

PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE POSTMENOPAUSIQUE : OESTROGENES ET THERAPEUTIQUES NON HORMONALES

J.-Y. REGINSTER

RÉSUMÉ : Au cours des vingt dernières années, une prise de conscience de l'impact socio-économique de l'ostéoporose s'est progressivement développée, tant au niveau des autorités de santé publique que de l'industrie pharmaceutique. De ce fait, de nombreuses molécules ont été testées pour empêcher la perte osseuse, principalement postménopausique. La prévention primaire de l'ostéoporose est constituée par les efforts mis en oeuvre pour obtenir un pic de masse osseuse maximal, à la fin de la période de croissance. A l'heure actuelle, aucune intervention pharmacologique n'est proposée à ce stade. Des mesures hygiéno-diététiques, suggérant un exercice physique régulier, une alimentation riche en calcium et une limitation de la consommation de tabac et d'alcool peuvent probablement permettre une expression optimale des déterminants génétiques responsables de l'acquisition du pic de masse osseuse.

L'action préventive des estrogènes sur la perte de masse osseuse postménopausique a été suggérée bien avant le développement des méthodes de quantification de l'Os. L'effet protecteur des estrogènes sur le squelette est présent quel que soit le moment du début de la thérapeutique, jusqu'à un âge de 70 ans et plus. Toutefois, la perte de masse osseuse étant maximale durant les premières années de ménopause, il est évident qu'un bénéfice optimal sera retiré d'une estrogénothérapie substitutive débutée dès l'instauration de la ménopause. L'utilisation d'une estrogénothérapie substitutive permet de réduire l'incidence de fractures reliées à l'ostéoporose, au niveau du radius, de la colonne vertébrale et du col fémoral. Il apparaît néanmoins que pour obtenir une prévention efficace de la perte osseuse postménopausique, les femmes devraient recevoir une supplémentation estrogénique durant une période minimale de sept années après la ménopause.

Il existe des thérapeutiques alternatives aux oestrogènes permettant également de bloquer totalement la perte osseuse postménopausique. L'administration nasale de calcitonine semble prévenir totalement la perte osseuse trabéculaire chez des femmes en début de ménopause. Les bisphosphonates possèdent également la propriété d'inhiber la résorption osseuse. L'utilisation d'analogues sélectifs des estrogènes, paradoxalement appelés antérieurement antagonistes des estrogènes, est basée sur le fait que les estrogènes agissent, tant au niveau du tractus gynécologique que des structures osseuses, par le biais de récepteurs possédant une haute affinité. Il est toutefois possible que le mécanisme d'action, en deçà du récepteur, diffère en fonction des tissus considérés permettant de ce fait à certains analogues estrogéniques d'agir sélectivement sur l'un ou l'autre tissu. Dans ce groupe de composés se situent principalement le raloxifène et le droloxifène. Enfin de nouvelles molécules à visée préventive sont également à l'étude.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est un problème médical, social et financier important. Certes, le problème s'aggrave actuellement du fait du vieillissement de la population, conduisant à un nombre accru de fractures tant au niveau de la hanche que de la colonne. Il est cependant important de souligner l'absence de parallélisme strict entre la fréquence des événements fracturaires et le vieillissement moyen de la population, l'incidence fracturaire s'accroissant à un rythme nettement plus élevé. Dans ces conditions, d'autres facteurs que le vieillissement de notre population interviennent certainement mais ils restent actuellement incomplètement élucidés (1). La prévention de l'ostéoporose constitue la seule approche rationnelle pour réduire les répercussions médicales, sociales et économiques de l'ostéoporose. D'une part, après la survenue d'un épisode fracturaire, il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante permettant d'alléger significativement la charge médico-socio-économique de cette pathologie. D'autre part, puisque les fractures sont la traduction clinique d'une perte osseuse évoluant depuis une ou plusieurs décennies, une politique rationnelle de santé publique doit privilégier les campagnes de dépistage systématique et instaurer dans les meilleurs délais un programme cohérent de prévention de l'ostéoporose postménopausique et sénile.

