

PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE A LIÈGE.

Evaluation d'un essai de partenariat entre médecins généralistes et spécialistes universitaires (1)

J.-Y. REGINSTER (2), R. DEROISY (3), B. ZEGELS (3), D. DENIS (4), G. REGINSTER-HANEUSE (5), P. DIRICK (6), P. TAZIAUX (7), A. ALBERT (8), C. BOELEN (9)

RÉSUMÉ : Le plan d'interventions global à l'égard d'un problème de santé (ou PIGEPS) décrit les principales mesures tendant à résoudre ou à atténuer un problème de santé donné, dans une communauté de taille moyenne. En 1984, l'ostéoporose postménopausique et sénile a été l'un des thèmes étudiés dans le cadre d'un séminaire résidentiel organisé par l'Université de Liège. Cet exercice avait pour objectif la réalisation d'un programme de sensibilisation et de prévention à ce problème de santé publique. Le but de cet article est de présenter son application au problème de l'ostéoporose dans la région liégeoise, l'analyse de l'impact du programme et les propositions d'action conséquente. Entre les années 1986 et 1993, 12.000 nouveaux consultants se sont présentés spontanément à la polyclinique universitaire dans le cadre de ce programme de dépistage et de prévention. L'analyse des déterminants personnels d'un échantillon aléatoire systématique de 2.140 patientes met en évidence l'intérêt d'une sensibilisation dirigée vers la population-cible concernée de femmes ménopausées. Il apparaît néanmoins essentiel de coupler cette information avec une formation médicale continue du médecin généraliste. Il semble nécessaire de mettre en place des structures appropriées de prévention destinées aux femmes âgées de plus de 80 ans, cible préférentielle de la fracture du col du fémur ainsi que pour la population issue de quartiers ruraux ou socio-économiquement défavorisée. Enfin, la sélection appropriée de patients par le médecin généraliste, sur base des facteurs de risque du développement d'une ostéoporose fracturaire, démontre que l'échelonnement des soins en matière de prévention de l'ostéoporose est une garantie de l'optimisation de la structure de soins offerte et devrait être privilégiée dans l'avenir.

En 1984, sous le patronage de Sa Majesté La Reine des Belges, de l'Organisation mondiale de la santé, de la Direction santé et sécurité de la

Commission des communautés européennes, du ministère belge de la Santé publique et de la Famille, du ministère de la Santé et de l'Enseignement de la Communauté française de Belgique et du Commissariat général aux Relations internationales, l'Université de Liège, a organisé un séminaire résidentiel proposant à un groupe multidisciplinaire de professionnels de la santé, enseignants, chercheurs, praticiens, de mener une réflexion en termes de politique de santé et d'envisager les interventions souhaitables, et possibles, de nature multisectorielle pour la résolution de divers problèmes de santé. Cet exercice abrégé de programmation sanitaire recherche un moyen terme entre le contexte socio-politique du pays et la participation à l'échelon local : c'est dans la perspective de ce compromis que se situe le PIGEPS, acronyme pour "Plan d'interventions global à l'égard d'un problème de santé" (1).

LE CONTEXTE

1. L'OSTÉOPOROSE

Lors du séminaire de 1984 présenté plus haut, l'ostéoporose postménopausique et sénile (2) a été choisie par les organisateurs, en raison :

- de la prévalence élevée de cette affection dans la population liégeoise;
- des conséquences graves, médicales, sociales et économiques, pour la population affectée;
- de l'atteinte préférentielle d'une population déjà défavorisée;
- de l'existence d'une technologie et de moyens propres au dépistage, à la prévention et au traitement de cette affection;
- du rapport coût/bénéfice favorable entre les thérapeutiques préventives disponibles à ce moment (oestrogènes) et les conséquences de l'affection;
- des attentes de la population;
- de la présence d'experts compétents.

L'objectif général visait à déterminer les facteurs de risque, préciser la prévalence de l'ostéoporose en région liégeoise et réduire l'incidence des fractures qui en sont la conséquence clinique la plus préoccupante.

