
SUJETS D'ÉTUDE ET PATIENTS ORDINAIRES DANS L'OSTÉOPOROSE. ENQUÊTE PROSPECTIVE SUR 107 PATIENTS CONSÉCUTIFS SUIVIS 4 ANS EN MOYENNE

R FORESTIER*, D BRIANÇON, A JALOUX**, F SÉNÉCHAL**, A
FRANÇON*.**

Résumé

L'objectif de cette étude est de mesurer l'évolution de la densité osseuse (DO) dans une population de patients vus en pratique courante et de voir si elle est comparable aux données de la littérature pour les patients traités pour une ostéoporose.

Nous avons analysé les 107 premiers patients se présentant pour une nouvelle mesure de DO entre juin 2005 et décembre 2006 et qui avaient effectué leur précédente mesure au moins 2 ans avant. Nous avons recueilli parallèlement les traitements pris dans l'intervalle entre les deux mesures et parallèlement un certain nombre de facteurs pronostiques : poids, taille, âge, âge au moment de la ménopause, antécédents personnels ou familiaux de fracture, médicament ou pathologies fragilisantes.

L'intervalle moyen entre les deux mesures s'échelonne entre $3,9 \pm 1,4$ et $4,6 \pm 1,8$ années selon les traitements pris. L'évolution de la masse osseuse est significativement plus favorable sous traitement par risédronate, alendronate, raloxifène et traitement hormonal qu'en l'absence de traitement. Elle est non significative pour l'association calcium vitamine D. Par contre l'amplitude de cette évolution est plus faible et la dispersion des résultats plus importante que dans les données de la littérature.

L'effet des traitements anti-ostéoporotiques en pratique courante pourrait être très inférieur à ce que laissent supposer les essais randomisés publiés. Ce travail incite à entreprendre des études à plus grande échelle pour le connaître dans les conditions "réelles" d'utilisation.

*Centre de recherche rhumatologique et thermal d'Aix-les-Bains. BP 234 73104 Aix-les-Bains cedex

** service de rhumatologie, Hôpital de la Reine Hortense, Boulevard Berthollet 73100 Aix-les-Bains

Correspondance Dr R Forestier, Courriel : romain.forestier@wanadoo.fr

Contributions :

- R Forestier a conçu le protocole, participé au recueil de données cliniques, réalisé la recherche bibliographique, l'analyse statistique et la rédaction de l'article.
- D Briançon a participé à la conception du protocole, à la recherche bibliographique et à la relecture de l'article.
- A Jaloux et F Sénéchal ont réalisé toutes les mesure de densité osseuses et participé au recueil de données cliniques.
- A Françon a participé à la relecture de l'article.

Abstract

Study subjects and ordinary patient in osteoporosis. A study on 107 consecutive patients with 4 years follow up

The purpose of this study is to measure bone density in routine practice and to compare it to literature data of patients treated for osteoporosis

Material and method

We analyzed 107 first patients presenting in our centre for a new bone density measure between June 2005 and December 2006 who had their previous measure 2 years before or more. We collected the drugs intake for osteoporosis and some prognosis factors : weigh, birth date, age of menopause, personal or familial fracture, fragilising drug or pathology.

Results

Time between two measure is between $3,9 \pm 1,4$ et $4,6 \pm 1,8$ years according the treatment. Evolution of bone density is significantly more favourable under treatment by risedronate, alendronate, raloxifene and hormonal treatment than with no treatment. It is not significant for calcium vitamin D association. Oppositely, this evolution is lower and dispersion of results higher than in the published littertaure.

Conclusions

Effect of treatment against osteoporosis in clinical practice could be very lower that what shows the published randomised clinical trial. This work incite to realize studies with a greater sample size to know it in "real life".

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé a défini l'ostéoporose comme une mesure de densité osseuse inférieure à 2,5 déviations standard en dessous de la moyenne du pic de masse osseuse.

Un certain nombre de traitements ont démontré une efficacité antifracturaire sur le rachis et parfois le fémur : le Risedronate [1-3], Alendronate [4-9], le Raloxifène [10-12], l'association calcium vitamine D [13-16] et le traitement hormonal substitutif de la ménopause [17-18]. Même si l'efficacité antifracturaire de ces traitements s'est avérée bien peu corrélée avec l'évolution de la densité, il a été observé un gain significatif de cette dernière dans les études pilotes.