Au cours des vingt dernières années, une prise de conscience de l'impact socio-économique de l'ostéoporose s'est progressivement développée, tant au niveau des autorités de santé publique que de l'industrie pharmaceutique. De ce fait, de nombreuses molécules ont été testées pour empêcher la perte osseuse, principalement postménopausique.

MESURES GÉNÉRALES

La prévention primaire de l'ostéoporose est constituée par les efforts mis en oeuvre pour obtenir un pic de masse osseuse maximal, à la fin de la période de croissance, et, subséquemment, au début de la ménopause. A l'heure actuelle, aucune intervention pharmacologique n'est proposée à ce stade. Des mesures hygiéno-diététiques, suggérant un exercice physique régulier, une alimentation riche en calcium et une limitation de la consommation de tabac et

(1) Agrégé, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire (Dr J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Prof. J.-M. Crielaard), Université de Liège, et Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington D.C., USA.

d'alcool peuvent probablement permettre une expression optimale des déterminants génétiques responsables de l'acquisition du pic de masse osseuse (2-5).

Dans le cadre d'une prévention secondaire, s'adressant plus spécifiquement à la population féminine en phase de ménopause, ces mesures permettront certainement de minimiser l'impact des facteurs de risque pouvant accélérer le rythme de la perte osseuse caractéristique de cette période (6, 7). Néanmoins, même si une supplémentation calcique peut avoir un effet bénéfique, principalement chez des femmes ayant un apport initial très faible en calcium et ménopausées depuis plus de 5 ans, ni le calcium ni l'exercice physique, pris isolément, ne peuvent être considérés comme une prévention efficace de la perte osseuse des premières années de la ménopause. Il faut toutefois noter que, chez des femmes récemment ménopausées, une freination importante de la perte osseuse a été rapportée lors d'une supplémentation calcique amenant les apports quotidiens totaux à 1750 mg (3, 9).

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

En 1941, Albright et coll. (1) décrivaient les manifestations cliniques de 42 cas d'ostéoporose postménopausique et, pour la première fois, affirmaient l'existence d'une "connexion entre la fonction ovarienne et le métabolisme du calcium".

L'imprégnation estrogénique joue un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie calcique chez la femme. Différentes conditions physiopathologiques s'accompagnant d'une inhibition de la production ou interférant avec l'action périphérique des estrogènes, s'accompagnent d'une déperdition osseuse accélérée.

La relation étroite existant à la ménopause entre la diminution des estrogènes circulants et l'accélération de la déperdition osseuse a logiquement conduit à proposer la prescription d'une estrogénothérapie substitutive comme mode de prévention de l'ostéoporose postménopausique. Le mécanisme d'action des estrogènes sur l'os est multifactoriel et incomplètement élucidé. Il existe certainement des relations inter-hormonales : estrogènes-calcitonine-parathormone-hormone de croissance-1,25 (OH)₂ vitamine D₃. En outre, il apparaît que les estrogènes agissent sur des facteurs paracrines produits par les ostéoblastes, inhibant (TGFβ, IGF 1) ou stimulant (IL-1, IL-6, PGE₂) l'action des ostéoclastes. L'arrêt des estrogènes réduit les

régulateurs négatifs et libère l'action de facteurs paracrines impliqués dans cette régulation (9).

