

INTÉRÊT DE LA CALCITONINE EN 1985, EN PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE

J. Y. REGINSTER⁽¹⁾, P. FRANCHIMONT⁽²⁾

RÉSUMÉ

La calcitonine est depuis plus de 20 ans, une thérapeutique de choix applicable à toutes les pathologies où intervient un excès de résorption osseuse. Certaines de ses indications, comme la maladie osseuse de Paget, les hypercalcémies malignes d'origine tumorale ou les déminéralisations secondaires, comme l'algodystrophie sympathique de Südeck, sont bien connues.

Son administration à posologie réduite, et séquentielle, son association avec d'autres substances bloquant la fonction ostéoclastique, l'exploitation de son pouvoir antalgique et la commercialisation de formes qui permettent à la fois d'éviter l'administration parentérale et les effets secondaires caractéristiques du produit, ouvrent des voies d'approche particulièrement séduisantes dans l'exploration clinique et thérapeutique du métabolisme phosphocalcique et de l'ostéoporose commune idiopathique en particulier.

NATURE CHIMIQUE

Le rôle de la calcitonine, comme composante à part entière de l'homéostasie calcique, est bien démontrée, de longue date. Depuis la découverte en 1961, de la calcitonine de porc (11), la séquence des acides aminés de 8 calcitonines différentes a été déterminée (porcine, bovine, ovine, humaine, d'anguille, et 3 types différents de calcitonine de saumon : I, II, III).

La structure de base consiste dans chacun des cas en une chaîne de 32 acides aminés, portant à l'extrémité C-terminale, un groupement prolinamide et à l'extrémité N-terminale, un anneau disulfide de 7 composants (fig. 1).

Sur la base des structures connues, les calcitonines étudiées jusqu'à présent, semblent se diviser en 3 groupes principaux, selon leur provenance :

- A) les artiodactyles (bœuf, porc, mouton)
- B) l'homme
- C) les téléostéens (saumon, anguille).

Les calcitonines de ce dernier groupe sont plus hydrophiles et 10 à 100 fois plus puissantes que celles des mammifères (tableau I) (24).

SÉCRÉTION

Dans les conditions physiologiques, la calcitonine est produite par les cellules parafolliculaires (cellules C) de la glande thyroïde en réponse à une augmentation de la calcémie (19). Chez les mammifères, au niveau gastro-intestinal, elle est étroitement liée à la sécrétion de gastrine, céruléine, glucagon, cholécystokinine, dont les cellules sécrétrices sont membres comme les cellules C de la thyroïde et du système APUD (32, 37, 43). La calcitonine semble également jouer un rôle mal précisé dans la sécrétion ou dans l'activité de certains neurotransmetteurs : stimulation de la sécrétion de somatostatine ou de bêta-endorphines, rôle stimulateur pour certains auteurs, inhibiteurs pour d'autres, au niveau du système dopaminergique (20, 44, 50).

Sur l'os, le mécanisme d'action de la calcitonine est double :

— un effet aigu, qui consiste en une inhibition immédiate et transitoire de la résorption ostéoclastique, associée à une hypocalcémie d'autant plus importante que le turn-over osseux est élevé. En quelques minutes, les ostéoclastes perdent leurs stigmates morphologiques et ultrastructuraux d'activité, avec en particulier, une disparition rapide de la bordure en brosse. Ces modifications précèdent immédiatement l'apparition de l'hypocalcémie (31).

(1) Assistant, (2) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation fonctionnelle.

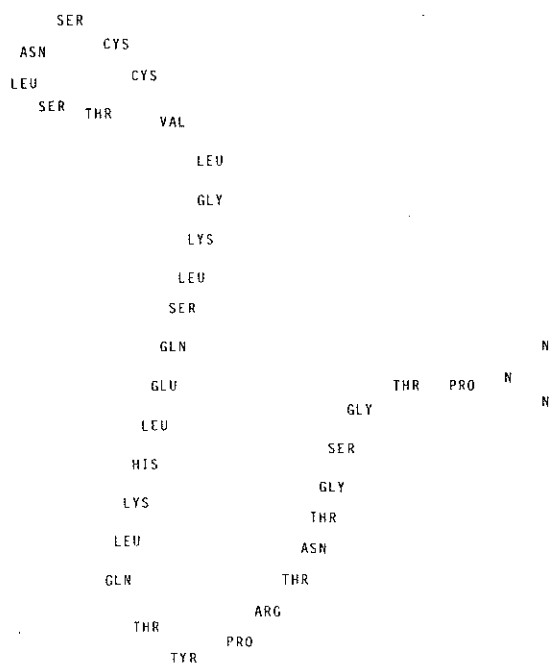


FIG. 1. Séquence des acides aminés de la calcitonine synthétique de saumon.

— un effet chronique (en cas de traitement prolongé), marqué par une réduction du nombre des ostéoclastes (4).

Une stimulation des ostéoblastes a été évoquée mais uniquement dans des conditions expérimentales précises et non confirmées *in vivo* (23, 30).

