

LA CALCITONINE

J.-Y. REGINSTER (1)

RÉSUMÉ : La calcitonine est un polypeptide de 32 acides aminés, possédant un pouvoir d'inhibition physiologique et sélective de la résorption ostéoclastique. Cette hormone se caractérise également par un effet antalgique rapide, reposant probablement sur une action directe au niveau du système nerveux central. Dans notre pays, des calcitonines synthétiques salmine et humaine sont commercialisées et utilisées pour le traitement des affections métaboliques osseuses caractérisées par un excès de la résorption vis-à-vis de la formation. L'intérêt de la calcitonine repose surtout sur sa parfaite sécurité et son excellente tolérance, son effet analgésique, et, pour les formulations nasales, sur leur commodité d'utilisation. Son prix élevé et la commercialisation future des bisphosphonates de nouvelles générations, administrables par voie orale, justifieront la rediscussion de la place exacte de la calcitonine parmi les thérapeutiques inhibitrices de la résorption osseuse, au vu des rapports risque/bénéfice et coût/bénéfice de ces différentes molécules.

En 1961, Copp et Davidson (1) observèrent que la perfusion d'un complexe de glandes thyroïdaires de chien par un sang riche en calcium, entraînait la libération d'un médiateur capable de faire chuter rapidement la calcémie. Cette substance qui, aux côtés de la parathormone, semblait régler l'homéostasie calcique, fut d'abord considérée aussi comme un produit de sécrétion des parathyroïdes et appelée "calcitonine". Après avoir constaté que l'injection d'un extrait thyroïdien d'un rat à un autre rat entraînait une hypocalcémie, Hirsch et coll. localisèrent l'origine réelle de la calcitonine au niveau de la thyroïde (2). Chez les mammifères, la calcitonine est produite principalement par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la glande thyroïde. Néanmoins, à l'heure actuelle, une calcitonine, ou une substance calcitonine-like a été retrouvée dans plus de 15 espèces animales: mammifères, oiseaux, amphibiens, poissons et même unicellulaires comme l'*Escherichia Coli*, le *Candida Albicans* et l'*Aspergillus Fumigatus*. La suite des acides aminés diffère fortement selon les espèces mais toutes les calcitonines sont des hormones polypeptidiques de 32 acides aminés et d'un poids moléculaire avoisinant 3500. Toutes les calcitonines possèdent une activité antiostéoclastique. Des récepteurs spécifiques à la calcitonine ont été décrits et bien documentés au niveau des ostéoclastes. La calcitonine, administrée à dose pharmacologique, inhibe totalement la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Cet effet s'accompagne

d'une rétraction des ostéoclastes de la matrice osseuse et d'une disparition de la bordure en brosse par laquelle ils y sont fixés (3, 4). La calcitonine inhibe également la mobilité cytoplasmique de l'ostéoclaste. Ce mécanisme est capital dans l'action de la calcitonine comme inhibiteur de la résorption ostéoclastique car la mobilité de l'ostéoclaste est nécessaire à la libération extracellulaire d'enzymes impliquées dans la digestion de la matrice osseuse (5). A côté de cette action directe sur les ostéoclastes, la calcitonine induit une scission rapide des ostéoclastes en cellules mononucléées dépourvues d'activité d'ostéorésorption et inhibe la fusion des cellules mononucléées de la moelle osseuse, précurseurs des ostéoclastes actifs (6). Enfin, la calcitonine possède une action analgésique bien démontrée pour laquelle plusieurs mécanismes d'action ont été proposés. Les plus plausibles impliquent une libération accrue de bêta-endorphines et une action directe sur le système nerveux central (7). L'activité biologique des différentes calcitonines peut être appréciée à partir de leur pouvoir d'induction d'une chute de la calcémie, une heure après injection à un modèle standardisé de jeunes rats. Les calcitonines de saumon, d'anguille et de poulet possèdent, par unité de poids, une activité inductrice d'hypocalcémie 50 à 100 fois plus élevée que les calcitonines de mammifères (de porc ou humaine) (7). Pendant près de 20 ans, l'administration de calcitonine a nécessité le recours à la voie parentérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire. Une approche thérapeutique des affections chroniques, imposant des injections répétitives, s'accompagne d'une faible observance. De plus, l'administration parentérale de calcitonine s'accompagne dans 50 à 60 % des cas, de réactions indésirables (nausées, vomissements, flush cutanés...) (7, 8). Bien que, d'une part, ces manifestations ne présentent pas de caractère de gravité et que, d'autre part, leur intensité puisse être nettement réduite en privilégiant l'administration sous-cutanée, en fractionnant les doses et en associant la prise d'un antiémétique, 15 minutes avant l'injection, ces réactions peuvent entraîner l'arrêt de la thérapeutique dans un pourcentage élevé de cas (7, 8). Ces problèmes ont stimulé le développement de formes d'administration non parentérale de la calcitonine. Parmi celles-ci, le spray nasal et le suppositoire sont les plus satisfaisantes (9). Dans notre pays, la calcitonine est disponible sous forme injectable et nasale. L'enregistrement a été accordé à de la calcitonine d'origine humaine (Cibacalcine®; Ciba-Geigy),

