

L'OSTÉOPOROSE INVOLUTIVE DE LA FEMME : STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Un point de vue actualisé du Belgian Bone Club*

J.M. KAUFMAN (1), J.J. BODY (2), S. BOONEN (3), J.P. DEVOGELAER (4), F. RAEMAN (5), S. ROZENBERG (6),
J.Y. REGINSTER (7)

RÉSUMÉ : L'ostéoporose représente un problème majeur de Santé Publique et une menace réelle pour la qualité de la vie de la femme âgée. La gamme des médicaments proposés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose involutive de la femme s'étant considérablement élargie, il est important de proposer au praticien des solutions concrètes concernant les choix à effectuer pour une prise en charge cohérente de cette affection. Cet article résultant d'un consensus national propose des recommandations pratiques pour la prise en charge des patientes ostéoporotiques, basées sur les données issues de la littérature internationale.

INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS IN WOMEN : THERAPEUTIC MANAGEMENT : AN UPDATED CONSENSUS FROM THE BELGIAN BONE CLUB*

SUMMARY : Osteoporosis is now considered as a major public health issue and a serious threat for the quality of life of elderly women. Several new compounds are currently marketed for the prevention and treatment of involutional osteoporosis in women. Therefore, it is important to offer to the practitioners pragmatic solutions to be used for the rational management of this disorder. This article is the result of a national consensus offering practical guidelines for the management of osteoporotic patients, based on the current published data.

KEYWORDS : Guidelines - Involutional osteoporosis - Therapeutic management - Woman

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration microarchitecturale du squelette, ayant pour conséquence une fragilisation osseuse avec un risque sensiblement accru de fracture. Cette affection métabolique osseuse, la plus fréquente dans la population âgée, représente un problème majeur de Santé Publique et une menace réelle pour la qualité de vie de la femme âgée. En tenant compte de l'espérance de vie, le risque fracturaire d'une femme de 50 ans est estimé à 16 % au niveau du poignet, à 16,6 % au niveau de la colonne vertébrale et à 17,5 % au niveau de la hanche, avec un risque cumulé de plus de 30 % pour ces trois types de fracture. De plus, l'ostéoporose s'accompagne également d'un risque accru d'autres types de fractures, telles les fractures de l'humérus, des côtes, du bassin et du tibia. En Belgique, près de 13.000 cas de fractures du col du fémur sont recensés chaque année, cette pathologie correspondant à

une charge financière globale dépassant largement les 4 milliards de francs (4 à 8 milliards selon les estimations) par an pour la collectivité.

L'éventail des médicaments proposé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose involutive de la femme s'étant considérablement élargi, le praticien se trouve confronté à un choix de plus en plus difficile du traitement le plus approprié au cas particulier de sa patiente.

Nous formulons ici des propositions concrètes concernant le choix de traitement pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose involutive de la femme, et ce, en fonction des différentes catégories de patientes rencontrées en pratique clinique, des indications reconnues pour les différents médicaments et de l'état actuel de nos connaissances concernant leur efficacité clinique et leur sécurité d'emploi. Il est néanmoins évident que ce texte de synthèse, s'il a pour but de faciliter un choix informé par le prescripteur, ne peut en aucune façon se substituer au jugement clinique du praticien qui, en fin de compte, déterminera le traitement le plus approprié en fonction du contexte particulier de la patiente, avec une attention toute particulière apportée aux risques d'effets secondaires. Les propositions formulées ont trait uniquement à l'ostéoporose involutive chez la femme (ostéoporose postménopausique et sénile), à l'exclusion des ostéoporoses secondaires (en particulier l'ostéoporose cortisonique) et de l'ostéoporose chez l'homme.