(1) Cet article a été publié dans Santé publique, n° 2, juin 1996, rubrique Pratiques, 139-150, sous le titre *Prévention de l'ostéoporose à Liège. Histoire d'un PIGEPS : dix ans après.*

(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Ecole de Santé Publique, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

(3) Attaché de Recherche Clinique, Université de Liège, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage.

(4) Physiothérapeute, Service de Médecine Physique, CHR de la Citadelle, Liège.

(5) Chargé de Cours, Université de Liège, Ecole de Santé Publique.

(6) Médecin Généraliste, (7) Médecin Généraliste, Chargé de Cours Honoraire, Centre universitaire de Médecine générale.

(8) Chargé de Cours, Université de Liège, Service d'Informatique Médicale.

(9) Médecin Chef, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'ostéoporose et, plus spécifiquement l'exacerbation de la déperdition osseuse survenant chez la femme après la ménopause, ont guidé le choix de la population-cible.

2. LA CAMPAGNE DE SENSIBILISATION

Un projet de campagne de sensibilisation et de prévention a été construit au cours du séminaire. Il s'articulait sur une séquence d'objectifs spécifiques visant les femmes ménopausées et tous les relais potentiels :

- le développement, la validation (3-6) ou l'acquisition d'outils performants permettant de s'adapter à une demande évolutive d'évaluation du risque;
- une implication initiale des responsables communaux de santé publique dans l'information et la sensibilisation de la population cible, suggérant la réalisation d'un bilan de dépistage;
- la mise en place progressive d'un réseau de partenariat privilégié avec les médecins généralistes en premier lieu par l'intermédiaire de structures existantes puis ultérieurement en suscitant la création d'un groupe de réflexion et d'action d'épidémiologie descriptive et interventionnelle;
- la participation à une structure pluridisciplinaire nationale, référence scientifique et organe consultatif vis-à-vis des autorités de santé et des pratiques de référence (7);
- l'intégration aux stratégies locales de prévention et de traitement de l'ostéoporose des concepts physiopathologiques (8-10) et épidémiologiques (11-15) les plus modernes permettant d'offrir à la population liégeoise les options thérapeutiques du futur (16-21) en accord complet avec les exigences des Bonnes Pratiques Cliniques ou les recommandations des groupes européens de référence (22);
- l'organisation régulière de campagnes locales ou nationales de sensibilisation du grand public, visant à promouvoir le dialogue du patient avec son médecin généraliste.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. LA POPULATION ÉTUDIÉE

Un échantillon aléatoire et systématique représentant 2.140 dossiers a été sélectionné, pour estimer, d'une part, l'impact du programme d'information sur le volume et, le profil de la population des consultants et, d'autre part, le niveau de réalisation des objectifs annoncés dans le descriptif du PIGEPS.

Entre les années 1986 et 1993, 12.000 nouveaux consultants se sont présentés à la consultation de l'Unité d'Exploration du Métabolisme osseux dans le cadre de cette campagne.

Nous avons retenu pour notre analyse les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- domiciliés en Belgique, pour permettre l'utilisation d'un code socio-économique par commune,
- patients ayant bénéficié d'une mesure d'absorptiométrie biphotonique isotopique, pour éviter d'inclure des patients consultant pour une pathologie non reliée à un trouble phosphocalcique. Jusqu'en 1993, l'absorptiométrie biphotonique isotopique du rachis lombaire était l'examen de première intention de dépistage de l'ostéoporose, la densitométrie radiologique de la colonne lombaire et/ou de la hanche étant utilisée subséquemment en cas de pathologie concomitante interférant avec la réalisation de l'examen isotopique ou son interprétation (scoliose, obésité, arthrose, tassements vertébraux lombaires étagés...), de recherche d'informations portant plus spécifiquement sur le compartiment cortical du squelette (avant bras, col fémoral), ou de mise en place d'une stratégie préventive ou curative à long terme.