L'effet de la calcitonine au niveau rénal est fort contesté. Pour la plupart des auteurs, la calcitonine inhiberait la résorption tubulaire et augmenterait la clearance de calcium, phosphore, potassium, magnésium et sodium (3, 9), tandis que d'autres études tendent à prouver un rôle hypocalciurique de la calcitonine, du moins à faible dosage (10). Toutefois, bien que l'effet rénal de la calcitonine soit encore mal précisé, la présence de récepteurs rénaux à la calcitonine est certaine, et l'affinité des différents types de calcitonine pour ces récepteurs est proportionnelle à leur activité hypocalcémiant *in vivo* (33).

La calcitonine possède un rôle *antalgique*, particulièrement évident dans le traitement des métastases osseuses ou de la maladie de Paget

TABLEAU I. Activité spécifique des différentes calcitonines, exprimée en unités MRC/mg (d'après 24).

Espèce	Activité UMRC/mg
Saumon	5.000
Poulet	4.000-6.000
Anguille	2.000-4.000
Rat	400
Bœuf	
Porc	100- 200
Homme	
Mouton	

(44). Cet effet semble indépendant de l'activité spécifique de la calcitonine sur l'os. Gennari (22) a montré que l'effet antalgique ne pouvait pas être corrélé à une diminution des taux circulants de prostaglandines E. Il rapporte l'effet antalgique de la calcitonine sur les douleurs osseuses à une libération plasmatique de substance bêta-endorphine like.

Enfin, un rôle de *polypeptide vaso-actif* a été proposé pour la calcitonine, dès 1971. Son action serait de type vasodilatateur et expliquerait la diminution de l'œdème lors du traitement de l'algodystrophie sympathique de Sudeck par la calcitonine (41).

RÔLE THÉRAPEUTIQUE

La possibilité d'utiliser en pratique courante, la calcitonine synthétique de porc, de saumon ou humaine, a conduit cette substance au rang de thérapeutique de choix dans bon nombre de pathologies caractérisées soit par une hypercalcémie, soit par un accroissement de la résorption osseuse. Les avantages principaux de la calcitonine sont sa rapidité d'action, l'absence d'effets secondaires graves (tableau II) et l'absence de contre-indications chez les patients atteints de dysfonction cardiaque ou rénale. Ses indications de choix sont la maladie de Paget, les ostéopénies déminéralisantes et les hypercalcémies d'origines diverses.

La maladie de Paget

La maladie de Paget est caractérisée par un remaniement osseux excessif et anarchique.

TABLEAU II. *Effets secondaires de la calcitonine.*

Symptômes gastro-intestinaux :

- Nausées
- Vomissements
- Coliques
- Diarrhée
- Dysgueusie avec goût métallique

Symptômes vasculaires :

- Flush facial
- Hyperthermie faciale
- Hyperthermie des mains

Symptômes locaux :

- Erythème au site d'injection
- Douleur au site d'injection

Symptômes rénaux :

- Polyurie
- Pollakiurie

Symptôme allergique :

- Rash cutané

Elle atteint, selon les individus, une proportion variable du squelette, les os atteints voisinant avec des plages saines. A une résorption osseuse exagérée, due à des anomalies structurales et de fonctionnement des ostéoclastes, elle associe une ostéoformation accélérée et désordonnée (30, 38). Selon le stade de la maladie, l'un ou l'autre phénomène peut prédominer et la maladie présente un aspect lytique, sclérosant ou le plus fréquemment mixte. Trois agents thérapeutiques sont actuellement utilisés dans la maladie de Paget. La calcitonine, les diphosphonates, analogues de structure des pyrophosphates organiques, et la mithramycine, agent antibiotique doté de propriétés cytotoxiques.

La mithramycine, par les effets secondaires propres à sa nature, doit être réservée à des cas exceptionnels, résistant à toute autre thérapeutique et d'une gravité majeure.

L'action inhibitrice de la calcitonine sur la résorption ostéoclastique et son action freinatrice sur le turn-over osseux, en font le médicament de choix de la maladie de Paget. Dans 70 à 80 % des cas, on observe, à la dose de 3×100 UI/semaine, une diminution significative dans les trois mois, des phosphatases alcalines

et de l'hydroxyprolinurie, reflet du turn-over osseux, ainsi qu'une nette amélioration des douleurs et de l'hypervascularisation (5). Certains auteurs ont même décrit, sous calcitoninothérapie, une amélioration perceptible des altérations radiographiques (40). Ces cures doivent être répétées à la réapparition des symptômes cliniques (douleur) ou biologiques (augmentation des phosphatases alcalines ou de l'hydroxyprolinurie). Aux effets secondaires précédemment décrits, il faut ajouter l'inconvénient d'une thérapeutique parentérale de longue haleine, et la reprise du processus pagétique à la fin du traitement après une durée variable proportionnelle à la durée du traitement (6).

