

13

Traitements hormonaux non stéroïdiens, bisphosphonates et fluor

Deux types de traitements seront envisagés : les traitements anti-résorptifs (calcitonine et bisphosphonates) et les traitements ostéoformateurs (fluor et hormone parathyroïdienne).

Calcitonine

Les traitements par calcitonine ont été étudiés depuis une quinzaine d'années. Des nombreux essais thérapeutiques qui ont été réalisés, il ressort que la calcitonine entraîne une stabilisation du contenu minéral osseux du rachis en post-ménopause.

L'accroissement du contenu minéral osseux demeure modéré, de l'ordre de 1 à 2 % et peut être observé à long terme, c'est-à-dire entre 24 mois après l'introduction du traitement et 60 mois pour les études les plus longues (Civitelli et coll., 1988 ; Gennari et coll., 1985 ; MacIntyre et coll., 1988 ; Mazzuoli et coll., 1986 ; Overgaard et coll., 1989 a et b ; Reginster et coll., 1994).

Du fait d'une meilleure efficacité de ce produit en présence d'un haut turn-over osseux, ces augmentations très modérées du contenu minéral osseux ont amené certains auteurs à évaluer l'effet de la calcitonine dans des populations à haut ou bas turn-over osseux (Civitelli et coll., 1988). Ce dernier est évalué par dosage des marqueurs du remodelage osseux tels que l'ostéocalcine ou l'hydroxyproline et plus récemment, par dosage des dérivés de la pyridinoline. Aucune différence significative du contenu minéral osseux (CMO) du rachis n'a été relevée chez les patients ayant un turn-over osseux bas. Par ailleurs, ces patients présentaient une perte osseuse au niveau du fémur.

Chez des patientes sélectionnées sur la base d'un haut turn-over osseux mis en évidence par dosage préalable des marqueurs du remodelage osseux, la calcitonine entraînerait, après ovariectomie, un accroissement du contenu minéral osseux de l'ordre de 8 % (Lyritis et coll., 1995 ; Gennari et coll., 1993a). La posologie varie d'une étude à l'autre, les doses de calcitonine utilisées sont en général de 100 unités par jour en intramusculaire ou en injection sous-cutanée et de 200 unités par voie nasale. La notion de résistance à la calcitonine constatée dans plusieurs études mettant en évidence une diminution graduelle de la réponse thérapeutique entre 18 mois et 24 mois (Gruber et coll., 1984 ; Gennari, 1990), a fait envisager l'utilisation de traitements intermittents (Overgaard et coll., 1990 ; Reginster et coll., 1994a).

Chez les femmes traitées dans les 6 à 36 mois après ménopause naturelle, une différence significative du CMO apparaît à 36 mois entre le groupe contrôle et le groupe recevant de la calcitonine nasale (5 jours par semaine à la dose de 50 unités par jour) (Reginster et coll., 1994b). La perte de masse osseuse est particulièrement élevée dans le groupe contrôle recevant du calcium (5,8 %). Le traitement intermittent conduisant à une augmentation de 6,6 % de la masse osseuse à deux ans, alors que celle-ci reste limitée à 2,1 % dans le cas d'un traitement continu, Gennari et coll. (1993b) s'orientent eux aussi vers la prescription d'un traitement intermittent.

Une étude épidémiologique (Kanis et coll., 1992) montre que l'incidence de la fracture du col du fémur est plus faible chez les patientes âgées de plus de 50 ans qui ont été traitées soit par la calcitonine, soit par un traitement hormonal substitutif.

Il existe cinq études contrôlées concernant l'incidence des fractures vertébrales sous calcitonine. Quatre de ces études montrent une réduction du nombre de fractures. Il faut cependant noter que ces études ont des caractéristiques communes puisqu'elles comportent toutes un nombre limité de patients (de 8 à 40 patients) ; la durée du traitement est courte (12 à 24 mois) ; la description de la population étudiée est souvent équivoque ; enfin, même si la durée de l'étude était le plus souvent courte, un fort pourcentage de patients quitte l'étude prématurément (30 à 45 % de sorties).