(1) Agrégé, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire (Dr J.Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.M. Crielaard) et Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington DC., USA.

salmine (Calsynar®; Rhône Poulenc Rorer et Miocalcic®; Sandoz) ou d'anguille (Elcatonin®; Smith Kline Beecham). La formulation d'anguille n'est toutefois pas encore commercialisée. Les indications des calcitonines salmines, en Belgique, recouvrent les manifestations pathologiques liées à un accroissement de la résorption osseuse, et en particulier la maladie osseuse de Paget active, l'ostéoporose s'accompagnant de manifestations cliniques, l'algodystrophie sympathique de Südeck au stade précoce, les hypercalcémies et les douleurs reliées à un processus tumoral osseux. L'indication de la calcitonine humaine est limitée au traitement de la maladie osseuse de Paget. L'administration parentérale quotidienne de calcitonine à des patients souffrant de maladie osseuse de Paget entraîne une réduction significative du taux des phosphatases alcalines sériques et du rapport entre l'hydroxyproline et la créatinine mesuré dans la deuxième urine du matin, à jeun, paramètres reflétant le niveau de remodelage osseux. Cette thérapeutique améliore également la symptomatologie clinique de la maladie de Paget, en particulier les douleurs osseuses (10). Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés avec succès, allant de l'administration de 50 UI, 3 fois par semaine, à une injection quotidienne de 100 à 200 UI. La calcitonine semble également réduire l'incidence des fractures pathologiques rencontrées dans le décours de la maladie de Paget et améliorer l'aspect radiologique caractéristique de cette affection, si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années (11, 12). Classiquement, les phosphatases alcalines diminuent de moitié par rapport aux valeurs initiales. Lors d'un traitement prolongé par calcitonine, la chute initiale des marqueurs biologiques du remodelage osseux a tendance à se ralentir après quelques semaines de traitement et fréquemment, les valeurs de ces marqueurs se stabilisent à un niveau supérieur à la norme même si le traitement est poursuivi et nonobstant une augmentation des doses de calcitonine (11). Cette observation a été rapportée sous le nom d'effet "plateau" et survient tant lors de l'utilisation de calcitonine de poisson que de celle d'origine humaine. Une augmentation des phosphatases alcalines survenant après une amélioration transitoire a également été rapportée malgré la poursuite du traitement par calcitonine. L'origine de cet effet "rebound" n'est pas encore clairement expliquée et divers mécanismes ont été évoqués dont un hyperparathyroïdisme secondaire, le développement d'anticorps anticalcitonine de haute affinité ou la désensibilisation des récepteurs membranaires de l'ostéoclaste en cas d'ex-

position prolongée à la calcitonine. Il est toutefois peu probable que les anticorps anticalcitonine puissent jouer un rôle déterminant dans l'apparition de ce processus qui est également observé en leur absence, alors que des patients présentant des titres élevés de ces anticorps continuent à répondre biologiquement et cliniquement à la calcitonine (7, 13). Dans la maladie osseuse de Paget, l'administration nasale de calcitonine permet également d'améliorer les manifestations biologiques, radiologiques et cliniques de l'affection. Les doses recommandées sont de 200 à 800 UI/jour pour la calcitonine salmine et de 2 mg/jour pour la formulation d'origine humaine (11). Les résultats obtenus avec la calcitonine dans la maladie osseuse de Paget ne sont pas dépourvus d'intérêt, en particulier par son effet antalgique et son absence totale de toxicité osseuse ou systémique. Il faut toutefois reconnaître que l'arrivée progressive des bisphosphonates de deuxième et de troisième générations devrait empêcher de considérer la calcitonine comme un traitement d'avenir de la maladie osseuse de Paget (11).