Il est admis que les patients recrutés dans les essais thérapeutiques peuvent être assez différents des patients qui seront la cible de ces traitements en pratique courante [19-22]. Cette différence a déjà été soulignée pour l'ostéoporose [23].

Il est donc possible que l'effet des traitements dans les conditions habituelles soit également différent de ce qu'il paraît être dans les études expérimentales.

L'objectif de cette étude est donc de mesurer l'évolution de la DO dans une population réelle de patients et de voir si elle est comparable aux données de la littérature.

Matériel et méthode

Était inclus, tout patient se présentant pour une nouvelle mesure de densité osseuse entre juin 2005 et décembre 2006 s'il avait déjà réalisé une mesure sur le même appareil. Les

patients ayant un intervalle entre les mesures inférieur à $2 \text{ ans} \pm 1 \text{ mois}$ étaient exclus de l'analyse : il nous a semblé qu'un intervalle plus court aurait accru l'influence de la précision de la mesure (de l'ordre de 4 % pour le rachis lombaire et 5 % pour le fémur) par rapport à l'influence de la prise de médicament

La mesure de densité est réalisée par deux techniciens expérimentés selon la méthodologie recommandée par le fabricant. Elle utilise un appareil Hologic QDR 4500 mis en service en 1996. Cet appareil fonctionne 2 matinées par semaine mais le contrôle de qualité par mesure d'un fantôme standardisé est réalisé trois fois par semaine selon la méthodologie recommandée par le Groupe de recherche interuniversitaire sur l'ostéoporose. (règle de Shewart et test du cusum) qui permet de vérifier la stabilité de la mesure.

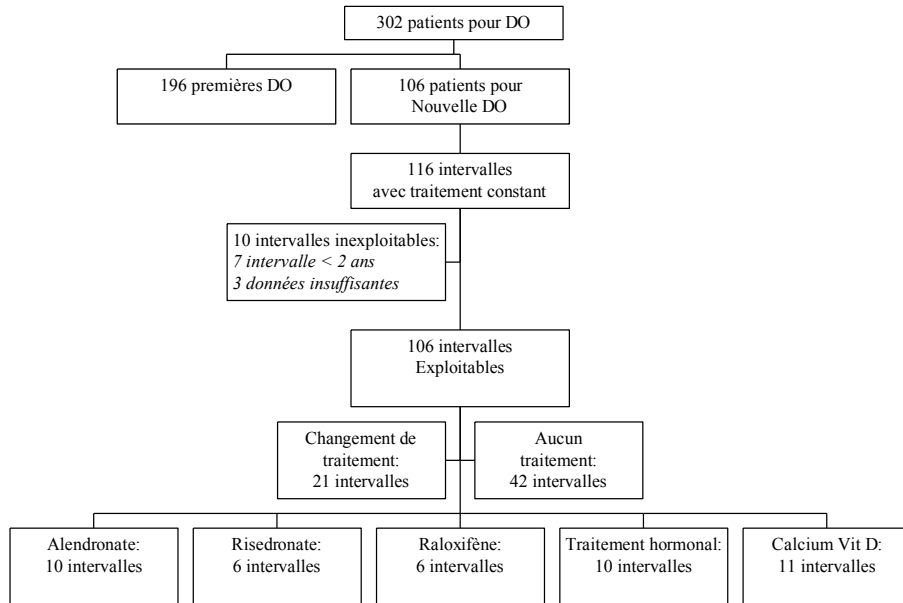
Conjointement à la dernière mesure de DO, les données d'interrogatoire sont recueillies, sur une fiche standardisée qui permet de rechercher les pathologies favorisant l'ostéoporose (hyperthyroïdie, maladie de Cushing, diabète, insuffisance rénale, hyperparathyroïdie, intoxication tabagique et alcoolique), l'âge de la ménopause chez les femmes, les traitements fragilisants (corticoïdes, Levothyrox, inhibiteurs de l'aromatase, antiandrogènes, héparine) et les antécédents personnels de fracture. Les données cliniques sont l'âge, le poids (en Kg) et la taille (en cm). Toutes les informations sont recueillies, au moment de la mesure, par les techniciens radio (AJ et FS) et sont revérifiées par un médecin (RF) au cours d'un entretien téléphonique avec chaque patient.