Les résultats de ces études ne permettent pas d'éliminer un bénéfice éventuel du traitement par la calcitonine. Cependant, il faudrait d'autres études contrôlées et randomisées afin de confirmer ce bénéfice.

Il est nécessaire d'évaluer à long terme l'effet de la calcitonine puisque l'analyse de quelques études randomisées montre qu'il existe une augmentation de l'incidence des fractures au cours de la première année de suivi et que cet accroissement est plus important lorsque, à l'inclusion dans l'étude, on relève plus de trois fractures vertébrales (Burckhardt et

Burnand 1993). Ces éléments conduisent à conseiller fortement de procéder à des études dont la durée de suivi soit suffisante.

Un effet analgésique de la calcitonine est montré dans les études portant sur la maladie de Paget, sur les métastases osseuses et sur les ostéoporoses vertébrales. Il semble que cet effet persiste même en dépit de l'apparition d'une résistance à la calcitonine (Gennari, 1990). De plus, cet effet s'accompagne d'une augmentation des β -endorphines, ce qui suggère qu'il est dû au système endogène des opiacés. Ainsi, lorsque la calcitonine est administrée à raison de 200 unités par jour pendant un mois chez des patients présentant une fracture vertébrale et que l'intensité de la douleur est enregistrée sur une échelle subjective, on observe une diminution significative de celle-ci dès le sixième jour de traitement (Pun et Chan, 1989).

Les effets secondaires de la calcitonine se manifestent par des troubles gastro-intestinaux (nausées, gêne digestive) apparaissant chez 8 à 10 % des patients. Dans 2 à 5 % des cas, il existe également une hyper-sensibilité cutanée accompagnée d'un flush facial et d'une réaction prurigineuse, surtout aux sites d'injections (10 % des cas). Il est possible de minimiser ces effets en utilisant des anti-histaminiques 20 à 30 minutes avant l'injection de calcitonine et de minimiser également les effets gastro-intestinaux en conseillant l'administration 4 à 5 heures après un repas et immédiatement avant le coucher. En ce qui concerne la calcitonine en spray, il n'a pas été noté d'événement indésirable au niveau la muqueuse nasale (Overgaard et coll., 1989b).

Hormone parathyroïdienne

L'hormone parathyroïdienne stimule l'ostéoformation. Son effet est indirect et passe probablement par une action sur l'IGF-1 et le TGF β .

L'administration intermittente de PTH 1-34 en association avec des œstrogènes ou de la nandrolone a été effectuée chez seulement 12 patientes. Elle s'est traduite par une augmentation de masse osseuse au niveau de l'os trabéculaire, sans augmentation de la résorption osseuse (Reeve et coll., 1991).

Thyroxine

Bien qu'elle ait été proposée il y a 10 ans afin d'accélérer le remodelage osseux dans le cadre de traitements séquentiels de l'ostéoporose, l'hormone thyroïdienne connue au plan expérimental pour son action fortement stimulatrice sur la résorption osseuse, pourrait aggraver la perte

osseuse physiologique. Ce point est important à considérer, car une proportion importante de femmes âgées de plus de 50 ans ont des dérèglements thyroïdiens et sont susceptibles de recevoir des traitements par l'hormone thyroïdienne afin de diminuer les taux de thyroïdostimuline (TSH).

De nombreuses études, le plus souvent transversales, ne comportent qu'un faible nombre de patientes ayant des dérèglements thyroïdiens variables et étant traitées par diverses doses d'hormone thyroïdienne.

Chez des sujets normaux traités à titre expérimental par l'hormone thyroïdienne durant une courte période ou chez des sujets ayant une hyperthyroïdie (maladie de Basedow), les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, voire les paramètres histomorphométriques (Moskilde et Melsen, 1978 ; Rosen et coll., 1993) sont augmentés, traduisant un hyperremodelage osseux portant aussi bien sur l'ostéof ormation que sur la résorption osseuse. Par ailleurs, les sujets ayant une maladie de Basedow ont une densité osseuse plus basse que celle de témoins de même âge. Cependant, une étude séquentielle montre que cette perte osseuse est réversible après arrêt du traitement de l'hyperthyroïdie (Diamond et coll., 1990 ; Rosen et Adler, 1992).