Durant la thérapeutique par calcitonine, la chute initiale des valeurs des paramètres biologiques du turn-over osseux est parfois suivie d'une décroissance moins rapide et, dans de nombreux cas, ces valeurs ont tendance à se stabiliser à un niveau supérieur à la normale, en dépit de la poursuite de la thérapeutique (45). Cette évolution est appelée « phénomène plateau » et est indépendante du type de calcitonine utilisée (28). Quelquefois, les phosphatases alcalines regagnent des valeurs élevées alors que la calcitonine est poursuivie. Ce phénomène d'« échappement » survient alors que l'effet hypocalcémique est toujours présent. Aucune explication satisfaisante à ce processus n'a encore été apportée (25). De rares exemples de résistance clinique et biologique ont été décrits à la suite de l'apparition d'anticorps. Quoi qu'il en soit, les phénomènes d'échappement et de plateau ne peuvent, dans la plupart des cas, être corrélés à la présence d'anticorps (47), car de nombreux patients deviennent résistants à la calcitonine en l'absence d'anticorps décelables (46); de surcroît, le phénomène plateau est aussi fréquemment observé après utilisation de la calcitonine humaine (46) qui n'est pourtant pas allergisante (15). En cas de stagnation de l'effet thérapeutique par la calcitonine, après une bonne réponse initiale, il faut toujours envisager l'éventualité d'une pathologie associée telle qu'une ostéomalacie, un myélome multiple, ou encore une dégénérescence sarcomateuse. Ces associations empêchent la calcitonine d'être efficace.

Le seul diphosphonate actuellement commercialisé en Belgique est l'etidronate diso-

dique (Didronel®, Brocades Belga). Son efficacité sur la maladie de Paget a été bien démontrée à haute dose (10 à 20 mg/kg par jour). Malheureusement, à ces posologies, ce médicament interfère avec le processus de minéralisation osseuse et entraîne une ostéomalacie secondaire (29). Utilisé à la dose de 5 mg/kg/jour, l'effet du diphosphonate sur les paramètres biologiques et histologiques du renouvellement osseux, et sur la douleur, est assez proche de celui de la calcitonine (2). Son mode d'action est différent de celui de la calcitonine ; les diphosphonates agissent en inhibant la transformation des macrophages en ostéoclastes. Si cette thérapeutique présente peu d'effets secondaires généraux et l'avantage d'une action prolongée jusqu'à un an après interruption du traitement, il faut savoir que le taux de résorption intestinal individuel des diphosphonates est très variable. D'autre part, en raison de son action inhibitrice de la minéralisation osseuse, l'utilisation de l'édidronate disodique est formellement contre-indiquée en cas de fracture surajoutée ou d'intervention chirurgicale projetée à brève ou moyenne échéance. Enfin, un accroissement des douleurs a été décrit sous traitement par diphosphonates chez les patients présentant une résorption osseuse intensive ou une maladie de Paget particulièrement circonscrite. La raison semble en être une affinité excessive du produit pour les zones à haut niveau de remodelage osseux. Dans ces deux cas, la concentration locale élevée en diphosphonates, due au captage préférentiel de la substance par les îlots métaboliquement hyperactifs, se traduit par une réduction nette de la vitesse de minéralisation osseuse associée à un accroissement du tissu ostéoïde, c'est-à-dire une ostéomalacie locale surajoutée affaiblissant la résistance mécanique de l'os et s'accompagnant de fractures hyperalgiques (53). Le déficit de minéralisation osseuse empêcherait la consolidation des micro-fractures, courantes dans la maladie de Paget, entraînant l'apparition de fractures cliniquement appréciables.

Quelle que soit la substance utilisée, 20 à 30 % des patients pagétiques ne répondent ni biologiquement, ni cliniquement. Chez ces malades, un changement de thérapeutique tel que le passage de la calcitonine aux diphosphonates ou réciproquement, peut être couronné de

succès. Tirant argument de l'action inhibitrice sur la résorption osseuse de ces deux substances par des voies différentes, plusieurs auteurs se sont penchés sur l'intérêt d'un traitement combiné : une cure de quelques semaines de calcitonine, suivie par la prise de diphosphonates. Malgré l'un ou l'autre avis discordant (38), la plupart des séries étudiées montrent un effet favorable de cette alternance (8). La durée de chacun des traitements respectifs étant réduite, le risque d'apparition d'anticorps en est diminué d'autant ; d'autre part, l'administration de diphosphonates permettrait d'obtenir un effet thérapeutique même après l'arrêt du traitement et la calcitonine protégerait l'os contre l'effet néfaste que les diphosphonates peuvent avoir sur la minéralisation (29).