Biologiquement, une hormonothérapie substitutive entraîne une correction des modifications phosphocalciques décrites au début de la ménopause. En particulier, on observe une réduction importante des valeurs urinaires d'hydroxyproline, de calcium et de cross-links de collagènes mais également une diminution des phosphatases alcalines sériques et de l'ostéocalcine (9). L'action préventive des estrogènes sur la perte de masse osseuse postménopausique a été suggérée bien avant le développement des méthodes de quantification de l'os. Cet effet a été confirmé par l'utilisation de diverses techniques de mesure de la masse osseuse comme la tomodynamométrie informatisée du rachis et l'absorptiométrie mono- ou bi-énergétique appliquée au niveau du troisième métacarpien, du radius ou de la colonne vertébrale (3, 9, 10). Meema et coll. (cités dans 3, 9) ont pour la première fois suggéré que l'administration d'estrogènes après la ménopause permettait d'accroître le contenu minéral osseux. Toutefois, cette étude ne comportait, pour chaque patient, que deux mesures d'absorptiométrie radiale séparées par une durée de quatre à dix ans et la population traitée recevait différentes formulations d'estrogènes. Lindsay et coll. (cités dans 9), dans une étude prospective de cinq ans réalisée en double aveugle, ont confirmé l'effet préventif d'une dose de 25 µg/j de mestranol sur le contenu minéral osseux du troisième métacarpien d'une population de femmes ovariectomisées. Un effet préventif a été démontré pour les estrogènes conjugués équinés (Premarin®, Premplus®), au niveau du troisième métacarpien, de l'extrémité distale du radius et du rachis lombaire. Ultérieurement, une prévention de la perte de masse osseuse, à différents sites de mesure, a également été rapportée avec d'autres estrogènes oraux comme la valérate d'estradiol (Progynova®, Cyclocur®), l'éthinyl estradiol ou le 17 β-estradiol micronisé (Zumenon®, Femoston®, Climen®). Plus récemment l'administration percutanée (9) ou transdermique (Estraderm®, System®) (9) de 17 β- a également permis de conserver le contenu minéral radial et lombaire, mesuré par absorptiométrie mono- et biphotonique (3, 9, 10).

L'effet protecteur des estrogènes sur le squelette est présent quel que soit le moment du début de la thérapeutique, jusqu'à un âge de 70 ans et plus (13). Toutefois, la perte de masse osseuse étant maximale durant les premières années de ménopause, il est évident qu'un bénéfice optimal sera retiré d'une estrogénothérapie substitutive débutée dès l'instauration de la

ménopause. L'effet protecteur des oestrogènes sur le tissu squelettique disparaît à l'arrêt de leur administration. Bien qu'une accélération de la perte osseuse ait été rapportée (9), il semble actuellement acquis que la vitesse de déperdition osseuse observée lors de l'interruption d'une oestrogénothérapie substitutive soit identique à celle enregistrée, au même stade de ménopause, dans une population non traitée (3, 9).

L'utilisation d'une oestrogénothérapie substitutive permet de réduire l'incidence de fractures reliées à l'ostéoporose, au niveau du radius, de la colonne vertébrale et du col fémoral (11, 12).

L'analyse rétrospective de données épidémiologiques analysant la prévalence des fractures vertébrales ou du col fémoral dans des populations ayant reçu une hormonothérapie substitutive et comparées à des groupes appariés mais non traités, suggère qu'une thérapeutique hormonale postménopausique, entraîne une réduction de 50 % des fractures de hanche, de 65 % des fractures de l'extrémité distale du poignet et de 90 % des tassements vertébraux (9, 11, 12). Ces chiffres ont également été confirmés par quelques études prospectives contrôlées (9).

Il apparaît néanmoins que pour obtenir une prévention efficace de la perte osseuse postménopausique, les femmes devraient recevoir une supplémentation oestrogénique durant une période minimale de sept années après la ménopause. Toutefois, même cette administration prolongée semble n'entraîner qu'un bénéfice marginal en terme de densité osseuse fémorale, chez les femmes de plus de 75 ans qui présentent pourtant le risque le plus élevé de fractures du col du fémur (13). Pour une prévention efficace de l'ostéoporose postménopausique, il est essentiel d'optimiser l'observance à long terme des patientes. Dans cette optique, les recours à une thérapeutique oestro-progestative continue, en permettant d'éviter les saignements répétitifs, semble préférable aux schémas séquentiels conventionnels (14). Peu d'études ont évalué le rôle spécifique des progestatifs sur le squelette. Il apparaît clairement que l'utilisation intermittente ou continue d'un progestatif ne diminue pas l'effet protecteur des oestrogènes (15). Quelques travaux, utilisant l'acétate de médroxyprogestérone ou la norethistérone, suggèrent que le progestatif, per se, pourrait ralentir la perte osseuse, principalement corticale, dans une moindre mesure toutefois que les oestrogènes, ou encore agir synergistiquement avec ces derniers, évoquant la possibilité d'une réduction des doses d'oestrogènes nécessaires à prévenir la perte osseuse (15, 16). Cette hypothèse devrait néanmoins être confirmée par une

étude à long terme évaluant la réduction du risque fracturaire dans ces conditions.