Les études faisant appel à des patientes traitées par la thyroxine (T4) en raison d'un cancer de la thyroïde, d'un goître ou d'une hypothyroïdie, conduisent à des résultats très variables. Suivant le cas, la perte osseuse y est considérée comme nulle (Diamond et coll., 1990), importante (Ribot et coll., 1990) ou transitoire (Schneider et coll., 1994).

Il semble important de différencier les femmes en pré- et en post-ménopause, car il a été suggéré dans une étude transversale que les œstrogènes pouvaient empêcher la perte osseuse due aux traitements par l'hormone thyroïdienne.

Si une méta-analyse récente montre effectivement une réduction significative de la densité osseuse dans les études portant sur des femmes en post-ménopause, (Faber et Gallo, 1994), le rôle le plus important est vraisemblablement celui de la dose d'hormonothérapie thyroïdienne utilisée. L'emploi de la dose minimum efficace de T4 ne semble s'accompagner d'aucune perte osseuse chez les femmes en préménopause (Marocchi et coll., 1994).

Les études les plus pessimistes enregistrent une perte osseuse due au traitement par T4 avoisinant 1 % par an. Le paradoxe est que malgré cette diminution importante de densité osseuse suggérée par certaines études, il n'a pas été montré jusqu'alors d'augmentation de l'incidence des fractures d'origine ostéoporotique chez les femmes traitées par T4.

Quelle que soit l'importance du risque au niveau osseux, un traitement par T4 à dose suffisante pour conduire à l'inhibition de la sécrétion de TSH est indispensable pour les patientes ayant eu un cancer de la thyroïde ou un goître toxique. Pour les patientes en post-ménopause, on pourra recommander une hormonothérapie par œstrogènes. Si cette dernière n'est pas possible, il sera recommandé de procéder à une surveillance de

la densité osseuse. Si celle-ci révèle l'existence d'une ostéoporose, un traitement par bisphosphonates pourrait être envisagé puisqu'il semble que ce type de traitement soit capable de freiner l'hyper-remodelage osseux induit par le traitement par T4 (Gennari et coll., 1985).

Bisphosphonates

Le mode d'action des bisphosphonates repose sur une action anti-résorptive avec diminution de la natalité des unités de remodelage et action sur les ostéoclastes. Les bisphosphonates diminuent le nombre de foyers de résorption actifs et limitent la profondeur des lacunes de résorption.

Les bisphosphonates auraient donc une double efficacité puisque, sur un plan quantitatif, ils empêcheraient la diminution de la masse osseuse et entraîneraient même un gain transitoire de masse osseuse au moment du découplage avec diminution de la résorption alors qu'il y a maintien de l'ostéof ormation. Au niveau qualitatif, ils éviteraient la survenue d'altérations de la micro-architecture en diminuant la quantité de travées osseuses disjointes.

Étidronate

L'étidronate a été évalué la première fois, aux États-Unis, en 1960, où il a été utilisé pour le traitement de la myosite ossifiante.

La première étude réalisée dans le cadre du traitement de l'ostéoporose postménopausique faisait appel à un traitement continu par étidronate (Heaney et Saville, 1976). Celui-ci se traduisait par une réduction de la résorption osseuse, mais cette dernière était accompagnée d'une altération de la minéralisation. Au contraire, des études histologiques portant sur l'administration intermittente d'étidronate à raison de 14 jours de prise du traitement et un arrêt de 12 à 15 semaines ont montré l'absence de troubles de la minéralisation (Steiniche et coll., 1991 ; Storm et coll., 1993). A l'exception d'une étude ne retrouvant pas d'effet sur la masse osseuse (Pacifci et coll., 1988), la plupart des essais cliniques démontrent l'efficacité de l'étidronate (Evans et coll., 1993 ; Storm et coll., 1990).