En résumé (fig. 2), la calcitonine reste le médicament de choix de la maladie de Paget. Elle peut être associée en cures séquentielles aux diphosphonates pour obtenir un résultat prolongé après l'interruption du traitement. Cette association est à déconseiller en cas de fracture, d'intervention chirurgicale ou de maladie de Paget très localisée ou à forme lytique prédominante. Les diphosphonates, sans dépasser 5 mg/kg/jour, sont préférés en cas de résistance

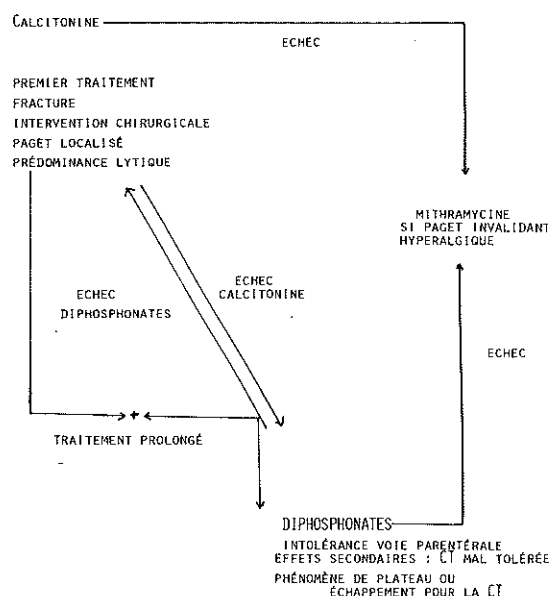


FIG. 2. Traitement de la maladie de Paget.

du patient à la calcitonine, en cas d'intolérance à l'administration parentérale, en présence d'effets secondaires gênants ou lors de l'apparition d'anticorps spécifiques contre la calcitonine. La mithramycine est à réserver à des circonstances tout à fait exceptionnelles telles qu'un Paget hyperalgique et invalidant, résistant à toute autre thérapeutique.

L'ostéoporose

L'ostéoporose est un trouble métabolique affectant la densité osseuse et se caractérisant par une valeur abaissée du volume trabéculaire osseux iliaque, c'est-à-dire du pourcentage d'un volume donné d'os spongieux, réellement occupé par du tissu osseux, calcifié ou ostéoïde, à l'exclusion des espaces médullaires ou vasculaires (12). La valeur du volume trabéculaire osseux varie selon l'âge et le sexe, chez les sujets normaux (35). La mesure du volume trabéculaire osseux iliaque, dans une population ostéoporotique recrutée sur la présence d'un tassement vertébral au moins, montre qu'il est le même dans les deux sexes, quel que soit l'âge. La valeur moyenne est de $11 \pm 3\%$ (12); il existe donc une quantité d'os trabéculaire en dessous de laquelle la résistance mécanique vertébrale est insuffisante : c'est le seuil fracturaire vertébral. La traduction clinique macroscopique de l'ostéoporose est la fragilisation de l'os et son incapacité à faire face aux sollicitations mécaniques courantes, conduisant inéluctablement à la fracture. Celle-ci se localise tout d'abord aux endroits de prédominance du tissu osseux spongieux (tassement vertébral), puis peut se localiser aux corticales atteintes plus tardivement par le processus de raréfaction (fracture du col fémoral ou de la diaphyse radiale).

L'ostéoporose peut être primaire ou secondaire. Dans la catégorie des ostéoporoses secondaires, rentrent les allègements de la trame osseuse iatrogène, rattachés à l'hypodynamisme, à des troubles endocriniens, inflammatoires ou tumoraux.

L'ostéoporose primitive, dite essentielle, présente un profil histomorphométrique hétérogène; chez 30 % des patients, on découvre la présence d'une augmentation des surfaces de résorption et d'apposition osseuse associée à une vitesse d'apposition osseuse normale. Il

existe un haut niveau de remodelage osseux : 20 % se définissent par des surfaces de remodelage normales, mais une vitesse d'apposition osseuse diminuée, une dépression ostéogénique est ainsi mise en évidence; 50 % ne présentent aucune altération des paramètres histodynamiques. Ce dernier groupe est considéré comme le reflet de la frange inférieure de l'ostéopénie physiologique (12, 34) (fig. 3).

SURFACES DE RÉSORPTION SURFACES D'APPOSITION	VITESSE D'APPOSITION OSTÉOBLASTIQUE	OSTÉOPOROSES
AUGMENTÉES	NORMALE	HAUT NIVEAU DE REMODELAGE 30 %
NORMALES	DIMINUÉE	DÉPRESSION OSTÉOBLASTIQUE 20 %
	NORMALE	FRANGE INFÉRIEURE DE L'OSTÉOPÉNIE PHYSIOLOGIQUE 50 %

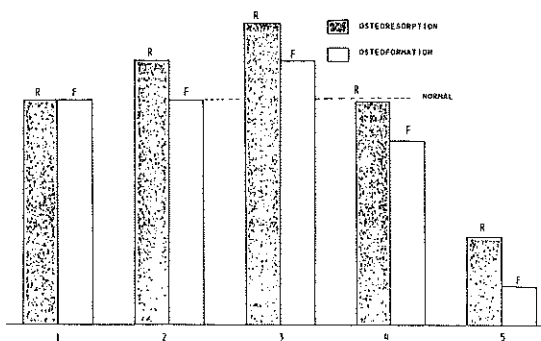


FIG. 3. Caractéristiques histomorphométriques des ostéoporoses (d'après 12). Quelles que soient les valeurs absolues de l'ostéoformation et de l'ostéorésorption, une perte de masse osseuse peut survenir avec un niveau de remodelage haut (3) normal (2) ou bas (5).

