

# CALCITONINE EN PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

J. Y. Reginster(1)

## RESUME

*La calcitonine est une hormone polypeptidique de 32 acides aminés sécrétée par les cellules parafolliculaires C de la glande thyroïde. La calcitonine est un inhibiteur spécifique de la résorption ostéoclastique, c'est pourquoi elle a été largement utilisée en prévention et en traitement de l'ostéoporose postménopausique. En clinique, les calcitonines humaine, de saumon et d'anguille sont le plus fréquemment utilisées. La formation nasale de calcitonine salmine permet d'endiguer la perte de masse osseuse, au niveau de la colonne lombaire, durant les premières années qui suivent la ménopause. Les doses optimales et l'effet sur l'os cortical sont encore mal connus. Dans l'ostéoporose-maladie, après la survenue des premiers épisodes fracturaires, la calcitonine tant injectable que par voie nasale permet d'empêcher toute perte de masse osseuse tant au niveau trabéculaire que cortical. Une administration intermittente, avec une durée d'administration correspondant à 50 % de la durée de suivi, semble donner des résultats comparables à l'administration continue. Des études épidémiologiques rétrospectives et prospectives ont rapporté des résultats favorables en terme de réduction d'incidence fracturaire. Il faut toutefois noter que leur méthodologie ne permet pas de conclure de manière formelle à cet effet. Enfin, la calcitonine possède, par un effet central, une puissante action antalgique qui a été clairement démontrée dans les suites immédiates de tassements fracturaires vertébraux.*

En 1961, Copp et Davidson (6) observèrent que la perfusion d'un complexe thyroparathyroïdien de chien avec un sang riche en calcium entraînait la libération d'un médiateur responsable d'une diminution rapide de la calcémie. Cette substance, considérée tout d'abord comme étant produite par les glandes parathyroïdes fut appelée "calcitonine" (7). Après avoir constaté que l'injection d'un extrait thyroïdien d'un rat à un autre s'accompagnait d'une hypocalcémie, Hirsch et coll. (13) localisèrent plus précisément l'origine de la calcitonine au niveau de la glande thyroïde.

Chez les mammifères, la calcitonine est principalement produite par les cellules parafolliculaires, encore appelées cellules C, de la glande thyroïde. Quoi qu'il en soit, la calcitonine ou des substances proches de la calcitonine ont été décrites chez plus de 15 espèces animales, mammifères : oiseaux, poissons et même au sein d'organismes unicellulaires comme l'*Escherichia coli*, le *Candida albicans* ou l'*Aspergillus fumigatus* (19).

La séquence des acides aminés des différentes calcitonines varie considérablement. Néanmoins, toutes les calcitonines sont des hormones polypeptidiques composées de 32 acides aminés dont le poids moléculaire se situe aux alentours de 3.500 daltons. Toutes les calcitonines possèdent une activité antiostéoclastique. L'ostéoclaste possède un récepteur spécifique qui fixe la calcitonine. L'administration de calcitonine entraîne la disparition de la bordure en brosse des ostéoclastes et son retrait de la surface de l'os à résorber (14). La calcitonine altère fondamentalement la structure interne de l'ostéoclaste isolé, inhibant la mobilité cytoplasmique, essentielle pour la résorption osseuse (3). Enfin, la calcitonine réduit la durée de vie et le nombre des ostéoclastes, probablement en diminuant leur vitesse de formation, à partir du blocage de la fusion des cellules mononucléaires de la moelle osseuse, précurseurs spécifiques de l'ostéoclaste. Ces dernières cellules sont connues pour posséder un récepteur à la calcitonine (8). L'évaluation de la puissance relative des différentes calcitonines montre que celles issues des poissons téléostéens sont 50 à 100 fois plus puissantes que celles des mammifères.

En pratique clinique, trois calcitonines (humaine, porcine et salmine) et un analogue (l'analogue amino-subérique de la calcitonine d'anguille) ont été utilisées dans différentes conditions expérimentales.

(1) Agrégé, Université de Liège, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux; Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington D.C., USA.