Deux études randomisées versus placebo ont été réalisées. La première (Storm et coll., 1990) comprenait un petit nombre de patientes (66 femmes) et a mis en évidence un gain du CMO du rachis de 5,3 % à la troisième année de traitement par l'étidronate. Dans cette étude, la masse osseuse du col fémoral n'a pas été mesurée. Cependant, après 60 à 150 semaines de traitement, le taux de fractures survenant dans le groupe traité est plus faible que celui du groupe témoin. Ce travail est cependant critiquable d'une part, parce que le nombre de sortie d'essais atteint 39 % et d'autre part, parce que l'amélioration constatée au niveau du score de

déformation des corps vertébraux dans le groupe traité n'est pas retrouvé lorsqu'on s'intéresse au taux de survenue de nouveaux tassements.

La seconde étude est celle de Watts et coll. (1990) réalisée aux États-Unis sur 423 femmes. Dans les deux premières années de traitement, on enregistre une augmentation de masse osseuse d'environ 2 % par an et une stabilisation la troisième année, sans modification de la masse osseuse du radius, ni de la hanche. Le taux de nouvelles fractures était deux fois moins important que celui du groupe placebo, mais cette étude a été critiquée en raison du très faible taux de fractures observées (0,06 par patient par an).

L'analyse a posteriori d'un sous-groupe de patientes dont la masse osseuse est basse demeure critiquable au plan méthodologique, mais montre un taux de fracture plus important dans le groupe contrôle (0,14 patients/année) que dans le groupe traité (0,04 patients/année) (Harris et coll., 1993). La troisième année, on assiste à une inversion du taux de fractures entre les deux groupes, mais avec maintien de la réduction du taux de fractures lorsque l'on considère les trois ans d'étude. Dans le groupe traité, une modification de l'ordre de 1,5 % du CMO de la hanche est également observée la troisième année (Storm et coll., 1990 ; Watts et coll., 1990). La prescription d'un activateur de l'ostéof ormation, tel le phosphore, ne conduit pas à un gain de masse osseuse.

L'association à d'autres agents tels que l'hormone parathyroïdienne, la triodothyronine, le fluor ou les œstrogènes est en cours d'évaluation (Steiniche et coll., 1991). En dehors des restrictions que nous avons émises, les observations sur la masse osseuse et la tendance à la diminution du taux de nouvelles fractures, associées à l'absence d'effet nocif sur l'os cortical et à l'absence de troubles de la minéralisation, sont encourageantes (Storm et coll., 1993). Une étude histomorphométrique a mis en évidence un effet anti-ostéoclastique de l'etidronate plus important sur les ostéoclastes de l'os trabéculaire, que sur ceux de l'os cortical (Chappard et coll., 1991).

Clodronate

Un traitement intermittent par clodronate a été administré à 60 patientes pendant un an à la dose de 400 mg par jour à raison de 20 jours de traitement suivis de 60 jours sans traitement. Son effet a été comparé à celui d'un traitement associant du calcitriol au clodronate. Par ailleurs, le groupe témoin était constitué de 20 patientes (Giannani et coll., 1993). On constate une augmentation de la masse osseuse de 3 à 4 % dans les deux groupes recevant du clodronate, sans effet bénéfique supplémentaire lorsque l'administration de clodronate s'accompagne de celle de calcitriol.

Pamidronate

Pour ce produit, nous ne disposons que d'études de faibles effectifs, non randomisées. Une étude montre une augmentation de masse osseuse de

3 % par an pour un suivi moyen de 3,7 ans (Passeri et coll., 1991) tandis qu'une autre étude fait état d'une augmentation initiale de la masse osseuse de 4,9 % avec une stabilité ultérieure (Valkema et coll., 1989 ; Devogelaer et Nagant de Deuxchaisnes, 1990). Des résultats analogues ont été obtenus par Fromm et coll. (1991), cependant aucun effet sur la masse osseuse du col du fémur n'a été notée.