En terme de pharmaco-économie, une stratégie de dépistage systématique des femmes ménopausées asymptomatiques et l'instauration d'une hormonothérapie substitutive chez les sujets à haut risque d'ostéoporose constitue, par un rapport coût/bénéfice favorable, une approche raisonnable d'attribution et d'utilisation des ressources de santé (17, 18).

CALCITONINE

Il existe des thérapeutiques alternatives aux oestrogènes permettant également de bloquer totalement la perte osseuse postménopausique. La calcitonine (Calsynar®, Miacalcic®, Cibacalcine®) inhibe directement l'activité des ostéoclastes et à long terme, en réduit la durée de vie et le nombre, probablement par le biais d'une inhibition de la différenciation de leurs précurseurs dans la moelle hématopoïétique (8). L'administration nasale de calcitonine semble prévenir totalement la perte osseuse trabéculaire chez des femmes en début de ménopause. Cette action prophylactique se poursuit sans perte d'activité pendant au minimum trois ans et la tolérance locale ou régionale au spray nasal est excellente. Il persiste néanmoins une importante inconnue quant à la dose optimale pour prévenir la perte osseuse postménopausique par l'administration nasale de calcitonine. Quatre rapports d'essais thérapeutiques présentant des résultats contradictoires, ont été récemment publiés sous forme de résumés. Une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine salmine nasale (Calsynar®, Miacalcic®) permet de prévenir la perte de masse osseuse lombaire dans deux de ces essais. Dans un cas, les sujets étudiés recevaient également une dose quotidienne de 500 mg de calcium. Dans l'autre, aucune information n'était fournie à propos de l'apport ou d'une éventuelle supplémentation calcique. Cette dose de 200 UI par jour de calcitonine salmine nasale a également été à l'origine, en l'absence de supplémentation calcique, d'une augmentation de 44 % des taux sériques de parathormone, empêchant de la sorte tout effet bénéfique de la calcitonine de se manifester dans ces conditions. Toutefois, une dose plus faible de 100 UI par jour de calcitonine salmine nasale, sans supplémentation calcique, a permis de réduire significativement la perte osseuse trabéculaire alors que dans une autre étude, la même dose de calcitonine, additionnée de 500 mg de calcium par jour, ne semblait pas apporter le même bénéfice. Il faut noter que ce dernier résultat était en opposition avec un tra-

vail précédent, publié par le même groupe, dans les mêmes conditions. L'administration intermittente de 200 UI de calcitonine, 3 fois par semaine, n'a pas non plus apporté de résultats probants. Enfin, une autre étude, réalisée sur un nombre extrêmement réduit de sujets, n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre l'administration de 50 UI par jour de calcitonine salmine nasale par rapport aux résultats obtenus après l'administration d'un placebo (3, 8, 9, 19).

BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates possèdent également la propriété d'inhiber la résorption osseuse. Ils interviennent par différents mécanismes impliquant soit une interaction directe entre les bisphosphonates fixés à la matrice osseuse et les ostéoclastes en train de résorber cette matrice, soit en interférant avec la formation et la différenciation des cellules précurseurs de l'ostéoclaste ou encore en inhibant l'accession des pré-ostéoclastes à l'os à résorber (9).

Le tiludronate (Skelid®) a été l'objet d'investigations dans la prévention de la perte osseuse postménopausique et est actuellement étudié dans l'ostéopénie et dans l'ostéoporose postménopausique fracturaire. Immédiatement après la ménopause, l'administration de 100 mg/j de tiludronate durant 6 mois permet de prévenir toute perte osseuse trabéculaire pendant 12 à 24 mois. L'effet sur l'os cortical n'a pas été étudié. La fréquence et la sévérité des effets secondaires rencontrés sous tiludronate sont comparables à celles induites par la prise d'un placebo.