Pour chaque consultant, 34 variables ont été analysées. Celles-ci prenaient en compte :

- les données socio-administratives (sexe, année de naissance, adresse...)
- les déterminants de la première consultation (année, échelonnement des soins, résultats densitométriques ...)
- les renseignements anamnestiques (année et type de ménopause, anthropométrie, antécédents fracturaires familiaux, habitudes hygiéno-diététiques, histoire gynécologique, présence et nature des traitements antérieurs...).

2. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm écarts-types pour les variables continues et de pourcentages pour les variables catégorisées. Pour comparer les moyennes des différents groupes, on a utilisé le test t de Student ou l'analyse de la variance à un critère. La comparaison de pourcentages s'est faite à l'aide du test chi-carré pour tables de contingence. Pour déterminer la relation entre deux variables, on a fait appel à la méthode de régression simple et au calcul du coefficient de corrélation. La régression multiple a été utilisée pour mesurer l'association entre une variable dépendante et plusieurs variables explicatives. Tous les tests statistiques ont été considérés comme signifi-

tifs au niveau d'incertitude 5 % ($p < 0,05$). Dans le cas de comparaison multiple, une correction de Bonferroni a été appliquée afin de maintenir le niveau de signification statistique.

RÉSULTATS

La vaste majorité de la population de consultants de l'Unité d'exploration du métabolisme osseux est de sexe féminin (94,7 %).

L'âge moyen des patientes consultant notre Unité se situe à 58 (± 9) ans et comporte 91,2 % de femmes ménopausées, avec une large prépondérance de ménopauses spontanées (77,4 %). Dans ce groupe de femmes naturellement ménopausées, l'âge moyen de ménopause est de 49,6 ans, soit légèrement en-dessous de la moyenne générale pour la population belge (23). Au cours de notre période d'observation (1986-1993), nous avons enregistré un accroissement significatif ($p < 0,05$) de l'âge de nos patientes au moment de la première consultation avec, en corollaire, une augmentation de la durée moyenne de ménopause. Il faut toutefois noter que l'âge moyen de ménopause chez nos consultantes ayant été ménopausées naturellement n'a pas évolué significativement au cours de notre période d'observation. Parallèlement, les valeurs moyennes de densité osseuse lombaire ont diminué de 0,81 ($\pm 0,11$) g/cm² en 1986 à 0,75 ($\pm 0,11$) g/cm² en 1993. Cette diminution reste statistiquement significative ($p < 0,05$), indépendamment du vieillissement relatif observé lors de la première consultation. De même, la prévalence d'ostéoporose dans notre population féminine ménopausée est de 32 % pour l'ensemble de la période considérée en se basant soit sur la définition du seuil fracturaire (percentile 90 de la distribution des valeurs de densité osseuse des patientes liégeoises présentant au moins un tassement fracturaire vertébral) (4, 12) soit sur la récente définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (valeur de densité osseuse au moins 2,5 écarts-types sous la valeur moyenne d'une population jeune de référence) (24), dont les valeurs sont superposables (0,70 g/cm² pour notre équipement Novo Lab 22a). Le taux de prévalence d'ostéoporose a significativement augmenté : parallèlement à la diminution de la masse osseuse mais indépendamment du vieillissement relatif de la population : il est passé de 23,5 % en 1986 à 36,5 % en 1993 ($p < 0,05$) (fig. 1). L'âge moyen de nos consultantes, au cours de la période totale d'observation, correspond à une population se situant entre 55 et 65 ans et entre 5 et 15 ans de ménopause.

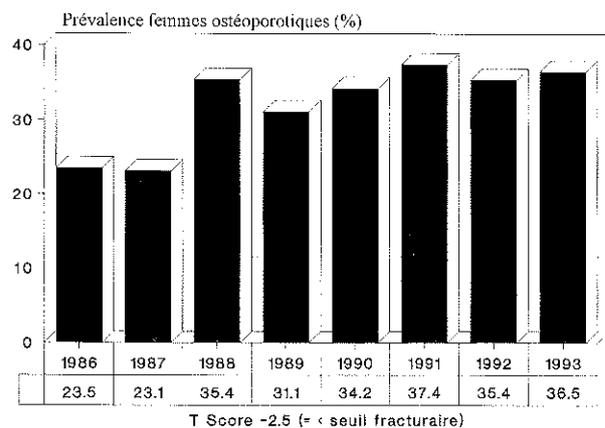


Fig. 1. Prévalence d'ostéoporose (%) dans la population féminine ménopausée consultant l'Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux entre 1986 et 1993.