Les patients sont répartis en 7 groupes : "absence de traitement anti-ostéoporotique" (défini par moins de trois mois de traitement dans l'intervalle de mesure), traitement par "Risedronate", "Alendronate", "Raloxifène", "traitement œstrogène substitutif", "calcium associé à vitamine D" (si le traitement a été pris, à trois mois près, pendant tout l'intervalle entre les deux mesures) . Nous n'avons pas distingué les patients qui associaient calcium et vitamine D aux autres traitements curatifs pour ne multiplier les groupes. Les patients qui ont, débuté, interrompu ou changé de traitement dans l'intervalle entre deux mesures sont analysés ensembles, dans un dernier groupe intitulé "changement de traitement".

Les données sont saisies sur une base de données Excel et analysées avec le logiciel Statistica. La comparaison des facteurs pronostiques dans les différents groupes utilise l'Anova de Friedman. La comparaison de l'évolution de la DO entre deux groupes, le Test U de Mann et Whitney. L'effet traitement est calculé en adaptant la formule classique de la réponse moyenne standardisée (moyenne des n différence sur écart-type des n différences) à un échantillon ne répondant pas à la loi normale : nous avons divisé la moyenne des n différences pour un traitement donné par l'intervalle de confiance à 95%

Résultats

Sur 302 patients mesurés par densité osseuse pendant la période d'étude 106 venaient en fait pour une nouvelle mesure. La façon dont leurs résultats sont répartis en fonction du traitement est représentée sur la figure 1 et les caractéristiques démographiques des différents groupes sur le tableau 1.



DO : mesure de densité osseuse

Figure I: Recrutement des patients pour la répétition de mesure de densité osseuse.

Dix patients avait déjà fait deux mesures de DO avec un traitement différent avant d’être intégrés à l’étude.

Facteur pronostique \ Traitement	Alendronate	Risedronate	Raloxifène	Traitement hormonal	Calcium vit D	Changement	Aucun
n	10	6	6	10	11	21	42
Ratio homme femmes	1-Sep	2-Apr	0/10	0/10	1-Oct	Jan-20	Jan-41
âge	65 ± 6,7	69 ± 9	68 ± 9,9	61 ± 5,2	64 ± 8,5	63 ± 7	62 ± 7,7
BMI	25 ± 6,5	26,4 ± 1,1	23 ± 3,2	23 ± 1,7	23 ± 2	25 ± 3,8	24 ± 4
âge à la ménopause	52 ± 3	48 ± 9	49 ± 7	47 ± 7	47 ± 16	52 ± 12	50 ± 5
pathologie fragilisante	1-Oct	1-Jun	1-Jun	0/10	2-Nov	Feb-21	Apr-42
traitement fragilisant	0/10	0/6	0/6	3-Oct	0/11	Apr-21	Mar-42
fracture	5-Oct	1-Jun	1-Jun	4-Oct	1-Nov	Mar-21	Dec-42
Intervalle de mesure (années)	3,9 ± 1,4	4,34 ± 1,8	4,3 ± 0,8	4,6 ± 1,4	4,01 ± 1,9	4,6 ± 1,8	4,3 ± 1,5

Tableau 1: caractéristiques démographiques des patients

Les différences ne sont pas significatives ($p=0,51$) mais cela peut être seulement lié à la petite taille des groupes.

Nous comparons l'évolution de la DO sans traitement au rachis lombaire (-0,15 [-1,04 ; +0,74], n=40), au col fémoral (-0,82 [-1,21 ; -0,44], n=41) et au fémur total (-0,74 [-1,7 ; -0,41], n=42) avec celle observée sous traitement par le Risedronate, l'Alendronate, le Raloxifène, le traitement hormonal et l'association calcium vitamine D dans le tableau 2.

Les variations de DO sont supérieures à celle observées en l'absence de traitement, sauf pour le groupe "calcium vitamine D" et "changement de traitement".

