la valeur du sujet par rapport à son groupe d'âge. Le résultat en Z-score sera particulièrement utile chez les personnes plus âgées (70 ans et plus) chez lesquelles le risque fracturaire est déjà régulièrement élevé (exprimé sur la base du T-score), afin de mesurer un sur-risque fracturaire individuel par rapport aux sujets normaux du même groupe d'âge (6).

Ces catégories n'ont pas été validées pour les sujets masculins pour lesquels manquent les études épidémiologiques. Certains auteurs expriment les valeurs pour les hommes en Z-scores par rapport aux sujets masculins normaux du même âge. Certains autres les comparent aux T-scores des sujets féminins, les hommes souffrant d'ostéoporose notamment vertébrale ayant des valeurs de DMO lombaire assez similaires à celles des femmes ostéoporotiques. Il faut insister sur le fait que l'ensemble de ces résultats n'est applicable que pour les femmes (et les hommes avec certaines réserves) de race caucasienne, par comparaison à des valeurs de moyenne de sujets normaux, validées pour l'appareil, la technique utilisée et la population mesurée, à l'exclusion des autres moyens de mesure de masse osseuse (7). Pour les techniques recourant aux ultrasons, des études prospectives préliminaires semblent leur accorder une valeur prédictive de la fracture de la hanche similaire à celle de la DXA (8).

CHOIX DU SITE OSSEUX

Une mesure de DMO réalisée à n'importe quel site osseux présente une valeur prédictive, pratiquement équivalente, du risque fracturaire global (tous sites fracturaires confondus). Néanmoins, l'évaluation précise d'un risque fracturaire à un site déterminé est mieux appréciée par la mesure de DMO à ce site. De plus, des remaniements morphologiques de la colonne lombaire peuvent affecter l'interprétation des valeurs de DMO mesurées à ce site, par exemple, l'arthrose interapophysaire postérieure particulièrement fréquente chez la femme âgée de plus de 60 ans (syndrome trophostatique de la postménopause). Dans un tel cas, la mesure additionnelle d'un site cortical permet d'appréhender de manière plus fiable le risque fracturaire. Par ailleurs, la fracture de la hanche est celle qui constitue la complication ostéoporotique la plus coûteuse, tant pour la patiente que

pour la société. Dès lors, la mesure de la hanche est préférable chez les patients âgés puisque les mesures à un site spécifique prédisent avec plus d'exactitude le risque de fracture à ce site (9).

Le site de mesure apportant l'information la plus importante est, avant 60 ans, la colonne lombaire. Après 60 ans, une mesure additionnelle d'un site cortical, préférentiellement l'extrémité supérieure du fémur, est recommandée.

INDICATIONS DE L'OSTÉODENSITOMÉTRIE

Les indications de l'ostéodensitométrie sont théoriquement multiples, mais il y a intérêt à cibler les patient(e)s pour ne pas multiplier inutilement les examens (tableau I). L'indication principale est constituée par la période péri- et postménopausique où la mesure de DMO permet de quantifier le risque d'ostéoporose. Néanmoins, si une patiente est fermement résolue à recevoir une hormonothérapie de substitution, il ne sert à rien de mesurer la masse osseuse, car le résultat de cette dernière ne modifiera pas la stratégie thérapeutique. Si, par contre, cette femme hésite à prendre des hormones par crainte d'effets secondaires éventuels, ou parce qu'elle ne ressent aucun symptôme subjectif de sa ménopause, une valeur faible de son ostéodensitométrie pourrait aider à la convaincre. Alternativement, si une femme sous hormones voulait les arrêter sans raison valable avant d'en avoir tiré un bénéfice maximal, soit avant au moins 10 ans de traitement, une mesure de masse osseuse pourrait l'aider à la convaincre de les poursuivre (10, 11).

Tout état de carence estrogénique prolongée (aménorrhée, quelle qu'en soit l'origine) constitue également une indication, toute masse osseuse abaissée nécessitant une intervention thérapeutique.

Un traitement prolongé aux glucocorticoïdes, même chez un sujet masculin, constitue une autre indication. Une valeur basse devrait entraîner une diminution de la dose, ou toute autre mesure thérapeutique adéquate. Une autre indication est l'hyperparathyroïdie primitive asymptomatique. Une masse osseuse significativement abaissée est une indication de traitement chirurgical (parathyroïdectomie) (5).