Tiludronate

Une étude randomisée, versus placebo constituée d'un traitement continu par tiludronate (100 mg par jour pendant 6 mois) et comportant 76 femmes en postménopause a permis de mettre en évidence une augmentation de masse osseuse de 1,3 % dans le groupe des patientes traitées. Cet accroissement de la masse osseuse est intervenu dans les six mois qui ont suivi l'arrêt du traitement (Reginster et coll., 1989).

Alendronate

Le traitement intermittent par alendronate administré pendant deux jours consécutifs (à raison de 5 mg par jour par voie intraveineuse) tous les trois mois durant un an aboutit à une augmentation du CMO de 9 % (Passeri et coll., 1991). Le découplage en faveur de l'ostéofomation semble persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (Rossini et coll., 1994).

Les derniers résultats obtenus avec le traitement par alendronate permettent de mettre en évidence, une augmentation du CMO du rachis d'environ 8 % pour des doses de 10 et 20 mg. Cet accroissement apparaît 24 mois après le début du traitement. Cependant, le CMO du rachis reste stable dans les groupe placebo et calcitonine (Adami et coll., 1993). Il s'agissait d'une étude portant sur 286 femmes en post-ménopause présentant une ostéoporose (CMO < -2 D.S.en T score). Les résultats intermédiaires à deux ans d'une étude portant sur 516 femmes (Seeman, 1995) montrent que l'augmentation du CMO du rachis, du CMO du col du fémur et du CMO du corps entier est dose dépendante (Tableau 13.I).

Le retour des taux des marqueurs du remodelage (résorption et formation) à des valeurs normalement observées en pré-ménopause apparaît

Tableau 13-I – Effet dose-dépendant de l'alendronate sur le contenu minéral osseux (d'après Seeman et coll., 1995)

Dose d'alendronate (mg)	Augmentation du contenu minéral osseux (%)		
	Rachis	Col du fémur	Corps entier
5	4,3	2,4	0,7
10	6	3,5	1,3
20	7,1	3,2	1,3

rapidement après le début du traitement par alendronate et s'accompagne du maintien de ces taux à des valeurs en plateau (Garnero et coll., 1994). Un article très récent (Lieberman et coll., 1995) montre que les femmes recevant 10 mg d'alendronate par jour pendant trois années présentent une augmentation significative de la DMO de tous les sites squelettiques ($8,8 \pm 0,4$ % pour la colonne vertébrale, $5,9 \pm 0,5$ % pour le col du fémur, $7,8 \pm 0,6$ % pour le trochanter et $2,5 \pm 0,3$ % pour le corps entier). Ce traitement était associé à 48 % de réduction de la proportion de femmes avec de nouvelles fractures vertébrales, et à une diminution des déformations et tassements vertébraux. L'alendronate est par ailleurs bien toléré.

L'absorption digestive des bisphosphonates est faible. Elle atteint seulement 0,7 % lorsque la prise du traitement intervient deux heures avant le petit déjeuner. Elle diminue de 40 % lorsque la prise du traitement est effectuée une demi-heure à une heure avant le petit déjeuner et de 90 % lorsque le traitement est administré deux heures après le petit déjeuner (Gertz et coll., 1993). Il est donc recommandé que l'administration intervienne au minimum une demi-heure avant le petit-déjeuner.

Fluor

L'utilisation du fluor a été envisagée à la suite d'une étude montrant une diminution de l'incidence des fractures fémorales dans une population buvant de l'eau fluorée (Suarez-Almazn et coll., 1993). D'autres travaux n'ont pas retrouvé ces résultats. Des études histologiques ont mis en évidence une augmentation de l'épaisseur des travées sans augmentation de leur nombre (Aaron et coll., 1991). Après des études ouvertes, encourageantes, une étude randomisée concernant 202 femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique a montré une augmentation du CMO de 35 % après quatre ans, mais sans diminution du nombre de nouvelles fractures (Riggs et coll., 1990). Les doses utilisées étaient élevées, atteignant en moyenne 75 mg par jour et les comprimés n'étaient pas gastro-protégés.