La prise en charge de l'ostéoporose involutive est basée principalement sur l'existence, maintenant bien établie, d'une relation directe entre la densité osseuse et le risque fracturaire. Toute

(1) Dienst voor Endocrinologie en Eenheid voor Osteoporose en Metabole Botziekten, Universiteit Gent, Gent, Belgium

(2) Service de Cancérologie, Université de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

(3) Centrum voor Metabole Botziekten, Afdeling Interne Geneeskunde, Katholieke Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium

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

(5) Service de Rhumatologie, Jan Palfijn Hospital, Merksem, Belgique

(6) Service de Gynécologie, Université de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

(7) Service de Santé Publique et d'Epidémiologie, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, Université de Liège, Liège

intervention permettant de maintenir ou de rétablir une masse osseuse plus élevée est susceptible de réduire le risque fracturaire, pour autant qu'elle n'ait pas d'effet délétère sur la qualité du tissu osseux. Récemment, les résultats d'études cliniques interventionnelles impliquant de grands nombres de patientes ont toutefois montré que l'effet antifracturaire des traitements disponibles pour l'ostéoporose ne s'explique que partiellement par une amélioration de la densité osseuse. D'autres facteurs semblent donc intervenir, notamment l'effet du traitement sur le niveau de remodelage osseux. Dans ce contexte, il est important de rappeler que le but ultime de toute mesure préventive ou thérapeutique est de réduire le risque fracturaire. Il est donc important que les choix thérapeutiques soient basés prioritairement sur les résultats d'études cliniques prospectives et randomisées ayant évalué directement l'effet antifracturaire, plutôt que des critères d'efficacité intermédiaires tels que l'évolution de la densité osseuse et/ou des marqueurs biochimiques du remodelage osseux.

Les thérapeutiques de l'ostéoporose, qu'il s'agisse de prévention ou de traitement de l'ostéoporose avérée, sont nécessairement de longue durée et supposent donc un effort soutenu d'observance au traitement. Elles représentent un coût non négligeable pour le patient et/ou la collectivité. La décision d'instaurer un traitement de prévention nécessite donc une évaluation aussi précise que possible du risque d'évolution vers une ostéoporose avérée et celle d'instaurer un traitement de l'ostéoporose se doit d'avoir préalablement objectivé le diagnostic de la maladie. Le propos de ce texte de synthèse n'étant pas de discuter en détail le diagnostic de l'ostéoporose, nous nous limiterons à en rappeler les principes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par la méthode d'absorptiométrie radiologique à double énergie (DXA) permet le mieux d'estimer le risque futur d'ostéoporose, le diagnostic d'ostéoporose étant posé à l'aide d'une mesure de la DMO par DXA et/ou la documentation objective d'une ou plusieurs fractures non traumatiques du poignet, de la colonne ou de la hanche. Les résultats de la mesure de la DMO sont exprimés en "T-score", soit la différence entre la valeur moyenne de la densité osseuse des sujets jeunes et la valeur pour le sujet considéré exprimée en nombre d'écarts-type (ET) de cette moyenne (moyenne population adulte jeune - valeur sujet considéré/ET). Le T-score permet d'évaluer le risque fracturaire, ce risque étant approximativement doublé pour chaque diminution d'un T-score

de DMO. Le diagnostic d'ostéoporose sous-entend un T-score à 2,5 ou plus en dessous de la moyenne du capital osseux chez des adultes jeunes. Le terme "ostéoporose établie" consiste en une ostéoporose (T-score \leq 2,5) déjà compliquée de fractures non traumatiques. Le terme "ostéopénie" correspond à une valeur de DMO située entre 1 et 2,5 T-scores au-dessous de la moyenne du capital osseux des adultes jeunes (T-score -1 \geq valeur du sujet considéré $>$ T-score $>$ 2,5). Une ostéopénie représente un risque d'évolution vers une ostéoporose qui est d'autant plus important que la patiente est plus jeune. L'expression de la DMO en Z-score représente le nombre d'écarts-type par rapport à la moyenne de la population normale des femmes du même groupe d'âge. Cette expression en Z-score ne sert qu'à situer la valeur du sujet mesuré par rapport à son groupe d'âge. Le résultat en Z-score est particulièrement utile chez les personnes plus âgées (70 ans et plus) chez lesquelles le risque fracturaire est déjà régulièrement élevé (exprimé sur la base de T-score), afin de mesurer un "sur-risque" fracturaire individuel par rapport aux sujets normaux du même groupe d'âge.

PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

ADOLESCENTES

Une attention particulière aux facteurs de risque modifiables s'impose chez les adolescentes à risque (histoire familiale d'ostéoporose, faible indice de masse corporelle, diète pauvre en calcium, sédentarité, puberté tardive, troubles menstruels, ...). Une intervention pharmacologique ne se justifie en principe pas dans ce groupe d'âge.

FEMMES MOINS DE 10 ANS APRÈS LA MÉNOPAUSE ET DE MOINS DE 60 ANS D'ÂGE

T-score (DMO de la colonne) $>+1$: une intervention spécifique pour prévention de l'ostéoporose ne se justifie pas.

T-score (DMO de la colonne) $\leq +1$ et > -1 :

- mesures générales hygiéno-diététiques (diète suffisamment riche en calcium, minimum d'activité corporelle, éviter le tabagisme, ...);
- un traitement de substitution par estrogènes peut être envisagé;
- des suppléments en calcium et/ou vitamine D ne s'imposent qu'en cas de carences;
- si un traitement de substitution par estrogène n'est pas instauré, on peut considérer d'effectuer une nouvelle mesure de la DMO après 2 à 3 ans

T-score (DMO de la colonne) ≤ -1 et $> -2,5$: une intervention active doit être considérée. Pour espérer une efficacité significative, la durée de cette intervention doit être de plus de 5 ans (5 à 10 ans) et de plus de 10 ans (10 à 20 ans) si l'on espère réduire le risque de fracture de la hanche.

a) Un traitement de substitution par estrogènes est le premier choix, si la patiente présente des symptômes climatiques. L'opportunité d'instaurer un tel traitement doit toujours être évaluée dans le contexte clinique général, considérant tout particulièrement les facteurs de risque en fonction des effets secondaires potentiels. Les modalités pratiques du traitement et du suivi de la patiente doivent se faire selon les règles des Bonnes Pratiques Cliniques. Les doses quotidiennes moyennes assurant une protection contre la perte osseuse sont de 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés, de 2 mg de 17 β -estradiol ou de 2 mg de valérianate d'estradiol par voie orale, de 50 μ g d'estradiol par voie transdermique (patches) et de 1,5 mg d'estradiol par voie percutanée (gel). Ces doses doivent être administrées au moins 20 jours par mois. On associera un supplément calcique de 500 mg par jour, principalement en cas de diète pauvre en calcium. Des données récentes suggèrent qu'une dose plus basse d'estrogènes (environ la moitié des doses mentionnées ci-dessus) associée à un supplément calcique pourrait avoir un effet de prévention sur la perte osseuse postménopausique. Dans l'état actuel de nos connaissances, cette modalité de traitement doit toutefois être réservée aux patientes présentant des symptômes climatiques et qui ont eu une mauvaise tolérance aux doses efficaces de référence, citées ci-dessus.

b) Le raloxifène, dosé à 60 mg par jour par voie orale, associé à un supplément calcique de 500 mg par jour, représente une alternative nouvelle. Elle est le traitement de premier choix en cas de risque accru de cancer du sein ou chez les patientes avec des antécédents de cancer du sein, qui ne sont pas traitées par tamoxifène. Ce traitement n'a toutefois pas d'efficacité démontrée au niveau de l'os cortical. L'effet à long terme du traitement sur le risque de cancer du sein n'est pas encore connu.