La patientèle référée par le médecin généraliste présente une densité lombaire significativement abaissée par rapport aux patientes consultant spontanément ou sur avis du gynécologue, après correction pour les autres variables ($p < 0,005$).

L'analyse de l'origine géographique de notre population de consultantes montre un recrutement à prédominance largement liégeoise, avec 95,8 % des consultantes en provenance de la province de Liège et 79,9 %, de l'arrondissement de Liège. La population en provenance de zones urbaines semble légèrement sur-représentée (80 %) par rapport aux zones rurales (20 %), si l'on compare ces proportions de consultantes à la distribution de population entre ces zones dans notre province (69 % vs 31 %).

L'analyse de l'utilisation du service de santé constitué par l'Unité d'exploration du métabolisme osseux, en fonction de l'origine socio-économique des communes et quartiers révèle un déséquilibre entre les populations issues de milieu plus favorisés ou intermédiaires par rapport à celles issues de zones considérées comme moins favorisées. Pour les patientes originaires de l'entité communale liégeoise, le niveau socio-économique peut être défini selon la typologie des quartiers validée, par Gosset (25), rapportant chaque quartier à la moyenne de la ville, sur base de la quantification de cinq indicateurs sociologiques. Notre population est composée à 81,4 % d'habitants de quartiers considérés comme jouissant d'un confort moyen à très élevé et disposant de revenus moyens à supérieurs à la moyenne. Similairement, pour les autres communes, l'indice de dépendance de la population (nombre de consultants/nombre d'habitants) (IDP) selon le type socio-géo-économique de la commune, basé sur la typologie des communes belges selon le niveau de vie de

Van Der Haegen et Vanneste (26), révèle une consultation significativement ($p < 0,001$) plus fréquente dans la population en provenance de communes à niveau de vie élevé (IDP : 1,15 %) ou moyen (IDP : 1,05 %) par rapport aux communes considérées comme les moins favorisées (IDP : 0,45 %) (fig. 2). La population en provenance des communes à faible niveau de vie, présente également une prévalence supérieure d'ostéoporose (34 %) par rapport à celle issue de communes intermédiaires (20 %) ou plus favorisées (23 %) ($p < 0,001$). Ces résultats, colligés sur l'ensemble de notre période de surveillance, n'ont pas significativement évolué entre 1986 et 1993.

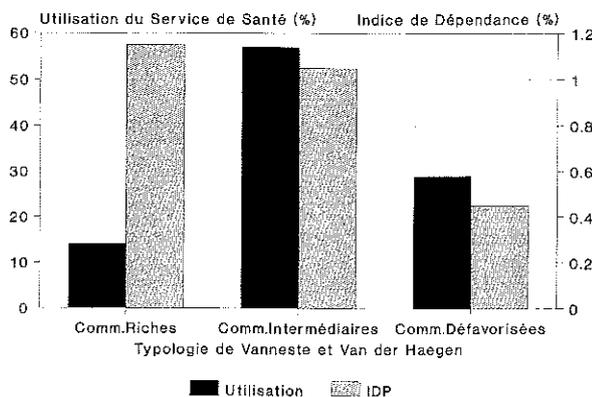


Fig. 2. Utilisation du service de santé (%) et indice de dépendance de la population (nombre de consultants/nombre d'habitants) (%) selon le type socio-géo-économique de la commune dans la population de consultant(e)s de l'Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux de 1986 à 1993.