L'administration nasale de calcitonine semble prévenir totalement la perte osseuse trabéculaire chez des femmes en début de ménopause. Cette action prophylactique se poursuit sans perte d'activité pendant au minimum 5 ans (7, 14, 15) et la tolérance locale ou régionale au spray nasal est excellente. Il persiste néanmoins une importante inconnue quant à la dose optimale permettant de prévenir la perte osseuse postménopausique par la calcitonine nasale. Divers travaux ont abouti à des conclusions contradictoires, les doses recommandées variant de 50 UI à plus de 400 UI/jour (15). Un travail récent de notre équipe suggère qu'une dose de 50 UI/jour permet de maintenir la masse osseuse lombaire à son niveau initial alors que des doses de 200 UI/jour sont nécessaires pour obtenir un gain osseux significatif (16). L'administration nasale de calcitonine selon un schéma intermittent (5 jours par semaine) semble apporter des résultats meilleurs que ceux obtenus lors de l'administration continue de cette hormone, peut-être en permettant d'éviter la désensibilisation progressive des récepteurs ostéoclastiques, comme cela a été évoqué au cours du traitement prolongé de la maladie osseuse de Paget (7). De plus, l'administration de calcitonine en prévention ou en traitement de l'ostéoporose doit toujours s'accompagner d'une supplémentation calcique de l'ordre de 500 mg à 1 g par jour pour éviter une riposte parathyroïdienne, consécutive à l'inhibition de la résorption ostéoclastique et à la réduction du flux calcique en provenance du squelette

vers le compartiment extracellulaire, empêchant tout effet positif de la calcitonine (15). Enfin, il convient de rappeler que l'effet préventif de la calcitonine sur la perte osseuse observée au niveau du squelette axial n'a pas été, à ce jour, démontré au niveau de l'os cortical. Dans l'ostéoporose établie, l'association de calcitonine, administrée par voie parentérale ou nasale et de calcium permet de stabiliser ou d'accroître le contenu minéral osseux tant trabéculaire que cortical (15). De plus, un effet particulièrement positif semble exister sur le contenu minéral osseux de patients souffrant d'ostéoporose à haut niveau de remodelage (17). Enfin, l'effet antalgique de la calcitonine permet une mobilisation précoce après un épisode fracturaire et une réduction de la consommation concomitante d'analgésiques (15). Plusieurs études ont évalué l'effet antifracturaire de la calcitonine, avec des résultats convergents. Un travail épidémiologique a examiné les effets de différents médicaments, utilisés comme thérapeutique des troubles métaboliques osseux, sur le risque de fracture de hanche, chez 5618 femmes de plus de 50 ans. Après ajustement pour les différences observées dans les autres facteurs de risque, le risque relatif de fracture de hanche était de 0.69 (0.51-0.92) chez les femmes ayant pris de la calcitonine. L'effet protecteur vis-à-vis de la fracture de hanche augmente significativement lorsque la durée d'exposition à la calcitonine s'accroît (18). Dans 2 études, respectivement rétrospective (19) et prospective, ouverte (20), l'administration intramusculaire de calcitonine salmine, à raison de 100 UI/jour, 10 jours par mois associée à la prise continue de 500 mg/jour de calcium, pendant 2 ans, a été associée à une réduction significative de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales. Enfin, dans une étude prospective de 2 ans, réalisée chez des femmes âgées présentant une masse osseuse diminuée au niveau de l'avant-bras, un traitement par calcitonine salmine (100 à 400 UI/jour) administré par voie nasale a réduit l'incidence des fractures de 66 % par rapport à une population ne recevant que du calcium (21). Il faut toutefois noter qu'il n'existe pas de confirmation directe de l'effet antifracturaire de la calcitonine par une étude prospective, en double aveugle, versus placebo, et ayant étudié un nombre suffisant de malades, correspondant aux critères précis de l'ostéoporose postménopausique ou sénile, pour lever définitivement toute équivoque à ce propos.

L'algodystrophie encore appelée syndrome neurodystrophique sympathique réflexe de Südeck est une pathologie dont l'origine et les

mécanismes physiopathologiques restent incomplètement élucidés. Elle se caractérise tout d'abord par une phase initiale, pseudo-inflammatoire, durant laquelle, suite à un traumatisme d'importance variable et souvent passé inaperçu, des troubles neurocirculatoires entraînent, au niveau du segment de membre atteint, un oedème hyperalgique, une hyperthermie, une cyanose, une hyperhydrose et une exacerbation locale de la résorption ostéoclastique. Ultérieurement cette maladie va évoluer vers un stade d'état caractérisé par des troubles trophiques cutanés et par une ostéoporose radiologique caractéristique, d'aspect pommelé. L'évolution vers la récupération *ad integrum* ou vers un état séquellaire va dépendre de la précocité et de l'efficacité du traitement de la phase pseudo-inflammatoire. L'administration de calcitonine a été recommandée au stade initial de la maladie, à une dose de 100 UI tous les 2 jours à 100 UI/jour par voie intramusculaire ou sous-cutanée, pendant 3 à 6 semaines, pour améliorer la symptomatologie douloureuse et prévenir l'ostéoporose localisée au segment corporel atteint (22).