Pour la plupart des ostéoporoses secondaires, la thérapeutique étiologique reste la seule voie efficace. Toutefois, dans l'ostéoporose de l'hypodynamie, dans l'algodystrophie sympathique de Sudeck (16) ou dans la raréfaction osseuse due à l'absorption chronique de corticoïdes, l'intérêt d'une diminution de la résorption ostéoclastique par la calcitonine a été bien démontrée.

Dans l'ostéoporose primaire, de nombreux travaux ont également étudié le freinage de la composante de résorption du remodelage osseux.

Il est bien connu que de très petites doses, de l'ordre de 1 UI de calcitonine suffisent à réduire l'activité ostéoclastique et à provoquer des modifications du taux sérique de calcium (36). Si ces doses ne semblent pas suffisantes pour modifier les paramètres histodynamiques, elles ne présentent pas au moins le risque de voir s'installer une hyperparathyroïdie réactionnelle secondaire. C'est donc à présent vers des doses modérées, de l'ordre de 10 à 20 UI/jour que se tournent les recherches en matière de prévention et de thérapeutique de l'ostéoporose. Il est d'ailleurs tout à fait logique d'employer dans l'ostéoporose, où les écarts des paramètres de résorption par rapport à la normale ne sont guère aussi importants que dans la maladie de Paget, des doses de calcitonine beaucoup moins massives que dans cette affection, d'autant plus que les inconvénients et le coût du traitement en sont réduits d'autant.

Selon le profil histomorphométrique (fig. 4),

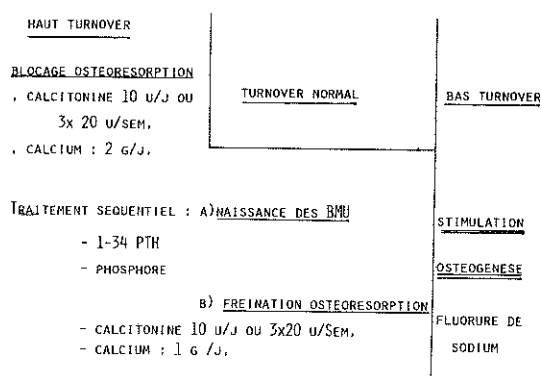


FIG. 4. Traitement de l'ostéoporose, en fonction des profils histomorphométriques.

on pourra proposer plusieurs schémas thérapeutiques (21, 23). Dans l'ostéoporose à haut niveau de remodelage, dans un premier temps, l'administration de calcium seul ou de calcium associé à la vitamine D, ou encore de petites doses de calcitonine, peuvent réduire l'hyper-résorption ; par la suite, la nécessité de privilégier l'ostéoformation, pourra justifier de coupler cette thérapeutique de freination à une stimulation de l'ostéogenèse (NaFl) ou de la naissance d'unités multicellulaires élémentaires (BMU).

Les BMU sont les unités fonctionnelles de remodelage osseux, au sein desquelles on peut observer successivement l'activité de résorption des ostéoclastes, puis celle d'ostéoformation des ostéoblastes qui comblent les lacunes creusées par les ostéoclastes (12). Dans les ostéoporoses à bas turn-over, la préférence devra être donnée à la stimulation de l'ostéogenèse, par exemple par le fluorure de sodium. Enfin, dans les ostéoporoses où aucune altération des paramètres histologiques n'apparaît, une thérapeutique séquentielle sera la plus efficace, alternant d'une part une stimulation de la naissance des BMU, soit directement par le fragment 1-34 de la parathormone, soit plus couramment par du phosphore, et d'autre part, une freination de l'action des ostéoclastes par de petites doses de calcitonine, soit quotidiennes, soit administrées à intervalles réguliers. De nouveau, la découverte de moyens modernes d'administration de calcitonine (spray nasal) éliminant les inconvénients de la voie parentérale et les effets secondaires, érigerait cette substance au rang de thérapeutique idéale et physiologique de lutte contre les troubles de la densité osseuse.

Les hypercalcémies malignes

L'hypercalcémie est une anomalie biologique qui, par les méthodes de dosage habituelles, est conventionnellement affirmée pour des taux supérieurs à 2,6 mmol/l, soit 104 mg/l. Les états d'hypercalcémie naissent d'un déséquilibre qui peut être lié à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- à une augmentation des entrées, par accroissement de la résorption osseuse et/ou par augmentation de l'absorption intestinale ;
- à une diminution de l'élimination urinaire par défaut de filtration glomérulaire ou hyper-réabsorption tubulaire (5). Le tableau III reprend les causes d'hypercalcémie suivant leur incidence.

Les hypercalcémies situées entre 105 et 120 mg/l sont souvent cliniquement latentes. Au-delà de cette limite, l'hypercalcémie peut se marquer par des dysfonctionnements digestifs, urinaires, neuromusculaires, cardiaques puis par le coma et le décès du patient. La plupart des auteurs s'accordent pour affirmer qu'à partir de 120 mg/l, soit 3 mmol/l, il y a urgence

TABLEAU III. Causes d'hypercalcémies, selon leur fréquence (d'après 15).