TT actif	Site de mesure	Variation DO sous TT actif (en %/an)	p*	N TT actif
Risedronate	Rachis	+1,44 [-1,51 ; +4,40]	0,04*	4
	Col fémoral	-0,38 [-2,15 ; +1,39]	0.46	6
	Fémur total	-0,24 [-1,42 ; +0,95]	0.38	6
Alendronate	Rachis	+0,85 [-0,41 ; +2,10]	0,03*	10
	Col fémoral	+0,25 [-0,68 ; +1,19]	0,03*	10
	Fémur total	+0,99 [-0,70 ; +2,68]	0,00*	10
Raloxifène	Rachis	+1,81 [-3,20 ; +6,83]	0.15	4
	Col fémoral	-0,55 [-3,95 ; +2,85]	0.07	6
	Fémur total	+0,33 [-0,60 ; +1,27]	0,02*	6
Traitement hormonal	Rachis	-0,42 [-1,50 ; +0,65]	0.64	10
	Col fémoral	-0,33 [-0,87 ; +0,21]	0.11	10
	Fémur total	-0,07 [-0,58 ; +0,44]	0,04*	10
Calcium + vitamine D	Rachis	+0,02 [-1,23 ; +1,26]	0.27	9
	Col fémoral	-0,04 [-1,29 ; +1,20]	0.23	11
	Fémur total	-2,80 [-9,05 ; +3,46]	0.27	11
Changement de traitement	Rachis	+0,59 [-1,93 ; +3,11]	0.75	19
	Col fémoral	-0,86 [-1,55 ; -0,17]	0.51	21
	Fémur total	-0,41 [-1,01 ; +0,18]	0.31	21

Tableau 2 : comparaison des variations de DO sous traitements actifs avec l'absence de traitement (les patients sans traitement ont une variation de densité osseuse de -0,15 [-1,04 ; +0,74] au rachis lombaire (n=40), de -0,82 [-1,21 ; -0,44] au col fémoral (n=41) et de -0,74 [-1,7 ; -0,41] au fémur total (n=42). * test U de Mann et Whitney.

Dans le tableau 3, nous rapportons les mesures de DO dans les études princeps des traitements utilisés par les patients de notre échantillon et dans 5 méta-analyses publiées simultanément et avec la même méthodologie par un même groupe d'auteurs

	Article	Dose	n	durée étude (an)	Évolution DO lombaire (%/an)	Évolution DO col femur (%/an)	Évolution DO fémur total (%/an)
alendronate vs ca vit D	Cummings 1998 (FIT)	10	4134	3	1.65	1.15	1.25
	Liberman 1995	10	994	3	2.93	1.97	ND
	Cranney 2002 a (méta-analyse)	5	8219	2 à 3	1.94	ND	1.69
	Cranney 2002 a (méta-analyse)	10 à 40	2646	2 à 3	2.49	ND	2.12
risédronate vs ca vit D	Harris 1999 (VERT)		939	3	1.43	0.93	ND
	Reginster 2000 (VERT)		812	3	1.97	1.03	ND
	Cranney 2002 b (méta-analyse)	2,5 à 5 cyclique	1842	1,5 à 3	0.98	ND	0.57
	Cranney 2002b (méta-analyse)	5	2138	1,5 à 3	1.51	ND	0.92
raloxifène vs ca vit D	Delmas 2005 (MORE)	60	2259	4	0.65	0.52	ND
	delmas 2005 (MORE)	120	2277	4	0.63	0.58	ND
	Cranney 2002c (méta-analyse)		6053	2 à 3	0.84	ND	0.7
oestrogènes vs Ca vit D	Wells 2002 (méta-analyse)			2	3.49	2.06	ND
Calcium	Shea 2002 (méta-analyse)	500 à 2000	845	2	0.83	ND	0.82
Vitamine D	Papadimitropoulos 2002 (méta-analyse)		850	1 à 5	0.4	1.03	ND

Tableau 3 : variations de la DO dans la littérature.

L'effet traitement est calculé dans le tableau 4, qui met en parallèle les valeurs de la littérature et ceux observés dans notre échantillon.