## PREVENTION DE L'OSTÉOPOROSE

Pour permettre une réduction significative de l'incidence fracturaire, la prévention de l'ostéoporose doit être poursuivie pour une période d'au moins 5 à 10 ans (4). Ceci implique que si une médication doit être donnée par voie parentérale, l'observance du patient a peu de chances d'être satisfaisante. Ce fut le cas lors de l'utilisation de la calcitonine humaine, dont des patientes ménopausées saines devaient se faire des auto-injections sous-cutanées (20). Une diminution de la perte osseuse vertébrale, comparable à celle obtenue avec une hormonothérapie percutanée (3 mg/jour de 17  $\beta$ -œstradiol) fut obtenue, à la condition qu'une dose totale de 5.000 UI de calcitonine humaine soit administrée sur une période de deux ans. Toutefois, ces auteurs durent faire face à une haute incidence d'abandons prématurés et à une observance très médiocre de la part de la population étudiée. Différentes formes alternatives d'administration de la calcitonine ont été étudiées, principalement un suppositoire rectal et un spray nasal (1). L'administration nasale de calcitonine permet d'obtenir des effets cliniques et biologiques comparables à ceux observés lors de l'injection intramusculaire ou sous-cutanée (1, 24, 31, 32). La biodisponibilité de la calcitonine salmine, administrée nasalement, est d'environ 10 à 25 % par rapport à la forme intramusculaire ou sous-cutanée alors que les effets biologiques enregistrés lors de l'administration nasale de la calcitonine sont semblables à ceux observés lorsque 40 % de la dose est donnée parentéralement (24, 26, 31, 21). La tolérance à la calcitonine nasale est excellente, y compris chez les patients qui ont présenté des réactions indésirables lorsque l'hormone était administrée par injection (30).

La première étude rapportant une efficacité de la calcitonine nasale en prévention de la perte osseuse postménopausique indiquait que 50 UI par jour de calcitonine salmine (donnée 5 jours par semaine) plus 500 mg par jour de calcium, permettaient de bloquer la perte osseuse lombaire alors que le calcium seul n'y arrivait pas (33). Cette étude courte, ouverte, randomisée et contrôlée a été prolongée jusqu'à 5 ans et les résultats initiaux (fig. 1) ont été confirmés après cette période. L'effet préventif de doses plus élevées (100 UI par jour) de calcitonine salmine nasale sur la perte osseuse trabéculaire survenant durant les premières années d'une ménopause naturelle a également été

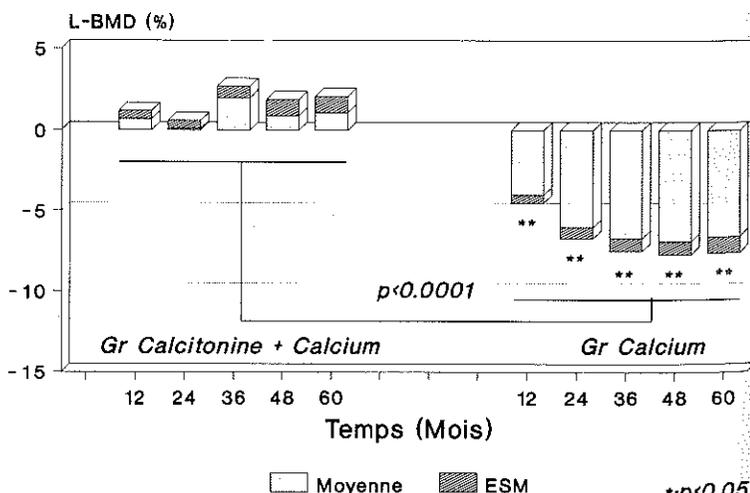


Fig. 1.

Variations de la densité osseuse lombaire chez des femmes ménopausées en bonne santé, recevant depuis 60 mois du calcium seul (500 mg/jour, 5 jours/semaine) ou la même quantité de calcium plus de la calcitonine salmine nasale (50 UI/jour, 5 jours/semaine). BMD = densité osseuse minérale.

\*:  $p < 0.05$   
\*\*:  $p < 0.01$   
versus  $t_0$

démonstré dans une étude en double aveugle (25) mais ce travail n'a pas permis de mettre en évidence d'effet positif de ce traitement sur la perte osseuse des parties proximales ou distales de l'avant-bras.