c) En cas de contre-indication au traitement par estrogènes (antécédents de cancer du sein, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire passée ou active dans un contexte estrogénique) ou par raloxifène (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire active, ou passée dans un contexte estrogénique), ou en cas d'intolérance ou de refus de ces traitements : un

traitement par alendronate, associé à un supplément calcique (pris à un autre moment), peut être envisagé. Cependant, à ce jour, l'alendronate n'a pas encore été enregistré en Belgique pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Le traitement par calcitonine de saumon, 200 UI par jour par voie nasale, est une autre alternative, qui ne peut être considérée qu'en cas de contre-indication absolue pour les estrogènes. Ce traitement n'a pas d'efficacité démontrée au niveau de l'os cortical. L'application pratique en est fortement limitée par son coût prohibitif.

d) Pour les patientes non traitées par l'une des modalités ci-dessus, il faut encourager la prise de 1.500 mg de calcium par jour (diète et suppléments) et envisager un contrôle de la DMO après 2 ans.

FEMMES PLUS DE 10 ANS APRÈS LA MÉNOPAUSE OU DE PLUS DE 60 ANS

En cas de T-score ≤ -1 et $> -2,5$, on peut envisager un traitement de substitution par estrogènes, mais il est fréquemment perturbé par des problèmes de tolérance, d'acceptabilité et d'observance dans ce groupe d'âge. Il faut envisager une prise de calcium de 1.500 mg par jour (diète et suppléments) et des suppléments de vitamine D, particulièrement en hiver (≤ 1.000 UI/jour).

FEMMES DE PLUS DE 75 ANS

Indépendamment de la DMO, un supplément de 1.000 mg de calcium et de 400 à 1.000 UI de vitamine D, quotidiennement, peut être conseillé, en particulier chez les femmes qui résident en maison de repos.

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

T-SCORE (DMO AU NIVEAU DE LA COLONNE ET/OU DE LA HANCHE) $\leq -2,5$ EN L'ABSENCE DE FRACTURE VERTÉBRALE NON TRAUMATIQUE

Patientes de moins de 60 ans, en fonction du contexte clinique et du choix individuel de la patiente :

- traitement de substitution par estrogènes selon les mêmes modalités que pour la prévention. Il faut associer, chaque jour, un supplément calcique (1.500 mg par diète et suppléments) et envisager un supplément en vitamine D de 400 à 800 UI/jour (en particulier en cas de carence);
- alendronate 10 mg/jour par voie orale, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg

(1.500 mg par diète et suppléments) et éventuellement un supplément de 400 à 800 IU de vitamine D (en particulier en cas de carence). Lors d'un traitement par alendronate, il est important de respecter scrupuleusement les prescriptions d'utilisation, telles que stipulées dans la notice, de manière à éviter la survenue de problèmes oesophagiens.

Patientes de plus de 60 ans :

- alendronate 10 mg par jour, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg (1.500 mg par diète et suppléments). Un supplément de 400 à 800 UI de vitamine D peut être envisagé (en particulier en cas de carence);
- raloxifène 60 mg par jour, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg (1.500 mg par diète et suppléments). Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de hanche, a été démontrée.

T-SCORE (DMO AU NIVEAU DE LA COLONNE ET/OU DE LA HANCHE) $\leq -2,5$ ET FRACTURE VERTÉBRALE PRÉVALENTE ("OSTÉOPOROSE ÉTABLIE")

a) Alendronate 10 mg par jour, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg/jour (1500 mg par diète et suppléments). On peut envisager un supplément de 400 à 800 UI de vitamine D (en particulier en cas de carence). L'alendronate constitue le traitement de premier choix en cas de T-score $\leq -2,5$ pour la DMO au niveau du squelette périphérique ou en cas d'antécédent de fracture non vertébrale non traumatique.

b) Raloxifène, à la dose de 60 mg/jour, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg (jusqu'à 1.500 mg par diète et suppléments) par jour est enregistré dans le traitement de l'ostéoporose. Un effet antifracturaire a été démontré au niveau vertébral, mais non au niveau des fractures périphériques, y compris la fracture de hanche.