La demande d'utilisation de notre service de santé a été consécutive à une démarche spontanée dans 46,8 % des cas, à un échelonnement des soins à partir d'une structure de soins primaires chez 32,3 % des consultants et à une demande d'avis de confrères spécialisés dans 21,2 % des cas, dont 75 % de gynécologues. L'évolution de cette demande (fig. 3) met clairement en évidence une progression importante de l'échelon-

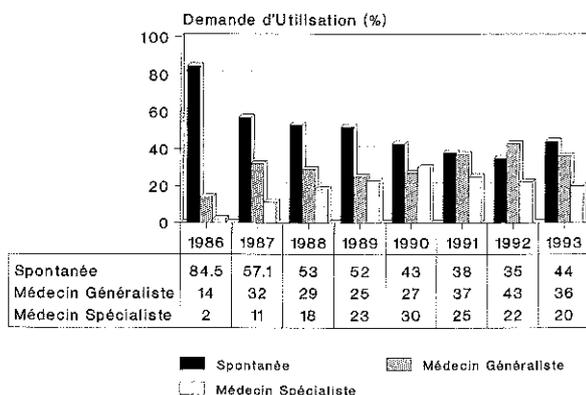


Fig. 3. Evaluation de l'échelonnement des soins (% de demande d'utilisation) chez les consultant(e)s de l'Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux de 1986 à 1993.

nement des soins puisque les patientes référées par leur généraliste, ne constituant que 14 % des cas en 1986, représentent, au cours des années postérieures à 1990, plus de 35 % de nos consultant(e)s.

DISCUSSION

Le sex ratio observé dans notre étude est nettement supérieur au sex ratio classiquement décrit dans la prévalence de l'ostéoporose. Le ciblage systématique vers la femme ménopausée des campagnes de sensibilisation au problème de l'ostéoporose, tant à l'intention du corps médical que du grand public porte, à l'évidence, une part de responsabilité dans la relative désaffection des hommes pour ces examens de dépistage.

La première campagne de sensibilisation, menée en 1983 par les services communaux compétents avait ciblé préférentiellement les femmes de cette tranche d'âge. De même, les campagnes de presse, destinées au grand public, ont beaucoup insisté sur le rôle pathogénique de la déficience oestrogénique postménopausique et sur l'intérêt d'une prévention installée dès les premières années de ménopause. Ces mêmes campagnes avaient également insisté sur l'existence d'un risque accru en cas de ménopause précoce, ce qui peut expliquer la différence d'âge moyen de ménopause entre notre population de nouveaux consultants et la moyenne nationale. Le vieillissement relatif de la population au moment de la première consultation et surtout l'augmentation de la prévalence d'ostéoporose au fil des ans peut probablement s'expliquer, du moins partiellement, par la part prépondérante prise progressivement par le médecin généraliste dans l'envoi de patientes vers l'Unité, comme nous le montrerons plus avant.

Dès 1986, les campagnes de sensibilisation du grand public se sont toujours basées sur le rôle essentiel joué par le médecin généraliste dans le dépistage des sujets à risque. Parallèlement, un intérêt particulier a été porté à la formation médicale continue, dans le domaine des pathologies phosphocalciques, en collaboration avec les groupements de médecins généralistes et avec l'aide des sociétés pluridisciplinaires nationales et internationales. Ces programmes de formation continue ont accordé une part importante à l'explication des déterminants de la maladie ostéoporotique et à la recherche d'éléments permettant d'isoler, dans la population générale, les sujets à risque de présenter des épisodes fracturaires. La confirmation du caractère approprié de la sélection des cas par le médecin

généraliste est un indicateur positif de l'efficacité à la fois du partenariat développé au fil des ans et de la formation continue apportée. D'autres éléments peuvent également avoir contribué à la sélection de patients plus atteints, comme l'enregistrement de molécules actives dans l'ostéoporose établie et l'information scientifique fournie aux médecins par les compagnies les commercialisant; les messages des campagnes de presse plus récentes attirent également l'attention sur les possibilités thérapeutiques en cas d'ostéoporose établie ou encore la multiplication des densitomètres au sein d'autres structures de soins, effectuant un dépistage de première ligne, avant que nous soient référés les cas les plus sévères.