Toutefois, ces deux études ont laissé deux questions majeures sans réponse : Quelle est la dose optimale de calcitonine à utiliser en prévention de l'ostéoporose ? La calcitonine permet-elle de prévenir de manière égale la perte osseuse corticale et trabéculaire ?

Depuis notre dernier article de revue sur le sujet (34), aucune étude publiée intégralement n'a apporté de réponse définitive à ces deux questions. Quatre rapports d'essais cliniques, présentant des résultats contradictoires furent récemment publiés sous la forme de résumés (22, 27, 35, 37). Une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine salmine, administrée nasalement a permis d'endiguer la perte osseuse lombaire dans deux de ces études (27, 37). Dans un cas (27), les femmes recevaient également 500 mg de calcium par jour alors que dans l'autre résumé, aucune allusion n'était faite à une prise alimentaire ou pharmacologique de calcium. Cette dose de 200 UI par jour de calcitonine salmine nasale a également induit, en l'absence de supplémentation calcique (37), une augmentation de 44 % de l'hormone parathyroïdienne sérique, ce qui empêchait tout effet bénéfique de la calcitonine dans ces conditions (22). Toutefois, une plus faible dose de 100 UI par jour de calcitonine salmine nasale, sans supplémentation calcique, réduisait significativement la perte osseuse trabéculaire (22, 35) alors que dans un autre travail, la même dose plus 500 mg de calcium par jour ne permettait pas d'arriver à ce résultat (25). L'administration intermittente de 200 UI de calcitonine, trois fois par semaine, s'est révélée inefficace (37). Enfin, une dernière étude, réalisée sur un très faible échantillon de patients, concluait qu'une dose quotidienne de 50 UI de calcitonine par jour n'entraînait aucun effet différent de celui obtenu par l'administration d'un placebo (35).

En ce qui concerne les effets de la calcitonine nasale sur l'os cortical, aucune de ces études ne comprenait un échantillon de population suffisant pour clarifier ce problème de manière définitive. Les conclusions variaient d'un effet protecteur avec 100 UI de calcitonine par jour sans calcium (35) à une absence d'efficacité, dans des conditions similaires (22) ou avec des hautes doses, jusqu'à 400 UI de calcitonine par jour avec calcium (27).

Nous avons, récemment, rapporté les résultats d'une étude de deux ans prospective, en double aveugle et versus placebo, dans laquelle 252 femmes furent randomisées pour deux mois entre soit un placebo, soit 50 UI par jour soit 200 UI par jour de calcitonine salmine nasale. Nous concluons que 50 UI par jour de calcitonine salmine nasale est une dose suffisante pour empêcher la perte osseuse trabéculaire alors qu'une augmentation significative est obtenue, à ce niveau, avec 200 UI par jour (fig. 2). La perte osseuse trabéculaire peut également être prévenue par l'administration rectale de calcitonine salmine, soit à raison de 100 UI par jour, soit à raison de 200 UI, trois fois par semaine, additionnée de 500 mg par jour de calcium. Néanmoins, dans ce travail, nous avons dû faire face à un taux d'abandon prématuré global de 47 %, sans qu'aucune réaction indésirable sérieuse n'apparaisse, confirmant que l'observance à long terme des suppositoires peut être extrêmement variable d'un pays à un autre, en fonction du bagage socio-culturel (fig. 3).

Fig. 2.  
Variations de la densité osseuse lombaire chez des femmes ménopausées en bonne santé, recevant depuis 24 mois du calcium (500 mg/jour) et de la calcitonine salmine nasale (50 UI/jour; 200 UI/jour) ou un placebo. BMD = densité osseuse minérale.

