

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CALCIMAR®

Calcitonine synthétique de saumon

Solution, 200 UI / mL

Injection intramusculaire ou sous-cutanée

Régulateur du calcium

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis R.-Renaud
Laval, Québec
H7V 0A3

Date de révision :
3 juin 2020

N° de contrôle de la présentation : 230132

NOM DU MÉDICAMENT

CALCIMAR[®]
(Calcitonine de saumon)

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE OU THÉRAPEUTIQUE

Calcitonine synthétique de saumon

ACTIONS

CALCIMAR participe à la régulation de l'homéostasie du calcium en agissant principalement sur les os, et dans la maladie osseuse de Paget, vraisemblablement par un blocage initial de la résorption osseuse accélérée. La vitesse du cycle osseux semble décroître.

CALCIMAR participe à la régulation de l'excrétion urinaire du phosphate et du calcium. L'administration de CALCIMAR entraîne la diminution du volume et de l'acidité du suc gastrique, ainsi que la diminution du volume, de même que la teneur en trypsine et en amylase du suc pancréatique.

(Pour plus de détails, consulter la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE.)

INDICATIONS

1. Maladie osseuse de Paget :

Traitement de la maladie de Paget symptomatique uniquement chez les patients qui n'ont pas répondu aux autres traitements ou à qui les autres traitements ne convenaient pas.

2. Hypercalcémie :

Traitement précoce des urgences hypercalcémiques, en association avec d'autres agents appropriés, lorsqu'il est nécessaire d'obtenir une diminution rapide du calcium sérique, jusqu'à ce qu'un traitement plus spécifique de la maladie sous-jacente puisse être entamé. Elle peut aussi être ajoutée aux régimes thérapeutiques existants contre l'hypercalcémie, comme les fluides veineux et la furosémide, phosphate buccal ou corticostéroïdes, ou autres agents. La calcitonine peut être administrée aux patients atteints d'azotémie et à ceux dont la réserve cardiaque est restreinte et pour qui les fluides intraveineux sont contre-indiqués.

Considérant les données d'un risque accru de tumeurs malignes avec l'utilisation de calcitonine à long terme, la durée du traitement doit être limitée autant que possible et le traitement doit utiliser la dose efficace la plus faible.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à CALCIMAR ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament ou à des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter les sections sur les FORMES PHARMACEUTIQUES et INFORMATION PHARMACEUTIQUE, Composition de la monographie de produit.

MISE EN GARDE

Risque de cancer : les analyses d'essais contrôlés à répartition aléatoire réalisés auprès de patients atteints d'arthrite et d'ostéoporose ont montré que la calcitonine était associée à une augmentation statistiquement significative (comprise entre 0,7 % [voie orale] et 2,4 % [voie intra-nasale]) du risque absolu de nouvelles tumeurs malignes chez les patients traités par une thérapie à base de calcitonine comparativement aux patients traités par un placebo. Les patients ayant pris part à ces essais ont reçu des préparations orales et intra-nasales à long terme, mais il est probable qu'un risque accru soit également associé à la calcitonine administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, surtout dans le cadre d'un traitement à long terme, car l'exposition systémique à la calcitonine chez ce type de patients est censée être plus importante qu'avec les autres préparations.

Grossesse : Des études sur la reproduction, entreprises sur deux espèces (rates et lapines) ont révélé une diminution du poids foetal à la naissance. L'absence de données sur les êtres humains ne permet pas d'exclure les effets adverses possibles sur le fœtus. Avant d'administrer ce médicament aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir, il est judicieux de s'assurer que les avantages pour la patiente l'emportent sur les risques possibles courus par le fœtus.

Allaitement : Il est prouvé que CALCIMAR inhibe la lactation chez les animaux et, par conséquent, il est à proscrire chez les femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité de CALCIMAR n'a pas été établie chez les enfants.

PRÉCAUTIONS

Pouvoir allergène latent de CALCIMAR

Avant d'entamer le traitement de patients dont on soupçonne l'hypersensibilité à la calcitonine, un test cutané devra être envisagé. La méthode suggérée est la suivante:

Préparer une dilution de 10 U.I. par mL en prélevant 1/20 mL (0,05 mL) avec une seringue à tuberculine et en la remplissant jusqu'à 1,0 mL avec du Dextrose Injectable à 5% U.S.P. (ou du Soluté Injectable, U.S.P.). Mélangez bien, jetez 0,9 mL de la mixture et injectez 0,1 mL par voie intradermique (1 U.I. env.) sur la face intérieure de l'avant-bras. Observez le point d'injection 15 minutes après l'administration. L'apparition d'un érythème plus que léger ou d'une papule est l'indice d'une réaction positive.

Vu que la calcitonine est de nature protéique, on ne doit pas perdre de vue la possibilité d'une réaction allergique systémique. On a signalé que l'administration de calcitonine de saumon entraîne parfois des réactions graves de type allergique (comme le bronchospasme, le gonflement de la langue ou de la gorge, et le choc anaphylactique), et dans un cas, un décès par anaphylaxie. Les dispositions habituelles pour le traitement d'urgence seront prises au cas où une réaction de cet ordre se déclencherait.