Si le message valorisant le dépistage précoce des femmes à risque au cours des deux décennies suivant la ménopause semble avoir été bien intégré, tant par la population que par le corps médical, il faut constater l'absence quasi totale de patientes de la tranche d'âge où surviennent les fractures du col fémoral, soit au delà de 75 ans (4). Tenant compte du développement de l'absorptiométrie biphotonique radiologique permettant l'évaluation précise et reproductible de la densité fémorale, in situ (4), du développement de normes appropriées pour la population liégeoise (13), et surtout la démonstration de l'existence de thérapeutiques efficaces et peu coûteuses permettant de prévenir la fracture du col du fémur chez des patientes de plus de 80 ans (27), il apparaît urgent de donner accès au dépistage à la population correspondant à cette tranche d'âge. Le principal facteur limitant de cet accès semblant être constitué par les difficultés de déplacement des personnes âgées, nous avons développé depuis 1994, en collaboration avec le Centre de Formation continue en Soins à Domicile de la région liégeoise, un projet pilote d'unité mobile de dépistage de l'ostéoporose dont les premiers résultats, développés ailleurs (28), confirment la sous-évaluation dramatique du risque de fracture du col fémoral présenté par les femmes liégeoises, principalement institutionnalisées.

Cette répartition n'a rien d'étonnant, le caractère asymptomatique de la majorité des patientes consultant notre unité favorise la consultation de voisinage. Les zones urbaines sont traditionnellement, d'une part, plus touchées par les campagnes de sensibilisation par voie de presse et, d'autre part, plus réceptives aux actions de prévention nécessitant un déplacement vers des structures hospitalières que les zones rurales : dès lors, il est également logique de retrouver une fraction plus élevée de patientes originaires

de ces zones urbaines, dans la population de patientes s'étant déplacées vers notre unité.

Les messages de sensibilisation à une prévention primaire, secondaire (dépistage) et à une prise en charge précoce de l'ostéoporose semblent donc avoir été mieux relayés, intégrés ou suivis dans la population bénéficiant d'un niveau socio-économique plus élevé. Ceci est reflété, tant par l'IDP plus élevé dans les entités géographiques correspondant à une population favorisée que par la fréquence plus élevée d'ostéoporose, lors de la première consultation, traduisant probablement un recours plus tardif aux structures de santé (primaires ou secondaires) dans la population socio-économiquement défavorisée. La survenue de l'ostéoporose est favorisée par l'existence de facteurs de risque hygiéno-diététiques (carence alimentaire, sédentarité, tabagisme...) fréquemment rencontrés dans les populations défavorisées; dès lors, la mise en place de structures appropriées de prévention dans les communes ou quartiers correspondant aux types socio-économiques les moins aisés, semble constituer un réel défi de santé publique et devrait être considérée comme une priorité dans la programmation de mesures visant à réduire l'incidence de cette affection dans la population liégeoise.

Cette évolution doit être mise en relation avec les efforts de sensibilisation et de formation continue effectués auprès des médecins généralistes, au message recommandant au grand public de parler de l'ostéoporose avec son généraliste, systématiquement repris dans les campagnes d'information à l'attention du grand public et également aux relations positives progressivement établies par notre unité et par la société scientifique nationale d'ostéoporose (Belgian Bone Club) avec les groupements locaux ou nationaux de généralistes. Les résultats rapportés ci-dessus, confirment une sélection appropriée des patients par le médecin généraliste, sur base des facteurs de risque du développement d'une ostéoporose fracturaire; ils démontrent que l'échelonnement des soins, en matière de prévention de l'ostéoporose est une garantie de l'optimalisation de l'utilisation de notre structure de soins, et devrait être privilégié dans l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reginster JY.— Prévention de l'ostéoporose à Liège. Histoire d'un PIGEPS : dix ans après. *Santé Publique*, 1996, N° 2, Rubriques Pratiques, 139-150.
2. Reginster JY, Simar L, Franchimont P.— La fracture du col du fémur s'évite dès 40 ans, in G Reginster-Haneuse, D. Leclercq Eds, *Plan d'interventions global à l'égard*