Fréquentes :

- Cancer avec métastases osseuses
- Myélome
- Hyperparathyroïdie primitive
- Intoxication par la vitamine D
- Traitement par diurétiques thiazidiques

Moins fréquentes :

- Immobilisation
de malades pagétiques
de paraplégiques
d'insuffisants rénaux chroniques
- Syndrome paranéoplasique
- Hyperparathyroïdie tertiaire
de la maladie coéliquaie
des transplantés rénaux
- Hyperthyroïdie
- Sarcoïdose

Rares :

- Syndromes lymphoprolifératifs
- Intoxication à la vitamine A
- Déséquilibre cortico-surrénalien
phéochromocytome
maladie d'Addison
- Insuffisance rénale aiguë
- Syndrome des buveurs de lait

du traitement. Dans ce cas, le but n'est pas de ramener le taux de calcium sérique à la normale, ce que seule une action étiologique pourra éventuellement obtenir, mais de l'abaisser suffisamment pour permettre au malade d'affronter sans risque une intervention chirurgicale ou une exploration diagnostique invasive, telle qu'une angiographie. La calcitonine peut alors s'utiliser à raison de 4 à 6 UI/kg, en injections intraveineuses dans une solution isotonique saline de réhydratation. Un résultat satisfaisant est régulièrement obtenu en 4 à 6 h. En cas d'insuccès, la même thérapeutique peut être répétée en association avec des corticoïdes à hautes doses, jusqu'à 30 mg de prednisolone. Ceux-ci empêchent la résorption intestinale du calcium (7); les autres thérapeutiques de l'hypercalcémie nécessitent une grande prudence. Les solutions hyperphosphorées entraînent des précipitations de dépôts phosphocalciques dans les tissus mous et le système cardio-vasculaire et exposent le patient à une insuffisance rénale

aiguë (45), par néphrocalcinose. La mithramycine est évidemment à proscrire chez les patients présentant une fonction rénale déficiente, en raison de son rôle cytotoxique rénal bien connu. Il faut savoir que, dans ces hypercalcémies supérieures à 3 mmol/l, une insuffisance rénale surajoutée est présente dans 50 % des cas (14). De même, une hypokaliémie est rencontrée dans le même pourcentage des hypercalcémies d'origine tumorale (1). Un usage inapproprié de diurétiques sans supplément potassique ou une thérapeutique par mithramycine qui, si elle abaisse la calcémie dans les 12 h, fait chuter le potassium dès l'heure qui suit son administration, peuvent potentialiser les effets cardiaques toxiques (c'est-à-dire le risque d'une fibrillation ventriculaire) de l'association hypercalcémie-hypokaliémie (17).

En conclusion, dans l'hypercalcémie maligne, en plus d'une réhydratation prudente, une calcitoninothérapie, associée ou non à l'administration de corticoïdes, accompagnée d'une rééquilibration en potassium en cas d'hypokaliémie associée est, en raison de sa rapidité d'action et de son absence de néphrotoxicité, la thérapeutique d'urgence à appliquer. Elle permet de sortir le malade de la zone critique et d'envisager, si possible, une thérapeutique étiologique qui seule pourra ramener, de façon durable, le taux de calcium sérique dans les limites de la normale.

CONCLUSION

La calcitonine est donc une thérapeutique éprouvée dans les pathologies où intervient une hyperrésorption ostéoclastique. À côté de ses indications classiques, comme la maladie de Paget, les déminéralisations secondaires ou les hypercalcémies malignes d'origine tumorale, son administration à posologies réduites et séquentielles apparaît comme une des clés du problème de l'ostéoporose idiopathique.

La combinaison de son action directe et rapide avec celle plus prolongée de substances utilisant d'autres moyens d'inhiber la résorption ostéoclastique, l'administration de dosages mieux adaptés à chaque type de pathologie, l'exploitation de son pouvoir analgésique et la commercialisation de formes, qui en évitent les inconvénients de l'administration parentérale,