c) Calcitonine de saumon, 200 UI par jour par voie nasale, associée à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg (1.500 mg par diète et suppléments). On peut envisager un supplément de 400 à 800 UI de vitamine D (en particulier en cas de carence). Une certaine efficacité antifracturaire a été suggérée uniquement pour la dose de 200 UI/jour et pas pour les doses inférieures ou supérieures; il n'y a pas d'efficacité antifracturaire démontrée pour les fractures non vertébrales.

d) Sels de fluor, soit 50 mg de fluorure de sodium ou 150 mg de monofluorophosphate par jour, obligatoirement associé à un supplément calcique de 1.000 mg (incorporé dans le cas de

la préparation de monofluorophosphate). Des suppléments de vitamine D de plus de 400-800 UI/jour sont déconseillés. L'insuffisance rénale est une contre-indication absolue. Les données concernant un effet antifracturaire au niveau de la colonne vertébrale ne sont pas univoques. Il existe une contre-indication relative en cas de DMO périphérique basse (T-score $\leq -2,5$) ou en cas d'antécédents de fractures non vertébrales non traumatiques; il n'existe pas d'effet antifracturaire pour les fractures non vertébrales.

Terminons par une analyse critique du traitement par étidronate 400 mg par jour pendant 14 jours consécutifs tous les 3 mois, associé à un supplément calcique de 500 à 1.000 mg (jusqu'à 1.500 mg par diète et suppléments), les suppléments calciques n'étant pas administrés pendant les 14 jours d'utilisation de l'étidronate. Bien que des études épidémiologiques suggèrent un effet antifracturaire de l'étidronate, une efficacité antifracturaire n'a pas été documentée dans des études prospectives pour l'ensemble des patientes présentant une ostéoporose involutive. Ce médicament ne devrait être envisagé que pour des patientes qui correspondent à son indication, telle qu'enregistrée dans notre pays, c'est-à-dire l'ostéoporose axiale symptomatique définie par la présence de fractures vertébrales et d'une masse osseuse basse. Un effet antifracturaire n'a pas été documenté pour les fractures non vertébrales.

BIBLIOGRAPHIE

Le lecteur intéressé peut trouver des informations complémentaires dans les publications reprises dans la liste ci-dessous.

1. Autier Ph, Boonen S, Bontin J, et al.— Hospital and extra-hospital costs of hip fractures. *Calcif Tissue Int*, 1999, 64, 505 (A).
2. 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.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.— Randomised trial of the effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, 348, 1535-1541.
4. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al.— Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med*, 1995, 122, 9-16.
5. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al.— Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women : an observational study. *Lancet*, 1999, 353, 878-882.
6. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.— Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992, 327, 1637-1642.