L'alendronate (Fosamax®) est actuellement l'objet d'un vaste programme d'investigation allant de la phase postménopausique immédiate à la fracture du col fémoral. Dans les années qui suivent la ménopause, une cure brève et continue (6 semaines) d'alendronate, à la dose de 5 à 40 mg/j permet de dégager un effet dose-dépendant de protection de l'os trabéculaire (observé 7,5 mois après l'arrêt de l'administration de l'alendronate) et de freination des paramètres biologiques reflétant la formation (ostéocalcine) et la résorption (hydroxyproline et pyridinoline) osseuses. Cet effet perdure jusqu'à 3 mois après l'arrêt de l'administration de l'alendronate pour les paramètres de résorption et au moins jusqu'à 7,5 mois pour la dose la plus élevée, dans le cas des reflets de la formation osseuse. Toutefois, en tenant compte des effets secondaires rencontrés avec d'autres bisphosphonates aminés, principalement au niveau de la tolérance gastro-intestinale, ce médicament devra être observé de

manière extrêmement attentive et faire la totale preuve de son innocuité à ce niveau avant de pouvoir être considéré comme une approche possible de la prévention de l'ostéoporose (20).

L'administration quotidienne, durant 14 jours, de 30 mg de risédronate à des femmes récemment ménopausées permet de réduire significativement les marqueurs biologiques du remodelage osseux dont le retour aux valeurs observées avant traitement apparaît 10 semaines après l'interruption de celui-ci. Dans une population de femmes récemment ménopausées, l'administration de risédronate durant 2 ans permet de prévenir la perte de masse osseuse vertébrale et trochantérienne lorsque cette substance est donnée de manière intermittente (deux semaines de traitement suivies de deux semaines d'interruption) ou d'accroître la masse osseuse lorsque ce bisphosphonate est administré de manière continue (5 mg/j). Enfin, le risédronate, administré de manière cyclique (10 à 20 mg/j pendant deux semaines suivies par dix semaines sans traitement), durant 12 mois, semble prévenir la perte osseuse vertébrale et fémorale chez des patientes ayant présenté une ménopause artificielle consécutivement à une chimiothérapie pour tumeur mammaire (21-23).

ANALOGUES SÉLECTIFS DES ESTROGÈNES

L'utilisation d'analogues sélectifs des estrogènes, paradoxalement appelés antérieurement antagonistes des estrogènes, est basée sur le fait que les estrogènes agissent, tant au niveau du tractus gynécologique que des structures osseuses, par le biais de récepteurs possédant une haute affinité. Il est toutefois possible que le mécanisme d'action, en deçà du récepteur, diffère en fonction des tissus considérés permettant de ce fait à certains analogues estrogéniques d'agir sélectivement sur l'un ou l'autre tissu. Dans ce groupe de composés se situent principalement le raloxifène et le droloxifène. Ces deux molécules semblent avoir, dans les modèles expérimentaux animaux, un effet positif sur la masse osseuse. Du fait de la réduction de l'incidence de cancer du sein espérée au cours de traitement par ces molécules, il serait possible de les positionner comme une alternative aux estrogènes en prévention de la perte osseuse postménopausique. Notons toutefois qu'à ce jour, bien que le raloxifène semble posséder un effet intéressant sur l'évolution du rapport entre les lipoprotéines de haute densité et celles de faible densité, aucun élément ne permet d'affirmer, sans équivoque, que ces analogues estrogéniques

puissent engendrer une protection cardio-vasculaire comparable à celle des estrogènes (24).

AUTRES POSSIBILITÉS

De nouvelles molécules à visée préventive sont actuellement à l'étude. C'est le cas pour l'ipriflavone, dérivé flavonoïde qui semble pouvoir stabiliser le contenu minéral osseux dans plusieurs modèles animaux d'ostéoporose expérimentale et, chez la femme, dans quelques cas d'ostéoporose postménopausique établie. Le mode d'action de cette substance reste mal précisé même si une augmentation de la sécrétion de calcitonine sous l'influence des oestrogènes circulants ou une action directe sur la croissance et les propriétés synthétiques de l'ostéoblaste ont été suggérées (25).