- d'un problème de santé. Collection Santé Education Université de Liège, 1985, 247-268.
3. Reginster JR, Deroisy R, Zegels B, et al.— Long-term performance in vitro and in vivo of dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Rheum*, 1995, **14**, 180-186.
 4. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique : traitement prophylactique*. Ed. Masson, Paris, 1993.
 5. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al.— Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging : relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1981, **67**, 328-335.
 6. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD.— A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1990, **46**, 149-161.
 7. Consensus National du Belgian Bone Club.— Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique - Consensus national du "Belgian Bone Club". *Folia Pharmaco Therapeutica*, 1994, **21**, 73-77.
 8. Reginster JY, Deroisy R, Albert A, et al.— Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity and plasma levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporotics. *J Clin Invest*, 1989, **83**, 1073-1077.
 9. Christiansen C, Christiansen MS, Larsen NE, Transbol I.— Pathophysiological mechanisms of estrogen effect on bone metabolism. Dose response relationships in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, **55**, 1124-1130.
 10. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ.— Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*, 1985, **7**, 178-208.
 11. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, et al.— Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1992, **51**, 340-343.
 12. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, et al.— Dual photon absorptiometry of lumbar spine in West European (Belgian) postmenopausal females : normal range and fracture threshold. *Clin Rheum*, 1990, **9**, 220-224.
 13. Reginster JY, Janssen C, Deroisy R, et al.— Bone mineral density of the spine and the hip measured with dual energy X-ray absorptiometry : normal range and fracture threshold for Western European (Belgian) postmenopausal females. *Clin Rheum*, 1995, **14**, 68-75.
 14. Ross PD, Wasnich RD, Heilburn LK, Vogel JM.— Definition of a spine fracture threshold based upon prospective fracture risk. *Bone*, 1987, **8**, 271-278.
 15. Meunier P.J.— Les ostéoporoses primitives de l'adulte. *Ann Med Intern*, 1986, **137**, 185-189.
 16. Reginster JY, Denis D, Albert A, et al.— 1-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*, 1987, **II**, 1481-1483.
 17. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, et al.— Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet*, 1989, **II**, 1469-1471.
 18. Reginster JY, Christiansen C, Dequinze B, et al.— Effect of transdermal 17-Estradiol and oral conjugated equine estrogens on biochemical parameters of bone resorption in natural menopause. *Calcif Tissue Int*, 1993, **53**, 13-16.
 19. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al.— A double-blind placebo-controlled dose finding trial of nasal salmon calcitonin in prevention of lumbar postmenopausal bone loss. *Am J Med*, 1995, **98**, 452-458.
 20. Chesnut CH.— Osteoporosis and its treatment. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 406-408.
 21. Christiansen C, Lindsay R.— Estrogen, bone loss and preservation. *Osteoporosis Int*, 1991, **1**, 7-14.
 22. Reginster JY, Compston JE, Jones EA, et al.— Recommendations for the registration of new chemical entities used in the prevention and treatment of osteoporosis. *Calc Tissue Int*, 1995, **57**, 247-250.
 23. Gaspard U.— Effets métaboliques des traitements hormonaux de la ménopause, in M. Lhermite Ed, *La ménopause*. Maloine, Paris, 1987, 69-94.
 24. WHO Technical reports series 843.— *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. World Health Organization, Geneva.
 25. Gosset C.— *Environnement socio-géographique et état de santé subjectif de la population liégeoise - Recherche opérationnelle sur le système de santé*. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Doctorat en Santé Publique en 1991-1992, Université de Liège.
 26. Van Der Haegen H, Vanneste D.— Une typologie des communes belges selon le niveau de vie. *Bulletin Trimestriel du Crédit Communal de Belgique*, 1986, **157**, 49-70.
 27. Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F, et al.— Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 1637-1642.
 28. Deroisy R, Pirenne H, Frederick I, et al.— Femoral bone density and vitamin D deficiency in elderly women. *J Miner Bone Res*, 1995, **10** S1, 463.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux et du Cartilage, CHU Centre Ville, 45, Quai Godefroid Kurth, 4020 Liège.