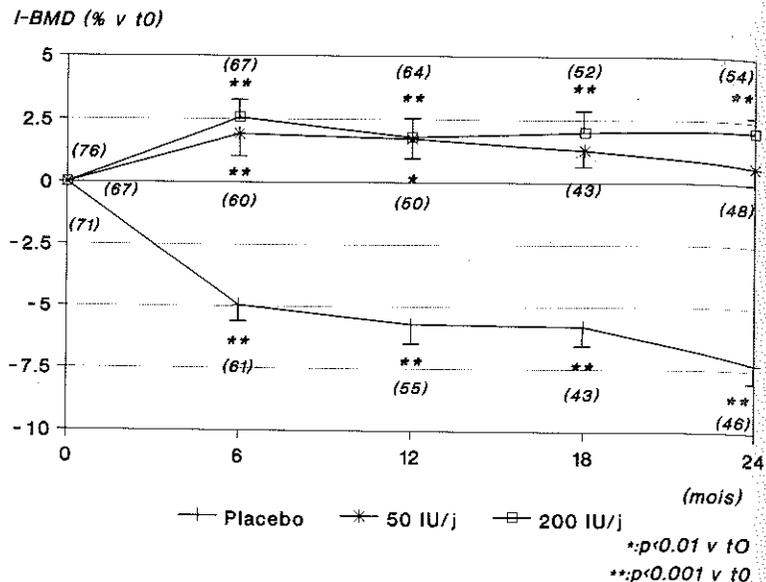
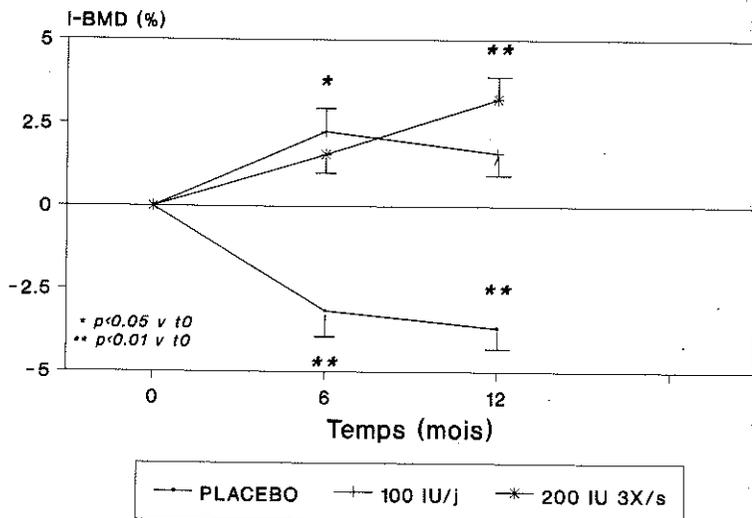


Fig. 3.  
Variations de la densité osseuse lombaire chez des femmes ménopausées en bonne santé, recevant depuis 12 mois du calcium (500 mg/jour) et de la calcitonine salmine rectale (100 UI/jour; 200 UI trois fois par semaine) ou un placebo. BMD = densité osseuse minérale.



## TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

Plusieurs publications ont montré un effet positif de la calcitonine dans l'ostéoporose établie. L'injection de calcitonine s'est révélée efficace dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, tant dans les études à court terme non contrôlées (2, 23) qu'au cours d'études versus placebo, à long terme (9, 11, 21). La thérapeutique par calcitonine est particulièrement indiquée chez des patients dont l'ostéoporose se caractérise par un haut niveau de remodelage. Dans ce cas, les résultats publiés montrent un gain substantiel du contenu minéral osseux du squelette axial et une diminution nette de la perte osseuse au niveau de l'os appendiculaire (5). L'administration nasale de calcitonine salmine dans l'ostéoporose établie a également été étudiée dans plusieurs études en double aveugle, versus placebo. Tout comme dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique, des études furent réalisées dans le but de préciser la dose optimale de calcitonine

salmine à utiliser dans l'ostéoporose établie. La calcitonine salmine, administrée par voie nasale, exerce un effet dose-dépendant sur la masse osseuse trabéculaire (28, 38) et corticale (28). Overgaard et coll. (28) ont conclu d'une large étude de recherche de la dose, qu'une réponse dose-dépendante à la calcitonine salmine se traduisait par une augmentation du contenu minéral osseux mesuré au niveau de la colonne lombaire, de 1 % par 100 UI de calcitonine après deux ans.

L'objectif majeur d'une thérapeutique utilisée dans l'ostéoporose établie est de réduire l'incidence de nouveaux épisodes fracturaires. Cet effet peut être observé directement au cours d'essais cliniques réalisés dans ce but ou déduit de l'existence concomitante d'un effet protecteur sur la masse osseuse et d'une conservation ou d'une amélioration des propriétés biomécaniques du squelette.