On doit établir s'il s'agit de réactions allergiques ou de rougeurs généralisées et d'hypotension.

Possibilité de tétanie hypocalcémique :

L'administration de calcitonine pourrait entraîner une tétanie hypocalcémique (ex. crampes musculaires, spasmes musculaires). Toutes les précautions d'usage pour l'administration parentérale de calcium devront être prises au cours des premières administrations de calcitonine.

Chez les patients atteints de la maladie de Paget active, une diminution du calcium sérique a été observée après l'injection de jusqu'à 100 unités de calcitonine sous-cutanée, qui peut être asymptomatique, était évidente à la fin de la première heure et maximale de 4 à 6 heures.

L'élaboration d'anticorps :

L'administration de calcitonine conduit à l'élaboration d'anticorps. Cette manifestation est minime lorsque l'hormone est injectée en l'absence d'un adjuvant ou lorsqu'elle n'est pas associée à une plus grosse protéine. Les solutions de gélatine et de tampon acétate ont prouvé qu'elles n'avaient que peu ou pas d'action adjuvante, comparées à l'adjuvant de Freund.

Les anticorps élaborés à la suite de l'administration répétée de calcitonine et d'un adjuvant de Freund peuvent être mesurés dans la circulation par titrages radio-immunologiques. Aucune réaction allergique systémique, ni aucun effet anaphylactique n'ont été signalés dans les études entreprises avec la calcitonine sur des animaux, bien que l'élaboration d'anticorps circulants ait été un fait connu.

Tests de laboratoire :

Il est recommandé de procéder à des examens périodiques de la calcémie et des sédiments urinaires des patients en traitement chronique.

Des cylindres granuleux grossiers et des cylindres contenant des cellules épithéliales des tubules rénaux ont été signalés chez des jeunes adultes volontaires, au repos, alités, à qui avait été

administrée de la calcitonine de saumon pour en étudier l'effet sur l'ostéoporose d'immobilisation. Aucune autre preuve d'anomalie rénale n'a été constatée et les sédiments urinaires redevinrent normaux après la suppression de la calcitonine.

Instructions pour le patient

Des instructions minutieuses quant au mode d'injection et à la stérilité doivent être données au patient et à toute personne susceptible de procéder à l'administration de CALCIMAR.

INTERACTIONS

L'utilisation concomitante de lithium et du CALCIMAR peut conduire à une réduction des concentrations plasmatiques de lithium. L'ajustement de la dose du lithium peut s'avérer nécessaire; la surveillance de la concentration plasmatique du lithium est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles du système nerveux central et périphérique :

Paresthésie (picotements dans les mains), étourdissements, convulsions, déficience visuelle et auditive, maux de tête, tremblements, acouphènes.

Troubles endocriniens :

Chez les sujets atteints de la maladie osseuse de Paget, aucune hyperparathyroïdie secondaire résultant d'une hypocalcémie éphémère n'a été constatée après l'administration de calcitonine.

Troubles oculaires :

Douleur aux yeux.

Troubles gastro-intestinaux :

Des nausées, avec ou sans vomissements, ont été constatées chez environ 10 % des patients traités avec CALCIMAR. Ces troubles sont surtout manifestes au début du traitement et tendent à décroître ou à disparaître à la longue. Douleurs abdominales, diarrhée.

Troubles généraux et au site d'administration :

Une inflammation locale au point d'injection a été signalée chez environ 10 % des patients. Sensation de fièvre.

Troubles du système immunitaire :

Les preuves de réactions allergiques systémiques ont été minimales. On a signalé que l'administration de calcitonine de saumon entraîne parfois des réactions graves du type allergique (comme le broncho-spasme, le gonflement de la langue ou de la gorge, et le choc anaphylactique), et dans un cas, un décès par anaphylaxie (voir PRÉCAUTIONS, Pouvoir allergène latent de CALCIMAR). Des éruptions cutanées et un prurit des lobes de l'oreille ont également été signalés.

Les paramètres usuels de laboratoire des fonctions hépatique et rénale, et ceux de l'état hématologique se sont maintenus dans des limites normales. Chez la moitié environ des patients examinés au bout de six mois de traitement, ou plus, on a relevé des indications de la présence d'anticorps circulants à la calcitonine. Chez la plupart des patients, le niveau des anticorps n'était pas suffisamment élevé pour entraver l'effet de la calcitonine exogène. Chez quelques rares patients, la résistance à la calcitonine a été attribuée aux niveaux élevés d'anticorps.

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Diminution de l'appétit, anorexie et goût métallique et/ou salé.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes) :

Des tumeurs malignes ont été observées avec l'utilisation à long terme. Leur fréquence était courante (entre 0,7 % pour la préparation orale et 2,4 % pour la préparation nasale).

Troubles urinaires :

Nocturie, polyurie.