La prolongation de cette étude (Riggs et coll., 1992) a permis de montrer une diminution du taux de nouvelles fractures vertébrales avec des doses de fluor de moitié inférieures à la dose initiale ($< 37,5$ mg/j). Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une étude concernant 256 femmes traitées par 50 mg de fluorure de sodium dont 209 recevaient d'autres traitements (calcium, vitamine D ou calcitonine) (Mamelle et coll., 1988). La diminution du taux de nouvelles fractures apparaît après 12 à 24 mois de traitement, confirmant ainsi l'hypothèse selon laquelle seules des doses cumulées de fluor auraient une efficacité.

L'étude de Riggs montre que le surdosage du traitement par le fluor s'accompagne dans 69 % des cas d'images histopathologiques d'ostéomalacie (Meunier et Boivin, 1993).

Par ailleurs, l'effet du fluor sur l'os cortical reste controversé. Des études non contrôlées (Gutteridge et coll., 1984 ; Hedlund et Gallagher, 1989) montrent une augmentation de l'incidence de fracture du col du fémur. Cependant, les deux études contrôlées ne retrouvent pas ces résultats et font état d'une augmentation de la masse osseuse du col du fémur de 12 % après quatre ans de traitement par le fluor. Enfin, l'étude de Riggs et coll. (1994) met en évidence une augmentation des fissures et de tous les types de fractures non vertébrales. Le nombre de non-répondeurs est important et les effets secondaires limitent l'utilisation du traitement par le fluor. On relève en effet 10 à 40 % de troubles gastro-intestinaux et 10 à 50 % de syndromes douloureux apparaissant au niveau des membres inférieurs. L'augmentation de la masse osseuse axiale est dose dépendante et un seuil de toxicité a pu être défini. La nécessité de faire appel à des doses modérées a conduit à une tentative d'administration cyclique (Pak et coll., 1994).

Éléments traces

En dehors des études réalisées chez l'animal, il existe peu de données cliniques. Il semble que l'aluminium, le bore et le magnésium ne soient pas des éléments à retenir. Les zéolithes, mélange de silicium et d'aluminium, se révèlent dépourvus d'efficacité sur le plan clinique. Les études histologiques montrent que le strontium conduirait à un accroissement de l'ostéof ormation associé à une diminution de la résorption osseuse. Son efficacité chez l'homme est en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

AARON JE, DE VERNEJOL MC, KANIS JA. The effect of sodium fluoride on trabecular architecture. *Bone* 1991, 12 : 307-310

ADAMI S, BARONI MC, BROGGINI M, CARRATELLI L, CARUSO I, GNESSI L, LAURENZI M, LOMBARDI A, NORBIATO G, ORTOLANI S et coll. Treatment of post-menopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo and intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 1993, 3 suppl 3 : S21-S27

BURCKHARDT P, BURNAND B. The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993, 3 : 24-30

CHAPPARD D, PETITJEAN M, ALEXANDRE C, VICO L, MINAIRE P, RIFFAT G. Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991, 6 : 673-680