Deux études animales ont recherché les effets de la calcitonine sur la force mécanique de l'os *in vivo*.

La calcitonine salmine (50-100 UI par jour) est capable de prévenir la diminution des propriétés biomécaniques du col fémoral survenant six mois après ovariectomie chez la brebis (10). De même, l'administration quotidienne de 6 UI de calcitonine salmine à des lapins augmente les propriétés biomécaniques à la fois dans l'os normal et après ostéotomie (16).

Trois études ont tenté d'évaluer, de manière directe, l'effet antifracturaire de la calcitonine salmine. Leurs résultats sont convergents. Une étude épidémiologique a examiné l'effet de différentes thérapeutiques de pathologies phosphocalciques sur le risque relatif de développer une fracture de hanche chez 5.618 femmes de plus de 50 ans.

Après avoir corrigé les résultats pour les différences existant en terme d'autres facteurs de risque, le risque relatif de fracture du col fémoral était de 0,69 (0,51-0,92) ( $p < 0,01$ ) chez les femmes traitées par calcitonine. L'effet protecteur de la calcitonine salmine face à la fracture du col fémoral augmente de manière importante avec la durée d'administration du médicament, et la calcitonine s'est révélée d'une efficacité comparable chez la femme jeune ou âgée (15). Dans une étude rétrospective, l'administration de calcitonine salmine par voie intramusculaire (à raison de 100 UI par jour, dix jours par mois pendant deux ans) à un groupe de femmes ménopausées présentant au moins un tassement fracturaire vertébral, a été associée à une réduction significative de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales par rapport à l'incidence observée dans un groupe de femmes témoins ne recevant que du calcium (36). Enfin plus récemment, dans une étude prospective en double aveugle, réalisée sur une période de deux ans chez les femmes âgées présentant un contenu minéral osseux diminué au niveau de l'avant-bras, un traitement par calcitonine salmine nasale a réduit l'incidence fracturaire de 66 % par rapport à un groupe ne recevant que du calcium (28).

En sus de l'effet positif de la calcitonine sur la masse osseuse, cette hormone possède des effets antalgiques significatifs. La douleur osseuse est une des plaintes principales des patients ostéoporotiques. Bien qu'aucun consensus n'ait encore pu être obtenu à propos du mécanisme sous-jacent à l'effet antalgique de la calcitonine, cet effet a été clairement démontré pour les calcitonines humaine, salmine ou d'anguille (12, 17, 18, 29). La calcitonine nasale (200 UI par jour) administrée à des femmes ostéoporotiques, réduit la douleur osseuse tant au mouvement que lors de la mobilisation et permet également de réduire de manière significative les besoins en analgésiques par rapport à des femmes recevant un placebo.

Enfin, il est largement accepté que l'administration à long terme de calcitonine chez l'être humain est une thérapeutique remarquablement tolérée et ne présentant aucun risque d'effet secondaire important ou à long terme (39).