permettront un traitement prophylactique ou curatif au long cours, sont parmi les propositions les plus séduisantes des investigations clinique et thérapeutique du métabolisme phosphocalcique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALDINGER, K. A., SAMAN, N. A. — Hypokaliemia with hypercalcemia. *Ann. intern. Med.*, 1977, **87**, 571-573.
2. ALEXANDRE, C., MEUNIER, P. J., EDOUARD, C., KHAIRI, R. A., JOHNSTON, C. C. — Effects of EHDP (5 mg/kg/day dose) on quantitative bone histology in Paget's disease of bone. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, **4-5**, 309-316.
3. ARDAILLON, R., VUAGNAT, P., MILHAUD, G., RICHET, G. — Effets de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale des phosphates, du calcium et des ions H⁺ chez l'homme. *Néphron*, 1975, **4**, 298-314.
4. AVIOLI, L. V. — What's new in endocrinology calcitonin, in Ed. INGBAR, S. H., *The year in endocrinology*. Plenum Press, New York, 1976, 233-248.
5. AVRAMIDES, A. — Salmon and porcine treatment of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, **127**, 78-85.
6. AVRAMIDES, A., FLORES, A., DE ROSE, J., WALLACH, S. — Paget's disease of the bone : observation after cessation of long term synthetic salmon calcitonin treatment. *J. clin. Endocr.*, 1975, **42**, 459-463.
7. BINSTOCK, M. L., MUNDY, G. R. — Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. intern. Med.*, 1980, **93**, 269-272.
8. BIJVOET, O. L., HASKING, D. J., VAN AKEN, J., WILL, E. J. — The treatment of Paget's disease. Combination of calcitonin and diphosphonates, in *Bone disease and calcitonin*, Ed. KANIS, J. A. Armour Pharmac. Co. Ltd, Eastbourne, 1976, 25-29.
9. BIJVOET, O. L., SLUYSVEER, J. D., DE VRIES, H., KOPPER, A. — Natriuretic effect of calcitonin in man. *New Engl. J. Med.*, 1971, **284**, 681-688.
10. CARNEY, S., THOMPSON, L. — Acute effect of calcitonin on rat renal electrolyte transport. *Ann. J. Phys.*, 1981, **240**, F12-F16.
11. COPP, D. H., DAVIDSON, A. G., CHENEY, B. A. — Evidence for a new parathyroid hormone with lowers blood calcium. *Proc. Can. Fed. Biol. Soc.*, 1961, **4**, 17.
12. COURPRON, P., MEUNIER, P. J., LEPINE, P., LIPS, P., ARLOT, M., EDOUARD, C., BOYCE, A. — Histomorphométrie du vieillissement osseux et de l'ostéoporose, in *Appareil locomoteur normal et pathologique, dans la deuxième moitié de la vie*. Geigy, Basel, 1983, 11-19.
13. DAYER, J. M., VASSALI, J. D., BOBBIT, J. L., HULL, R. N., REICH, E. — Calcitonin stimulates plasminogen activator in porcine renal tubular cells. *J. Cell. Biol.*, 1981, **91**, 195-200.
14. DE FRONZO, R. A., COOKE, C. R., WRIGHT, J. R., HUMPHREY, R. L. — Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine*, 1978, **57**, 151-166.
15. DIETRICH, F. M., FISCHER, J. A., BIJVOET, O. L. — Formation of antibodies to synthetic human calcitonin during treatment of Paget's disease. *Acta Endocr.*, 1979, **92**, 468-476.
16. EISINGER, J. B., ACOUAVIVA, P., D'OMEZON, Y., RECORDIER, A. M. — Traitement des algodystrophies par la calcitonine : résultats préliminaires. *Marseille méd.*, 1976, **110**, 373-376.
17. FILLASTRI, J. P., HUMBERT, G., LEROY, J., MAITROT, J., DESMAYES, P., CANONNE, M. A. — Furosemide, mithramycine and salmon calcitonin in hypercalcemia. *Europ. J. intern. Care Med.*, 1975, **1**, 185-188.
18. FLEISCH, H., FELIX, R. — Diphosphonates. *Calcif. Tiss. Int.*, 1979, **27**, 91-94.
19. FORSTER, G. V., DOYLE, F. M., BORDIER, P., MASTRAT, H. — Effects of calcitonin on bone. *Lancet*, 1966, **II**, 1428-1431.
20. FREED, W. J., PERLOW, M. J., WYARR, R. J. — Calcitonin : inhibitory effect on lating in rats. *Science*, 1979, **206**, 850.
21. FROST, H. M. — Treatment of osteoporosis by manipulations of coherent bones cells. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1979, **143**, 227-244.
22. GENNARI, C. — Clinical aspects of calcitonin in pain. *Triangle*, 1983, **22**, 157-163.
23. GLOWACKI, J., DEFTOS, L. J. — The effects of calcitonin on bone formation, in *Calcitonin in man*. Masson, Milano, 1983, 133-140.
24. GUTTMAN, S. — Chemistry and structure activity relationships of natural and synthetic calcitonins, in A. PECILE, Ed, *Calcitonin 1980*. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton. International Congress series 540, 1981, 11-24.
25. HAMDY, R. C. — Lines of medical treatment, in *Paget's disease of bone*. Praeger Publishers ; Armour Pharm. Co Ltd, Eastbourne, 1981, 121-167.
26. HESCH, R. D., HUEFNER, M., HASENYAGER, M., MULHER, A., CREUTZFELD, W. — Inhibition of gastric secretion by calcitonin. *Acta endocr. scand.*, 1971, **155**, 216.
27. HEYEN, G., FRANCHIMONT, P., KANIS, J. A., DAUBRESSE, J. C., GASPARD, S. — Human calcitonin. Some physiopathological aspects, in A. PECILE, Ed, *Calcitonin 1980*. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, International Congress series 540, 1981, 208-216.
28. KANIS, J. A., HORN, D., SCOTT, R., STRONG, J. A. — Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon calcitonin. *Brit. med. J.*, 1974, **III**, 727-731.
29. KHAIRI, M. R., JOHNSTON, C. C. — Treatment of Paget's disease of bone with sodium etidronate. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, **127**, 94-105.
30. KRANE, S. M., HARRIS, E. D., SINGER, F. R., POTTS, J. J. JR. — Acute effects of calcitonin on bone formation in man. *Metabolism*, 1973, **22**, 51-58.
31. LUCHT, Y. — Effects of calcitonin on osteoclasts in vivo. An ultrastructural and histochemical study. *Z. Zellforsch.*, 1973, **145**, 75-87.
32. MC INTYRE, I. — The physiological action of calcitonin. *Triangle*, 1983, **22**, 69-74.
33. MARX, S. J., WOODWARD, C. J., AURBACH, G. D. — Calcitonin receptors of kidney and bone. *Science*, 1972, **178**, 999-1001.