- CIVITELLI R, GONNELLI S, ZACCHEI F, BIGAZZI S, VATTIMO L, AVIOLI LV, GENNARI C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 1988, **82** : 1268-1274
- DEVOGELAER JP, NAGANT DE DEUXCHAISNES C. Treatment of involuntional osteoporosis with the bisphosphonate APD (disodium pamidronate) : non-linear increase of lumbar bone mineral density. In : Christiansen C and Overgaard K (eds.) : *Osteoporosis 1990*, Osteopress ApS, Copenhagen 1990 : 1507
- DIAMOND T, NERY L, HALES I. A therapeutic dilemma : suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and post menopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **72** : 1184-1188
- EVANS RA, SOMERS NM, DUNSTAN CR, ROYLE H, KOS S. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 71-75
- FABER J, GALLOE AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-Thyroxine treatment : a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994, **130** : 350-356
- FRANKLYN JA, BETTERIDGE J, DAYKIN J, HOLDER R, OATES GD. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992, **340** : 9-13
- FROMM GA, VEGA E, PLANTALECH L, GALICH AM, MAUTALEN CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 129-133
- GANBACCIANI M, SPINETTI A, TAPONCO F, PIAGGESI L, CAPPAGLI B, CIAPONI M, ROVATI LC, GENAZZANI AR. Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate : a long-term calcium-controlled study. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 467-471
- GARNERO P, SHIH WJ, GINEYTS E, KARPFB DB, DELMAS PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1693-1700
- GENNARI C. Calcitonin therapy in osteoporosis. In : Avioli L (ed) : *The Osteoporotic Syndrome*. London : Grune and Stratton, Inc. 1990 : 121
- GENNARI C, CHIERICHETTI SM, BIGAZZI S, FUSI L, GONNELLI S, FERRERA R, ZACCHEI F. Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985, **38** : 455
- GENNARI C, AGNUSDEI D, CAMPOREALE A. Effect of salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993a, **3** Suppl, **1** : 208-210
- GENNARI C, AGNUSDEI D, CAMPOREALE A. Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis. *Horm Metab Res* 1993b, **25** : 484-485
- GERTZ BJ, HOLLAND SD, KLINE WF, MATUSZEWSKI BK, PORRAS AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporosis Int* 1993, **3** suppl **3** : S13-S16
- GIANNINI S, D'ANGELO A, MALVASI L, CASTRIGNANO R, PATI T, TRONCA R, LIBERTO L, NOBILE M, CREPALDI G. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone* 1993, **14** : 137-141

- GRUBER HE, IVEY JL, BAYLINK DJ, MATTHEWS M, NELP WB, SISOM K, CHESNUT CH. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984, **33** : 295-303
- GUTTERIDGE GH. Fluoride in osteoporotic vertebral fracture - trabecular increase, vertebral protection, femoral fracture. In Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC et coll. (eds) : *Osteoporosis*, Aalborg, Aalborg Stiftsbogtrykkeri, 1984 : 705
- HARRIS ST, WATTS NB, JACKSON RD, GENANT HK, WASNICH RD, ROSS P, MILLER PD, LICATA AA, CHESNUT CH. Four-year 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
- HEANEY RP, SAVILLE PD. Étidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976, **20** : 593-604
- HEDLUND LR, GALLAGHER JC. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1989, **4** : 223-225
- KANIS JA, JOHNNEL O, GULBERG B, ALLANDER E, DILSEN G, GENNARI C, LOPES VAZ AA, LYRITIS GP, MAZZUOLI G, MIRAVET L et coll. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 1992, **305** : 1124-1128
- LIBERMAN UA, WEISS SR, BRÖLL J, MINNE HW, QUAN H, BELL NH et coll. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1437-1443
- LYRITIS GP, MAGIASIS B, TSAKALAKOS N. 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
- MACINTYRE I, STEVENSON JC, WHITEHEAD MI, WIMALAWANSA SJ, BANKS LM, HEALY MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988, **1** : 900-902
- MAMELLE N, MEUNIER PJ, DUSAN R, GUILLAUME M, MARTIN JL, GAUCHER A, PROST A, ZEIGLER G, NETTER P. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988, **2** : 361-365
- MARCOCCI C, GOLIA F, BRUNO-BOSSIO G, VIGNALI E, PINCHERA A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 818-822
- MAZZUOLI GF, PASSERI M, GENNARI C, MINISOLA S, ANTONELLI R, VALTORTA C, PALUMMERI E, CERVELLIN GF, GONNELLI S, FRANCIANI G. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis : A controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 1986, **38** : 3-8
- MEUNIER PJ, BOIVIN G. Fluoride salts for vertebral osteoporosis : the benefit-to-risk ratio depends on the cumulative dose reaching bone. *Osteoporosis Int* 1993, **3** Suppl 1 : S211-S214
- MOSEKILDE L, MELSEN F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Med Scand* 1978, **204** : 97-102
- OVERGAARD K, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C, HANSEN MA. Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989a, **299** : 477-479
- OVERGAARD K, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C, PODENPHANT J, JOHANSEN JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989b, **30** : 435-442