## BIBLIOGRAPHIE

1. BUCLIN, T., RANDIN, J. P., JACQUET, A. F., AZRIA, M., ATTINGER, M., GOMEZ, F., BURKHARDT, P. — The effect of rectal and nasal administration of salmon calcitonin in normal subjects. *Calcif. Tiss. Int.*, 1987, **41**, 252-257.
2. CANNIGGIA, A., GENNARI, C., BENCINI, M., CESARI, L., BORELLO, G. — Calcium metabolism and 47-calcium kinetics before and after long-term thyrocalcitonin treatment in senile osteoporosis. *Clin. Sci.*, 1970, **38**, 397-407.
3. CHAMBERS, T. J., DUNN, C. J. — Pharmacological control of osteoclastic motility. *Calcif. Tiss. Int.*, 1983, **35**, 566-579.
4. CHRISTIANSEN, C., LINDSAY, R. — Estrogens, bone loss and preservation. *Osteoporosis Int.*, 1991, **1**, 7-14.
5. CIVITELLI, R., GONELLI, S., ZACCHEI, F., RIFAZZI, S., VATIMO, A., AVIOLI, L. V., GENNARI, C. — Bone turnover in postmenopausal osteoporosis : effect of calcitonin treatment. *J. clin. Invest.*, 1988, **82**, 1268-1274.
6. COPP, D. H., DAVIDSON, A. G. P. — Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc. exp. Biol. Med.*, 1961, **107**, 342-344.
7. COPP, D. H., CAMERON, E. C., CHENEY, B. A., DAVIDSON, A. G. P., HENZE, K. G. — Evidence for calcitonin - A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962, **70**, 638-649.
8. FELDMAN, R. S., KRIEGER, N. S., TASHJIAN, A. H. — Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation in vitro. *Endocrinology*, 1980, **107**, 1137-1143.
9. GENNARI, C., CHIERICHETTI, S. M., BIGAZZI, S., FUSI, L., GONELLI, S., FERRARA, R., ZACCHEI, F. — Comparative effects on bone mineral content on calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr. ther. Res.*, 1985, **38**, 455-464.
10. GEUSENS, P., NIJS, J., JIANG, Y., CAULIN, F., VAN AUDERKERCKE, R., VAN DER PERRE, G., GOOVAERTS, S., GIELEN, J., MARCHAL, G., DEQUEKER, J. — Bone mass, density and strength in ovariectomized sheep treated with salmon calcitonin, in CHRISTIANSEN, C., OVERGAARD, K., Ed., *Osteoporosis 1990*. Osteopress Publ., Copenhagen, 1990, 1152-1153.
11. GRUBER, H. E., IVEY, J. L., BAYLINK, D. J., MATTHEWS, M., NELP, W. B., SISOM, K., CHESNUT, C. H. — Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 1984, **33**, 295-303.
12. GUIDOBONO, F., NETTI, C., VILLANI, P., BETTICA, P., PECILE, A. — Antinociceptive activity of eel calcitonin, injected into the inflamed paw in rats. *Neuropharmacol.*, 1991, **30**, 1275-1278.
13. HIRSCH, P. F., VOELKER, E. F., MUNSON, P. L. — Thyrocalcitonin : hypocalcæmic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science*, 1964, **146**, 412-413.
14. KALLIO, D. M., GARANT, P. R., MINKIN, C. — Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. *J. Ultrastruct. Res.*, 1972, **39**, 205-216.
15. KANIS, J. A., JOHNNELL, O., GULLBERG, B., ALLANDER, E., DILSEN, G., GENNARI, C., LOPES VAZ, A. A., LYRITIS, G. P., MAZZUOLI, G., MIRAVET, L., PASSERI, M., PEREZ CANO, R., RAPADO, A., RIBOT, C. — Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Brit. med. J.*, 1992, **305**, 1124-1128.
16. KARACHALIOS, T., LYRITIS, G. P., GIANNARAKOS, D. G., PAPANICOLAOU, G., SOTOPOULOS, K. — Calcitonin effects on rabbit bone. *Acta orthop. scand.*, 1992, **63**, 615-618.
17. LJUNGHALL, S., GARDSSELL, P., JOHNNELL, O., LARSSON, K., LINDH, E., OBRANT, K., SERNBO, I. — Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis : a placebo-controlled, double-blind study. *Calcif. Tiss. Int.*, 1991, **49**, 17-19.
18. LYRITIS, G. P., TSAKALAKOS, N., MAGIASIS, B., KARACHALIOS, T., YIATZIDES, A., TSEKOURA, M. — Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures : a double blind placebo-controlled clinical study. *Calcif. Tiss. Int.*, 1991, **49**, 369-372.