Différents inhibiteurs directs de la fonction ostéoclastique sont également testés. Ils incluent des antagonistes de l'intégrine, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique de type II ou encore des inhibiteurs de la ATPase vésiculaire. L'objectif principal de ces molécules est soit d'empêcher la fixation de l'ostéoclaste sur la matrice osseuse, soit encore d'empêcher l'acidification nécessaire au processus de résorption (3).

BIBLIOGRAPHIE

1. Albright F, Smith PH, Richardson AM.— Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Ass*, 1941, **116**, 2465-2474.
2. Slemenda CW, Miller JZ, Reister TK, Johnston CC.— Site specific responses to intense physical activity in children, adolescents and young adults. *J Bone Miner Res*, 1991, **6S1**, 272.
3. Reginster JY, Deroisy R, Franchimont P.— Traitement de l'ostéoporose : données actuelles et perspectives. *Rev Rhum*, 1994, **61**, 155-164.
4. Stevenson JC, Lees B, Davenport M, et al.— Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *Br Med J*, 1989, **298**, 924-928.
5. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN.— Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int*, 1990, **1**, 56-60.
6. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, et al.— Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 1985, **78**, 95-100.
7. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ.— Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*, 1985, **7**, 178-208.
8. Reginster JY.— Calcitonine. *Rev Med Liege*, 1996, **51**, 116-119.
9. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique : traitement prophylactique*. Masson, Paris, 1993.
10. Savvas M, Studd JW, Fogelman I, et al.— Skeletal effects of oral estrogen compared with subcutaneous

estrogen and testosterone in postmenopausal women. *Brit Med J*, 1988, **297**, 331-333.

11. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, et al.— Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health*, 1995, **85**, 1128-1132.
12. Kreiger N, Kelsey JL, Holford TR.— An epidemiological study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1982, **116**, 141-148.
13. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al.— The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1141-1146.
14. Dören M, Reuther G, Minne H, Schneider HPG.— Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, **173**, 1446-1451.
15. Panay N, Studd J.— Do progestogens and progesterone reduce bone loss? *J North Am Menop Soc*, 1996, **3**, 13-19.
16. Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D.— Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone : comparison with estrogen. *Am J Med*, 1991, **90**, 171-178.
17. Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton LH, Weinstein MC.— Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis : bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med*, 1990, **113**, 594-603.
18. Whittington R, Faulds D.— Hormone replacement therapy. *Pharmacoecon*, 1994, **5**, 513-554.
19. Reginster JY.— Revue critique des essais thérapeutiques en prévention de l'ostéoporose : la calcitonine, in C. Caulin, C. Chastang Eds, *Evaluation des traitements de la ménopause*. Springer-Verlag, Paris, 1992, 72-78.
20. Reginster JY.— Bisphosphonates. *Rev Med Liege*, 1996, **51**, 120-122.
21. Ettinger B, Genant HK, Bekker P, et al.— A pilot three-year study of risedronate in women with breast cancer and chemotherapy-induced menopause. *J Bone Miner Res*, 1995, **10(S1)**, S198.
22. Mortensen L, Bekker P, van den Ouweland F, et al.— Prevention of early postmenopausal bone loss by risedronate: a two-year study. *J Bone Miner Res*, 1995, **10(S1)**, S140.
23. Smith J, Shoukri K, Trahiotis M, et al.— Bone marker changes in risedronate-treated postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1995, **10(S1)**, S351.
24. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA.— Effects of raloxifene (LY139481 HCL) on biochemical markers of bone and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. in C. Christiansen, B. Riis Eds, *Osteoporosis Proceedings*. Handelstrykkeriet, Aalborg, ApS, 1993, 119-121.
25. Reginster JY.— Ipriflavone : pharmacological properties and usefulness in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner*, 1993, **23**, 223.

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