34. MEUNIER, P. J. — Mécanismes histologiques des ostéoporoses ; déductions thérapeutiques. *Rev. franç. Endocr. clin.*, 1982, **23**, 454-463.
35. MEUNIER, P. J., COURPRON, P., EDOUARD, C., BERNARD, J., BRINGUIER, J. P., VIGNON, G. — Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data. *Clin. Endocr. Metab.*, 1973, **2**, 239-256.
36. MILHAUD, G., TALBOT, J. N., COUTRIS, G. — Calcitonin treatment of post-menopausal osteoporosis. Evaluation of efficacy by principal component. *Biomedicine*, 1975, **23**, 223-232.
37. MORLEY, E. J., LEVINE, A. S., SILVIS, S. E. — Intraventricular calcitonin inhibits gastric acid secretion. *Science*, 1981, **214**, 671.
38. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. N. — Calcitonin in the treatment of Paget's disease. *Triangle*, 1983, **22**, 103-128.
39. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. N., KRANE, S. — Paget's disease of bone, clinical and metabolic observations. *Medicine*, 1964, **43**, 233-266.
40. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. N., ROMBOUTS-LINDERMANS, C., HUAUX, J., MALGHEM, J., MALDAGUE, B. — Roentgenologic evaluation of the efficacy of calcitonin in Paget's disease of bone. *Molec. Endocr.*, 1977, 213-233.
41. NIELSEN, S. P., BUCHANAN-LEE, B., MATTHEWS, E. W., MOSELY, J. M., WILLIAMS, C. C. — Acute effects of synthetic porcine calcitonin in the renal excretion of magnesium, enzyme phosphate, sodium and potassium. *J. Endocr.*, 1971, **51**, 455-464.
42. PECILE, A. — Calcitonin and pain relief. *Triangle*, 1983, **22**, 147-155.
43. PECILE, A., FERRI, S., BRAGA, P. C. — Effect of intracerebroventricular calcitonin in the conscious rabbit. *Experientia*, 1975, **31**, 332-333.
44. PECILE, A., OLGATI, V. R., SIBILIA, V. — Attività analgesica di calcitonine di diversa origine, in *Calcitonin in man*. Masson, Milano, 1983, 205-211.
45. SHACKNEY, S., MASSON, J. — Precipitous fall in serum calcium, hypotension and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia. *Ann. intern. Med.*, 1967, **66**, 906-916.
46. SHAI, F., BAKER, R., WALLACH, S. — The clinic and metabolic effects of porcine calcitonin on Paget's disease of the bone. *J. clin. Invest.*, 1971, **50**, 1927-1940.
47. SINGER, F. R., AHRNE-GOLLIER, I. — Salmon calcitonin therapy : antibodies and clinical resistance in patients with Paget's disease of bone. *Molec. Endocr.*, 1971, 207-213.
48. SINGER, F. R., BLOCK, K. L. — Antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *Clin. Res.*, 1972, **20**, 220.
49. STEVENSON, J. C., EVANS, I., COLLSTON, K. W., GWEED, H. M., MASHITE, K. — Serum prolactin after subcutaneous human calcitonin. *Lancet*, 1977, II, 711-712.
50. STEVENSON, J. C., HILLGARD, C. J., MC INTYRE, I., COOPER, H., WITHEHEAD, M. I. — A physiological role for calcitonin. Protection of the maternal skeleton. *Lancet*, 1979, II, 769-770.
51. TOVERUD, S. V., COOPER, S. W., MUNSON, P. L. — Calcium metabolism during lactation : elevated blood levels of calcitonin. *Endocrinology*, 1978, **103**, 472-479.
52. VALENTIN-OPRAN, A., MEUNIER, P. J. — Examens utiles et inutiles à demander devant une hypercalcémie. *Gaz. méd. Fr.*, 1963, **90**, 1897-1902.
54. WALLACH, S. T. — Treatment of Paget's disease. *Advanc. intern. Med.*, 1982, **27**, 1-43.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. Reginster, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation fonctionnelle, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.