Molécule :	intervalle de mesure	Evolution DMO lom-baire [IC 95%] (en %/an)	Effet Thérapeutique	Evolution DMO col fémur (en %/an)	Effet Thérapeutique	Evolution DMO fémur total (en %/an)	Effet Thérapeutique	
Méta-analyse								
<i>Données personnelles</i>								
Risedronate								
Vs Ca + vit D [9] (méta-analyse)	10 à 40	1613	2 à 3 ans	+2,49 [0,91]	2.74	ND	2,12 [0,79]	2.7
<i>Vs absence de traitement</i>	<i>10</i>	<i>10</i>	<i>3,9 ans</i>	<i>+1,44 [5,91]</i>	<i>0.24</i>	<i>-0,38 [3,54]</i>	<i>-0,24 [2,37]</i>	<i>-0.1</i>
Alendronate								
Vs Ca vitamine D [3] (méta-analyse)	5	2138	1,5 à 3 ans	+1,51 [0,28]	5.39	0,92 [0,28]	3.29	ND
<i>Vs absence de traitement</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>4,34 ans</i>	<i>+0,85 [5,90]</i>	<i>0.14</i>	<i>0,25 [1,87]</i>	<i>0.13</i>	<i>0,99 [3,38]</i>
Raloxifène								
[12] (méta-analyse)	6053	2 à 3 ans		+0,84 [0,21]	4	ND	0,70 [0,28]	2.5
<i>Vs absence de traitement</i>		<i>4,3 ans</i>		<i>+1,81 [10,3]</i>	<i>0.18</i>	<i>-0,55 [6,80]</i>	<i>0,33 [1,87]</i>	<i>0.18</i>
Traitement hormonal								
[18] (méta-analyse)		2 ans		+3,49 [1,46]	2.4	2,04 [0,77]	2.65	ND
<i>Vs absence de traitement</i>		<i>4,6 ans</i>		<i>-0,42 [2,15]</i>	<i>-0.2</i>	<i>-0,33 [1,08]</i>	<i>-0,07 [1,01]</i>	<i>-0.07</i>

Tableau 4: mise en parallèle de l'effet thérapeutique dans nos données personnelles (en italique) et dans les méta analyses de Cranney et Wells (en gras). Si l'on excepte la mesure lombaire pour le raloxifène l'évolution de la DO est toujours inférieure et la dispersion des résultats toujours supérieure dans notre échantillon de pratique courante que dans les études princeps.

Commentaires

Notre étude, malgré ses faibles effectifs et en l'absence de randomisation, confirme que la DO a une évolution significativement plus favorable sous Risedronate, Alendronate, Raloxifène ou traitement hormonal substitutif de la ménopause qu'en l'absence de traitement. Par contre, l'amplitude des variations de DO est sensiblement inférieure, dans notre population tout venant que dans les études princeps et les métaanalyses. Il y a aussi une plus grande dispersion des résultats dans la population tout venant. Il en découle un effet thérapeutique très inférieur à ce qui est observé dans les populations expérimentales. Il y a probablement plusieurs explications à cette différence.

L'absence de randomisation conduit à des groupes qui ne sont probablement pas comparables au départ comme le montre bien le tableau 1 (même si les petits effectifs de chaque groupe ne permettent pas d'atteindre le seuil de signification statistique).

Notre étude porte sur les seules personnes qui ont fait une nouvelle mesure de DO sur notre appareil. Elle ne permet pas de préjuger des résultats de ceux qui n'ont pas fait de contrôle, ou qui l'ont fait sur un autre appareil. Notre population n'est donc que partiellement représentative. Cependant, il est probable que les patients qui effectuent des contrôles densitométriques sont plus à même de prendre régulièrement leur traitement que les autres [24] ce qui a pu surestimer l'effet traitement de notre échantillon de patient, par rapport à l'ensemble de la population vue en pratique courante.

L'effet densitométrique des thérapeutiques étudiées est plus important les deux premières années : la plupart des publications comportent habituellement un suivi de deux ans alors que le suivi dans notre étude est 3,9 à 4,6 ans selon les groupes.

Le caractère rétrospectif de l'interrogatoire sur les facteurs de risque conduit vraisemblablement à les sous estimer. Il est possible aussi que les patients aient surestimé leur observance puisque l'étude est rétrospective au lieu de porter sur la consommation réelle. Une partie des patients analysés est peut-être finalement à classer dans le groupe "changement de traitement" ou "absence de traitement". Des travaux ont montré que l'observance et la persistance pour les traitements de l'ostéoporose sont médiocres [25]. Nous pensons, malgré tout, que la plupart des patients ont fait des déclarations sincères. Ceux qui ne prenaient plus leur traitement, ou qui le prenaient par intermittence n'ont, en principe, pas été analysés dans le même groupe (celui-ci avait d'ailleurs une évolution moins favorable).

Outre l'observance, le respect des modalités de prise, assez contraignantes pour les diphosphonates, expose, si elles ne sont pas respectées, à des interactions avec les autres médicaments et les aliments qui diminuent la biodisponibilité. Ce facteur a probablement joué un rôle important dans notre échantillon de patients, certainement beaucoup moins encadrés que ceux qui ont pris leur traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique.