L'expérience a montré qu'un traitement à la levothyroxine, même à dose substitutive, pouvait être agressif pour la masse osseuse chez certains sujets. Une ostéodensitométrie est donc indiquée dans ce cas, particulièrement chez les malades chez qui les valeurs de la TSH supersensible sont abaissées (12).

Une dernière indication est l'évaluation de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique. Dans le cas

d'un suivi thérapeutique chez un individu donné, deux questions se posent : quel est le rythme adéquat de répétition des examens et comment interpréter les résultats ? La valeur comparative de deux résultats dépend de la valeur du coefficient de variation (CV) de la technique, lequel dépend non seulement des caractéristiques de l'appareillage, mais aussi du soin apporté à la calibration (contrôle de qualité), du positionnement de la patiente sur la table et de la méthode de calcul qui nécessite le respect strict des mêmes régions d'intérêt. Il convient de souligner que la comparaison de valeurs de DMO individuelles obtenues sur deux densitomètres différents (même du même type !) ne peut apporter aucune information utile. On estime que deux mesures effectuées chez une même patiente seront significativement différentes si la différence est supérieure à 2,77 fois le CV ($2x\sqrt{2x}CV$). Cela signifie que, avec un appareil idéal possédant un CV de 1 % dirigé par un technicien méticuleux et pour une densité osseuse moyenne de 1 g/cm², soit une incertitude de 0,01 g/cm², il faut une différence d'au moins 0,028 g/cm² pour qu'elle soit significative. En clinique, un examen annuel, avec le même appareil, se justifie dans les périodes de la vie où la perte osseuse spontanée ou induite est la plus élevée. Pour l'évolution des stratégies thérapeutiques, la périodicité des examens dépend du bénéfice thérapeutique escompté (tableau I) (2, 13).

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

L'exploration biologique d'une patiente atteinte d'ostéoporose doit être le fruit d'un juste équilibre entre une volonté d'utilisation rationnelle des ressources économiques dévolues à la santé et le souci d'une prise en charge du patient respectant l'intégralité des connaissances scientifiques actuellement disponibles. Les différentes investigations résumées dans ce chapitre correspondent à une exploration répondant aux critères de qualité requis dans le domaine de la médecine spécialisée. En pratique quotidienne, le bilan d'exploration d'une ostéoporose peut être substantiellement réduit, en fonction des situations cliniques rencontrées et de la stratégie thérapeutique appliquée à une patiente isolée.

Les objectifs poursuivis par une exploration biologique de l'ostéoporose comportent la recherche du caractère secondaire ou iatrogène d'une ostéoporose, l'évaluation du niveau de remodelage osseux permettant d'optimiser la stratégie thérapeutique et l'élimination de perturbations métaboliques contre-indiquant l'une ou l'autre approche pharmacologique.

TABLEAU I. INDICATIONS DE LA DENSITOMÉTRIE

Femmes :*Aménorrhée prolongée (> 6 mois) due à :*

- anorexie mentale
- hyperentraînement physique
- prolactinome

Ménopause précoce (< 45 ans) :

- idiopathique
- chirurgicale
- chimiothérapie ou irradiation pelvienne

*Ménarche tardive (> 15 ans)**Ménopause naturelle ou chirurgicale (> 45 ans) avec au moins deux facteurs de risques :*

- Absence de traitement hormonal substitutif
- Histoire familiale d'ostéoporose
- Faible indice de masse corporelle (Poids/Taille² < 25 kg/m²)
- Abus de tabac (> 10 cigarettes/jour)
- Abus d'alcool (> 4 verres/jour)
- Sédentarité (< 30 min d'exercices/jour)
- Diète pauvre en calcium (< 1g/jour)

Hommes et femmes :

- Hypogonadismes primaire et secondaire
- Histoire personnelle de fracture non traumatique
- Découverte fortuite d'ostéopénie radiologique
- Histoire d'immobilisation prolongée (> 3 mois)
- Maladie affectant le squelette (dont dysthyroïdie, syndrome de Cushing, hyperparathyroïdie, insuffisance rénale chronique, hémochromatose, mastocytose, syndrome de Marfan, rhumatismes inflammatoires chroniques,...)
- Médicaments affectant le squelette (dont corticostéroïdes, anticonvulsivants, hormones thyroïdiennes, ...)