7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.— Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997, 350, 1047-1060.
8. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al.— Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*, 1995, 332, 767-773.
9. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.— Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA*, 1998, 280, 2077-2082.
10. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al.— Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337, 670-676.
11. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al.— Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1997, 337, 1641-1647.
12. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al.— Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 1996, 18, 141-150.
13. Devogelaer JP, Reginster JY, Raeman F, et al.— Gezondheidszorg : Actuele standpunten : diagnostiek van osteoporose. *Tijdschr Geneesk*, 1997, 53, 639-645.
14. Devogelaer JP, Lecart C, Dupret P, et al.— Long-term effects of percutaneous estradiol on bone loss and bone metabolism in postmenopausal hysterectomized women. *Maturitas*, 1998, 28, 243-249.
15. Eastell R.— Treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*, 1998, 338, 736-746.
16. Elders PJM, Lips P, Netelenbos JC, et al.— The long term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1994, 9, 963-969.
17. Ettinger B, Genant HK, Cann CE.— Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*, 1985, 102, 319-324.
18. Ettinger B, Grady D.— The waning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1192-1193.
19. Evans SF, Davie MW.— Low and conventional dose transdermal estradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol*, 1996, 44, 79-84.
20. Felson DT, Yuqing Zhang MPH, Hannan MT, et al.— The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1141-1146.
21. Gillet P, Reginster JY.— Increased number of hip fractures. *Lancet*, 1999, 353, 2160-2161.
22. Grady D, Hulkey S, Furberg C.— Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA*, 1997, 278, 477.
23. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al.— The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med*, 1995, 99, 636-641.
24. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.— Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, 1997, 336, 1769-1775.
25. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague, et al.— Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : population based case-control study. *BMJ*, 1997, 314, 796-800.
26. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al.— Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis : three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med*, 1993, 95, 557-567.
27. Heaney RP, Draper MW.— Raloxifene and estrogen : comparative bone remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 3425-3429.
28. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL.— Dietary calcium and risk of hip fracture : a 14 year prospective population study. *Lancet*, 1988, II, 1046-1049.
29. Hulley S, Grady D, Bush T, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.— Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 280, 605-613.
30. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington G.— Past and recent physical activity and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*, 1993, 132, 107-115.
31. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al.— Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1987, 317, 1169-1174.
32. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al.— Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995, 333, 1433-1437.
33. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.— Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med*, 1996, 124, 400-406.
34. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al.— Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*, 1992, 117, 1-4.
35. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al.— Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene : a randomized trial. *J Bone Miner Res*, 1998, 13, 1747-1754.
36. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al.— Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis : the FAVOStudy. *Osteoporosis Int*, 1998, 8, 4-12.
37. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al.— Hormone replacement therapy and risk of hip fracture : population based case-control study. *BMJ*, 1998, 316, 1858-1863.
38. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al.— Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Int Med*, 1998, 128, 253-261.
39. Naessen T, Persson L, Adami HO, et al.— Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 1990, 113, 95-103.
40. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al.— Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women : a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80, 1052-1058.

41. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al.— Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis : a dose response study. *BMJ*, 1992, 305, 556-561.
 42. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al.— Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. *Ann Intern Med*, 1995 123, 401-408.
 43. Pols HA, Felsenberg D, Hanley D, et al.— Multinational placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass. Results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int*, 1999, 9, 461-468.
 44. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, et al.— Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 1999, 15, 507-514.
 45. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al.— A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal, lumbar bone loss. *Am J Med*, 1995, 98, 452-458.
 46. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, et al.— The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized controlled trial. *Ann Int Med*, 1998, 129, 1-8.
 47. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, et al.— Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res*, 1994, 9, 69-73.
 48. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al.— Long term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *Am J Med*, 1995, 98, 331-335.
 49. Riggs B, Hodgson SF, O'Fallon M, et al.— Effect of fluoride treatment on fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, 332, 802-809.
 50. Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, et al.— Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : extended observations and additional analysis. *J Bone Min Res*, 1994, 9, 265-275.
 51. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ.— Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *JAMA*, 1997, 277, 543-547.
 52. Silverman SL, Moniz C, Andriano K, et al.— Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis. Final world wide results of the iproofi study. *Calcif Tissue Int*, 1999, 64, S43 (A).
 53. Storm T, Thamsborg G, Steinicke T, et al.— Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, 322, 1265-1271.
 54. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C.— Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol*, 1998, 37, 87-94.
 55. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al.— Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, 323, 73-79.
 56. World Health Organisation.— Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. WHO, Genève, 1994.
- NDLR : Nous renvoyons le lecteur intéressé par ce thème à deux articles publiés dans la Revue médicale de Liège en 1999 :
- Reginster JY, Devogelaer JP, Kaufman JM, Appelboom T, Vanhaelst L.— Comment j'explore ... l'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et analyses biologiques. *Rev Med Liège*, 1999, 54, 184-188.
- Reginster JY, Devogelaer JP, Kaufman JM, Appelboom T, Vanhaelst L.— L'ostéoporose d'involution chez la femme. *Rev Med Liège*, 1999, 54, 335-340.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, CHU Centre Ville, 45 Quai Godefroid Kurth (+9), 4020 Liège