OVERGAARD K, HANSEN MA, NIELSEN VA, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis - effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990, **89** : 1-6

PACIFICI R, MCMURTRY C, VERED I, RUPICH R, AVIOLI LV. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women : a preliminary comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **66** : 747-753

PAK CY, SAKHAE K, PIZIAK V, PETERSON RD, BRESLAU NA, BOYD P, POINDEXTER JR et coll. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 625-632

PASSERI M, BARONI MC, PEDRAZZONI M, PIOLI G, BARBAGALLO M, COSTI D, BIONDI M, GIRASOLE G, ARLUNNO B, PALUMMERI E. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1991, **15** : 237-247

PUN KK, CHAN LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989, **11** : 205-209

REEVE J, BRADBEER JN, ARLOT M, DAVIES UM, GREEN JR, HAMPTON L, EDOUARD C, HESP R, HULME P, ASHBY JP et coll. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy : biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 162-170

REGINSTER JY, LECART MP, DEROISY R, SARLET N, DENIS D, ETHGEN D, COLLETTE J, FRANCHIMONT P. Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet* 1989, **2** : 1469-1471

REGINSTER JY, DENIS D, DEROISY R, LECART MP, DE LONGUEVILLE M, ZEGELS B, SARLET N, NOIRFALISSE P, FRANCHIMONT P. Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 1994a, **9** : 69-73

REGINSTER JY, MEURMANS L, DEROISY R, JUPSIN I, BIQUET I, ALBERT A, FRANCHIMONT P. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994b, **24** : 565-569

RIBOT C, TREMOLIERES F, POUILLES JM, LOUVET JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 1990, **33** : 143-153

RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM, CHAO EY, WAHNER HW, MUHS JM, CEDEL SL, MELTON LJ. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in post-menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, **322** : 802-809

RIGGS BL, O'FALLON WM, LANE A, HODGSON SF, WAHNER HW, MUHS J, CHAO E, MELTON LJ. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 265-275

ROSEN CJ, ADLER RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1531-1534

ROSEN HN, MOSES AC, GUNDBERG C, KUNG VT, SEYEDIN SM, CHEN T, HOLICK M, GREENSPAN SL. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 664-669

ROSSINI M, GATTI D, ZAMBERLAN N, BRAGA V, DORIZZI R, ADAMI S. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of post-menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 1833-1837

- SAKHAE K, PAK CY. Fluoride bioavailability from immediate-release sodium fluoride with calcium carbonate compared with slow-release sodium fluoride with calcium citrate. *Bone Miner* 1991, **14** : 131-136
- SCHNEIDER DL, BARRETT-CONNOR EL, MORTON D. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994, **271** : 1245-1249
- SEEMAN E. Treatment of post-menopausal osteoporosis with oral alendronate. *Bone* 1995, **16** : S120
- STEINICHE T, HASLING C, CHARLES P, ERIKSEN EF, MELSEN F, MOSEKILDE L. The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis : a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone* 1991, **12** : 155-163
- STORM T, THAMSBORG G, STEINICHE T, GENANT HK, SORENSEN OH. 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
- STORM T, STEINICHE T, THAMSBORG G, MELSEN F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 199-208
- SUAREZ-ALMAZN ME, FLOWERDEW G, SAUNDERS LD, SOSKOLNE CL, RUSSELL AS. The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two canadian communities. *Am J Public Health* 1993, **83** : 689-693
- VALKEMA R, VISMANS FJ, PAPAPOULOS SE, PAUWELS EK, BIJVOET OL. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989, **5** : 183-192
- WATTS NB, HARRIS ST, GENANT HK, WASNICH RD, MILLER PD, JACKSON RD, LICATA AA, ROSS P, WOODSON GC, YANOVER MJ et coll. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, **323** : 73-79