Si l'ostéoporose postménopausique "primitive", encore appelée "ostéoporose d'involution" est la cause la plus fréquente de la survenue d'épisodes fracturaires chez la femme, durant la seconde moitié de son existence, ce diagnostic ne peut être posé avec certitude qu'après exclusion d'une origine "secondaire" ou iatrogène au processus de déperdition squelettique. La précision du cadre nosologique exact dans lequel rentre la décalcification observée dépasse, de loin, le stade de la discussion académique puisque la plupart des ostéoporoses secondaires justifieront une approche thérapeutique spécifique. A côté d'une analyse diététique rigoureuse et d'une anamnèse fouillée portant sur les médications concomitantes, une évaluation précise du statut gonadique de la femme est nécessaire. A côté du dosage de l'estradiol sérique, reflet principal de l'activité sécrétoire ovarienne, l'évaluation de l'estrone renseigne sur l'importance du phénomène d'aromatization périphérique de l'androstènedione d'origine surrénalienne, survenant au niveau des adipocytes. Il s'agit là de l'explication la plus plausible du rôle protecteur joué par l'obésité, chez la femme ménopausée, vis-à-vis de la perte osseuse postménopausique (14). De plus, les cellules ostéoblastiques humaines possèdent des

récepteurs spécifiques aux androgènes. Ces hormones (androstènedione, DHEA sulfate, testostérone ou testostérone libre) jouent un rôle important, quoique distinct de celui des estrogènes, dans la mitogenèse ostéoblastique (15). Dans l'ostéoporose de l'homme, un déficit en estrogènes circulants est maintenant considéré comme un facteur étiopathogénique aussi important qu'une carence androgénique (16). Une déficience en vitamine D peut aggraver, par une ostéomalacie, une ostéoporose existante, principalement chez la personne âgée, en entraînant un hyperparathyroïdisme secondaire (17). Nos travaux ont démontré la présence d'une carence relative (< 18 ng/ml) ou absolue (< 12 ng/ml) en 25-OH vitamine D dans une large proportion des femmes ménopausées belges, qu'elles soient institutionnalisées ou qu'elles vivent à domicile. Pour une même valeur de 25-OH vitamine D sérique, la riposte sécrétoire parathyroïdienne est d'autant plus importante que l'on se trouve face à un sujet âgé. En raison de l'absence de consensus quant au rôle physiopathologique joué par les taux circulants de calcitonine dans la genèse de l'ostéoporose postménopausique ou sénile, il ne semble pas raisonnable, au stade actuel des connaissances, d'inclure un dosage sérique de la calcitonine dans un bilan d'exploration systématique d'une ostéoporose primitive (18, 19).

De nombreuses maladies peuvent engendrer une perte de masse osseuse accélérée. S'il est illusoire, et peu rationnel, de vouloir les exclure toutes, dans le cadre d'un bilan de mise au point de l'ostéoporose, il convient néanmoins de rechercher, systématiquement, la présence d'une hyperthyroïdie, d'une hyperparathyroïdie, d'un diabète insulino-dépendant ou d'une maladie de Cushing (5). Plus rares, mais de pronostic différent et justifiant une approche thérapeutique énergique, sont la myélomatose, la maladie osseuse de Paget et l'insuffisance rénale chronique, causes de perturbations complexes au sein des cellules responsables de l'équilibre fonctionnel du squelette.

L'intégrité de la fonction hépatique devra également être démontrée, tant pour éliminer la possibilité d'une ostéoporose consécutive à une consommation exagérée d'alcool (en particulier chez l'homme) que pour exclure une contre-indication à la prescription d'une hormonothérapie substitutive par voie orale (chez la femme). La perturbation du bilan lipidique de la femme ménopausée participera également à l'évaluation globale du rapport risque/bénéfice de l'instauration d'un traitement par estrogènes ou modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes.