L'appareil de mesure est assez ancien et a pu présenter une dérive à long terme qui n'a pas été décelée par le contrôle de qualité car il est plus sensible pour déceler les dérives à court terme. Une baisse de la sensibilité du capteur, qui aurait pu provoquer une baisse

injustifiée de la DO, est de toute façon inférieure à 1,5 % de la moyenne de toutes les mesures antérieures comme le précise la première règle de Shewart et elle a été la même pour tous les groupes

Une métaanalyse a montré que l'effet traitement est habituellement plus important dans les essais non randomisés que dans les essais randomisés mais il s'agissait de comparer deux situations expérimentales qui ne sont probablement pas extrapolable aux enquêtes observationnelles comme la nôtre [25]

On sait que l'effet préventif des traitements anti-ostéoporotiques n'est que partiellement expliqué par le gain de masse osseuse ; mais ceci est en partie expliqué par des raisons statistiques : le "bruit de fond" lié au manque de précision des mesures de DO (environ 4 % pour le rachis et 5 % pour le fémur) est du même ordre de grandeur que les variations observées dans les essais. Ce bruit de fond, qui se traduit par une dispersion plus importante des résultats est plus important lorsque les effectifs mesurés sont faibles, comme dans notre travail. Nous pensons que la plus longue durée de suivi dans notre étude a, au moins en partie, atténué ce phénomène.

Quel que soient les raisons qui conduisent à la différence, il reste donc tout à fait possible que ce moindre effet sur la DO soit le signe indirect d'une efficacité anti-fracturaire moindre.

Conclusion

Cette étude malgré ses imperfections montre que l'effet réel des traitements anti-ostéoporotiques en pratique courante pourrait être très inférieur à ce que laissent supposer les essais randomisés publiés. Ces résultats observés sur un faible échantillon de patients posent la question du bien fondé de l'extrapolation des résultats des études pivot à la population générale en terme d'efficacité.

Compte tenu du nombre et de la rigueur des études déjà disponibles, on peut considérer que l'effet potentiel des traitements anti-ostéoporotiques est bien établi. Il serait maintenant utile de mener des travaux à grande échelle, pour mesurer l'effet réel de ces traitements.

Références

1. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Hangartner T, Keller M, Chestnut CH et coll. Effects of risedronate treatment on nonvertebral and vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282: 1344-52.
2. Reginster J, Minn HW, Sorensen OH et coll. Randomized trial of the effect of risedronate on vertebral fracture in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
3. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et coll. III meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:17-23.

4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, M, 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;333:1437-43.
5. Black DM, Cummings SR, Krapf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et coll. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Cummings SR, Black DM, Thomson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et coll. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fracture: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
7. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, et coll. Treatment with alendronate prevent fractures in women at highest risk. Results from the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 1997; 157:2617-24.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et coll. Fracture risk reduction with Alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. FIT research group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
9. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et coll. II meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:508-16.
10. Ettinger B, Black DM, Mitiak BH, Knickerbroker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene: results of a 3-Year randomized clinical trial. Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
11. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et coll. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four year result from a randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;87:3609-17.
12. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J et coll. IV meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:524-8.
13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et coll. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
14. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et coll. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women. *Br Med J* 1994;308:1081-2.
15. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et coll. VII meta-analysis of calcium supplementation for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:552-9.
16. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N et coll. VII meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23:560-9.
17. Lufkin KG, Wahner HW, O'Fallon WN, Hodgson FS, Kotowicz MA, Lane AW et coll. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
18. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et coll. V. meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002;23:529-39.
19. Zimmermann M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice ? *Am J Psychiatry* 2002 ;159(3).

20. Licht WR, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of result from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 1997;170:264-7.
21. Glasgow RE, Bull SS, Gillette C, Klesges LM, Dzewaltowski DA. Behavior change intervention research in healthcare settings. A review of recent report with emphasis on external validity. *Am J Prev Med* 2002;23(1):62-9.
22. Gross CP, Mallory R, Heiat A, Krumholz HM. Reporting the recruitment process in clinical trial: who are these patients and how did they get there? *Ann Intern Med* 2002;137:10-16.
23. Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. *Osteoporos int* 2000;11:533-536.
24. Picney CS. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int* 2005; 16:1156-60.
25. Mac Lehosse RR, Reeve BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russel IT, Black AMS. A systematic review of comparison of effect sizes derived from randomized and non-randomized studies. *Health Technol Assess* 2000; 4
26. Solomon DH, Avorn J, Katz JN et coll. Compliance with osteoporosis medication. *Arch Intern Med* 2005 ;165 :2414-9.