Dans le traitement des hypercalcémies, la calcitonine, précédemment recommandée à des doses de 4 à 6 UI/kg, en injections intraveineuses dans une solution isotonique de réhydratation, a laissé progressivement la place aux bisphosphonates de nouvelles générations dont l'action inhibitrice de la résorption est nettement plus puissante et durable. Ces traitements, de même que ceux des douleurs osseuses d'origine cancéreuse rentrent dans le cadre de l'approche thérapeutique globale des pathologies tumorales et sont, en général, du ressort du spécialiste (23). En conclusion, la calcitonine est un inhibiteur physiologique et spécifique de la résorption ostéoclastique. Son intérêt repose principalement sur sa parfaite sécurité et son excellente tolérance, son effet analgésique et, pour les formulations nasales, sur la commodité d'utilisation. Son prix élevé et l'arrivée sur le marché des bisphosphonates de nouvelles générations, puissants inhibiteurs de la résorption osseuse administrables par voie orale, doivent amener à une réflexion approfondie permettant d'évaluer les rapports coût/bénéfice relatifs de ces différents traitements.

REFERENCES

1. Copp DH, Davidson AGP.— Direct humoral control of parathyroid function in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1961, 107, 342-344.

2. Hirsch PF, Voelker EF, Munson PL.— Thyrocalcitonin: hypocalcaemic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science*, 1964, **146**, 412-413.
3. Kallio DM, Garant PR, Minkin C.— Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. *J Ultrastruct Res*, 1972, **39**, 205-216.
4. Holtrop ME, Raisz LG, Simmons HA.— The effect of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. *J Cell Biol*, 1974, **60**, 346-355.
5. Chambers TJ, Dunn CJ.— Pharmacological control of osteoclastic motility. *Calcif Tissue Int*, 1983, **35**, 566-579.
6. Baron R, Vignery A.— Behavior of osteoclasts during a rapid change in their number induced by high doses of parathyroid hormone or calcitonin in intact rats. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1981, **2**, 339-346.
7. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique. Traitement prophylactique*. Masson Eds, Paris, 1993.
8. Gennari C, Passeri M, Chierichetti SM, Piolini M.— Side effects of synthetic salmon and human calcitonin. *Lancet*, 1983, **I**, 594-595.
9. Reginster JY.— Calcitonins: newer routes of delivery. *Osteoporosis Int*, 1993, **3**(S2), 3-7.
10. Avramides A.— Salmon and porcine calcitonin treatment of Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res*, 1977, **127**, 78-85.
11. Reginster JY, Lecart MP.— Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone*, 1995, **17**, 485S-488S.
12. Nagant De Deuxchaines C, Rombouts-Lindermans CM, Huaux JP, Malghem J, Maldague B.— Roentgenologic evaluation of the efficacy of calcitonin in Paget's disease of bone. *Mol Endocrinol*, 1977, 213-233.
13. Reginster J.Y., Gennari C, Mautalen C, Deroisy R, Denis D, Lecart MP, Vandalem JL, Collette J, Franchimont P.— Influence of specific anti-salmon calcitonin antibodies on biological effectiveness of nasal calcitonin in Paget's disease of bone. *Scand J Rheumatol*, 1990, **19**, 83-86.
14. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA, Lambelin P, Franchimont P.— One-year controlled randomization trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*, 1987, **II**, 1481-1483.
15. Reginster JY, Deroisy R, Franchimont P.— Traitement de l'ostéoporose: données actuelles et perspectives. *Rev Rhum*, 1994, **61**, 155S-164S.
16. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, de Longueville M, Franchimont P.— A double-blind placebo-controlled dose finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin in prevention of lumbar postmenopausal bone loss. *Am J Med*, 1995, **98**, 452-458.
17. Civitelli R, Gonelli S, Zacchei F, Rigazzi S, Vatimo A, Avioli LV, Gennari C.— Bone turnover in postmenopausal osteoporosis; effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest*, 1988, **82**, 1268-1274.
18. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, Lopez Vaz AA, Lyritis GP, Mazzuoli GF, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C.— Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fractures. *Br Med J*, 1992, **305**, 1124-1128.
19. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F.— Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner*, 1992, **16**, 131-138.
20. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Alvarez De Buergo M.— Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int*, 1995, **56**, 181-185.
21. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C.— Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J*, 1992, **305**, 556-561.
22. Eisinger JB, Acquaviva P, D'omezon Y, Recordier AM.— Traitement des algodystrophies par la calcitonine: résultats préliminaires. *Marseille Med*, 1976, **110**, 373-376.
23. Reginster JY, Franchimont P.— La calcitonine 25 ans après. *Med Hyg*, 1985, **43**, 3808-3814.

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