19. MAC INTYRE, I., CRAIG, R. K. — Molecular evolution of the calcitonins, in FINK, G., WHALLEY, J., Ed., *Neuropeptides : basic and clinical aspects*. Churchill Livingstone Publ., London, 1982, 255-258.
20. MACINTYRE, I., STEVENSON, J. C., WHITEHEAD, M. I., WIMALAWANSA, S. J., BANKS, L. M., HEALY, M. J. R. — Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet*, 1988, I, 900-902.
21. MAZZUOLI, G. F., PASSERI, M., GENNARI, C., MINISOLA, S., ANTONELLI, R., VALTORTA, C., PALUMMERI, E., CERVELLIN, G. F., GONNELLI, S., FRANCIINI, G. — Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis; a controlled double blind study. *Calcif. Tiss. Int.*, 1986, **38**, 3-8.
22. MEUNIER, P. J., GOZZO, I., CHAUMET RIFFAUD, Ph. D., DELMAS, P. D., GUIGNARD, M., CHAPUY, M. C., DUBCEUF, F. — Dose-effect on bone density and parathyroid function of intranasal salmon calcitonin when administered without calcium in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, **7S1**, 330.
23. MILHAUD, G., TALBOT, J. N., COUTRIS, G. — Calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis, evaluation of efficacy by principal component analysis. *Biomedicine*, 1975, **23**, 223-232.
24. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C., DEVOGELAER, J. P., HUAUX, J. P., DUFOUR, J. P., ESSELINCKX, W., ENGLEBEEEN, J. P., STASSE, P., HERMANS, P., DE BUISSERET, J. P. — New modes of administration of salmon calcitonin in Paget's disease. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, **217**, 56-71.
25. OVERGAARD, K., RIIS, B. J., CHRISTIANSEN, C., HANSEN, M. A. — Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Brit. med. J.*, 1989, **299**, 477-479.
26. OVERGAARD, K., AGNUSDEI, D., HANSEN, M. A., MAIOLI, E., CHRISTIANSEN, C., GENNARI, C. — Dose-response bioactivity of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1991, **72**, 344-349.
27. OVERGAARD, K., HANSEN, M. A., CHRISTIANSEN, C. — Effect of intranasal calcitonin on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women. A dose-response study. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, **7S1**, 140.
28. OVERGAARD, K., HANSEN, M. A., JENSEN, S. B., CHRISTIANSEN, C. — Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis : a dose-response study. *Brit. med. J.*, 1992, **305**, 556-561.
29. PUN, K. K., CHAN, L. W. L. — Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotics vertebral fracture. *Clin. Ther.*, 1989, **11**, 205-209.
30. REGINSTER, J. Y., FRANCHIMONT, P. — Side-effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin. exp. Rheum.*, 1985, **3**, 155-157.
31. REGINSTER, J. Y., ALBERT, A., FRANCHIMONT, P. — Salmon calcitonin nasal spray in Paget's disease of bone; preliminary results in five patients. *Calcif. Tiss. Int.*, 1985, **37**, 577-580.
32. REGINSTER, J. Y., DENIS, D., ALBERT, A., FRANCHIMONT, P. — Assessment of the biological effectiveness of nasal synthetic salmon calcitonin (SSCT) by comparison with intramuscular (im) or placebo injection in normal subjects. *Bone Min.*, 1987, **2**, 133-140.
33. REGINSTER, J. Y., DENIS, D., ALBERT, A., DEROISY, R., LECART, M. P., FONTAINE, M. A., LAMBELIN, P., FRANCHIMONT, P. — 1-Year controlled randomized trial of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*, 1987, II, 1481-1483.
34. REGINSTER, J. Y. — Effect of calcitonin on bone mass and fracture. *Amer. J. Med.*, 1991, **91**, S5B, 19-22.
35. RIBOT, C., TREMOLLIERES, F., POUILLES, J. M., CHAUMET RIFFAUD, Ph. — Long-term effect of nasal calcitonin on vertebral and femoral bone mass in early menopause : Results of a controlled prospective 3-years study. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, **7S1**, 196.
36. RICO, H., HERNANDEZ, E. R., REVILLA, M., GOMEZ-CASTRESANA, F. — Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Min.*, 1992, **16**, 131-138.
37. STEVENSON, J. C., LEES, B., ELLERINGTON, M. C., WHITCROFT, S. I. J., MARSH, M. S., WHITEHEAD, M. I. — Postmenopausal osteoporosis : a double-blind placebo-controlled study. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, **7S1**, 325.
38. THAMSBORG, G., STORM, T. L., SYKULSKI, R., BRINCH, E., NIELSEN, H. K., SORENSEN, O. H. — Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif. Tiss. Int.*, 1991, **41**, 302-307.
39. WIMALAWANSA, S. J. — Long- and short-term side effects and safety of calcitonin in man. *Calcif. Tiss. Int.*, 1993, **52**, 90-93.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux, CHU Centre Ville, 45, Quai Godefroid Kurth, 4020 Liège.