La mesure des marqueurs biologiques du remodelage osseux permet d'apprécier la composante dynamique de ce processus. Ces marqueurs permettent d'évaluer l'activité de l'ostéoblaste [phosphatase alcaline totale ou spécifique de l'os (électrophorèse ou détermination radioimmunologique) et ostéocalcine dans le sérum] ou de l'ostéoclaste [fragments de dégradation de la matrice osseuse et liaisons croisées du collagène (CTX ou NTX), à mesurer dans le sérum ou les urines]. Ils présentent un intérêt indiscutable, pour apprécier, au niveau des groupes, les effets et le mécanisme d'action de pathologies spécifiques ou d'interventions pharmacologiques sur le métabolisme du squelette. Bien qu'il persiste encore un certain nombre de problèmes méthodologiques, relatifs au dosage de ces marqueurs, leur utilisation peut apporter une information dynamique, complémentaire de celle fournie par la densitométrie. Des indications sur le niveau de remodelage osseux d'un patient donné peuvent optimiser la stratégie thérapeutique à appliquer (20). Au cours des dernières années, plusieurs publications ont fait état de l'intérêt de ces marqueurs pour évaluer le risque fracturaire d'un sujet isolé, pour prédire la vitesse de déperdition squelettique ou la réponse escomptée à un traitement par les inhibiteurs de la résorption ostéoclastique, ou encore pour vérifier, à court terme, l'observance à une thérapeutique à visée antifracturaire de manière à extrapoler l'effet qui sera obtenu après plusieurs mois ou plusieurs années (20-23).

RÉFÉRENCES

1. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique : traitement prophylactique*. Ed. Masson, Paris, 1993, ISBN 2-225-84221-3
2. Devogelaer J.P., Reginster J.Y., Raeman F, et al.— Gezondheidszorg : actuele Standpunten : Diagnostiek van osteoporose. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1997, **53**, 639-646.
3. Baran D, Faulkner K, Genant H et al.— Diagnosis and management of osteoporosis : guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 433-440.
4. Augat P, Fan B, Lane NE et al.— Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*, 1998, **22**, 395-402.
5. WHO Technical Report Series.— *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Report of a WHO study Group. Geneva, 1994, ISBN 92 41208430.
6. Huang C, Ross P, Wasnich R.— Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements : a prospective study. *J Bone Miner Res*, 1998, **13**, 107-113.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bone Min J*, 1996, **312**, 1254-1259.
8. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al.— Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 1996, **348**, 511-514.
9. Cummings S, Black D, Nevitt M et al.— Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA*, 1990, **263**, 665-668.
10. Stock J, Waud C, Coderre J et al.— Clinical reporting to primary care physicians leads to increased use and understanding of bone densitometry and affects the management of osteoporosis. *Ann Int Med*, 1998, **128**, 996-999.
11. Cummings S, Browner W, Grady D et al. Should prescription of postmenopausal hormone therapy be based on the results of bone densitometry ? *Ann Int Med*, 1990, **113**, 565-567.
12. Taelman P, Kaufman JM, Janssens X et al.— Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol*, 1990, **33**, 107-117.
13. Black D. —Why elderly women should be screened and treated to prevent osteoporosis. *Am J Med*, 1995, **98**, 67-75.
14. Mac Donald PC, Rombaut RP, Siiteri PK— Plasma precursors of estrogens. I. Extent of conversion of plasma delta 4-androstenedione to estrone in normal males, castrate and adrenalectomized women. *Lancet*, 1976, **1**, 1038-1041.
15. Wiren K, Zhang X, Ramsey B et al.— Changes in androgen receptor concentrations in osteoblastic cells associated with enhanced functional responsiveness. *Bone*, 1998, **23**, S426.
16. Legrand E, Hedde C, Gallois Y et al.— Estrogens and osteoporosis in men. *Bone*, 1998, **23**, S395.
17. Reginster JY, Deroisy R, Pirenne H, et al.— High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community-dwelling : a plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporosis Int*, 1999, accepted in print.
18. Reginster JY, Deroisy R, Albert A.— Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity and plasma levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1989, **83**, 1073-1077.
19. Reginster JY, Deroisy R, Bruwier M, Franchimont P.— Calcitonin metabolism in senile (Type II) osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1992, **2**, 141-145.
20. Chesnut CH, Bell NH, Clark GS et al.— Hormone Replacement Therapy in postmenopausal women : urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med*, 1997, **102**, 29-37.
21. Bonde M, Qvist P, Fledelius C et al.— Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps) : follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**, 864-868.
22. Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C.— Use of pamidronate in chronic and acute bone loss conditions. *Medicina*, 1997, **57**, 101-108.
23. Lyritis GP, Magiasis B, Tsakalagos.— Prevention of bone loss in early nonsurgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin : the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. *Calcif Tissue Int*, 1995, **56**, 38-41.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, CHU Centre Ville, 45 Quai Godefroid Kurth, 4020 Liège.