Troubles vasculaires :

Une rubéfaction du visage, des oreilles, des mains et des pieds a été constatée chez 2-5 % environ des patients. Hypertension.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : les actions pharmacologiques de CALCIMAR suggèrent que la tétanie hypocalcémique pourrait survenir en cas de surdosage. Par conséquent, des dispositions pour l'administration parentérale de calcium doivent être disponibles pour le traitement du surdosage (voir PRÉCAUTIONS).

Des effets indésirables dose-dépendants tels que nausées, vomissements, bouffées vasomotrices et étourdissements peuvent survenir lorsque la calcitonine est administrée par voie parentérale (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Traitement : il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage suspecté, interrompre temporairement le traitement, maintenir le patient sous observation et mettre en œuvre un traitement de soutien comme indiqué.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérant les données d'un risque accru de tumeurs malignes avec l'utilisation de calcitonine à long terme, la durée du traitement doit être limitée autant que possible et le traitement doit utiliser la dose efficace la plus faible.

Adultes:

1. Maladie osseuse de Paget:

La posologie recommandée est de 100 U.I. par jour, administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire; toutefois, pour de nombreux patients, une dose minimale de 50 U.I. trois fois par semaine suffit pour maintenir l'amélioration biochimique et clinique.

La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient. Le traitement doit être arrêté une fois que le patient a répondu et que les symptômes ont disparu. La durée du traitement ne doit normalement pas dépasser 3 mois en raison des données d'un risque accru de tumeurs malignes avec l'utilisation de calcitonine à long terme. Dans des circonstances exceptionnelles, par exemple chez les patients à risque de subir une fracture pathologique, la durée du traitement peut être prolongée jusqu'au maximum recommandé, soit 6 mois.

L'effet du médicament doit être surveillé par la mesure périodique des marqueurs du remodelage osseux comme la phosphatase alcaline sérique et l'hydroxyproline urinaire ou la désoxypyridinoline urinaire sur 24 heures ainsi que par l'évaluation des symptômes. Une baisse et une tendance à la normalisation des anomalies biochimiques, si elle va se produire, est généralement observée, dès les premiers mois. La douleur osseuse peut également s'atténuer durant cette période.

Pour tout patient présentant, à l'origine, une réponse satisfaisante mais chez qui une rechute est plus tard observée, soit cliniquement, soit biochimiquement, la possibilité de formation d'anticorps doit être explorée afin de détecter des titres qui compromettent l'action de la calcitonine.

Chez les patients qui rechutent, soit en raison de la présence d'anticorps ou pour des raisons inexplicables, l'augmentation de la dose au-delà de 100 U.I. par jour ne semble généralement pas améliorer la réponse.

Après une nuit à jeun, on prélèvera un échantillon de sang du patient pour déterminer le calcium sérique et on lui injectera, par voie intramusculaire, 100 U.I. de CALCIMAR. On lui permettra ensuite de prendre son petit-déjeuner habituel. Trois heures, puis 6 heures après l'injection, on prélèvera des échantillons supplémentaires, puis on comparera les valeurs du calcium sérique. Un abaissement de 0,12 mmol/L (0,5 mg/dL) ou plus par rapport au taux à jeun, au bout de 3 heures et au bout de 6 heures est en général ce que l'on constate chez un patient qui réagit. Des réductions de 0,07 mmol/L (0,3 mg/dL) ou moins sont considérées comme une réponse inadéquate chez un patient atteint de la maladie osseuse de Paget au stade actif. Si l'action hypocalcémique de la calcitonine est perdue, la poursuite du traitement avec CALCIMAR sera sans effet.

2. Hypercalcémie:

La dose d'attaque de calcitonine recommandée contre l'hypercalcémie est de 4 U.I. / kg de poids corporel toutes les 12 heures, par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Si la réponse à cette dose n'est pas satisfaisante au bout de un à deux jours, elle sera portée à 8 U.I. / kg toutes les 12 heures. Au bout de deux jours supplémentaires, si la réponse n'est toujours pas satisfaisante, la dose pourra être portée jusqu'à un maximum de 8 U.I. / kg toutes les 6 heures.

Si le volume de CALCIMAR à injecter est supérieur à 2 mL, l'injection intramusculaire est préférable et elle se pratiquera sur plusieurs sites.

Dans des essais cliniques, CALCIMAR a prouvé qu'il abaissait le calcium sérique des patients atteints d'un carcinome (avec ou sans métastases prouvées), de myélomes multiples ou d'hyperparathyroïdie (moindre réponse). Les patients pour lesquels les valeurs du calcium sérique sont plus élevées ont tendance à faire preuve d'un abaissement plus considérable pendant le traitement au CALCIMAR. L'abaissement du calcium se manifeste deux heures environ après la première injection et se prolonge pendant 6 à 8 heures. Administré toutes les 12 heures, CALCIMAR maintient l'abaissement du calcium pendant 5 à 8 jours environ, le laps de temps constaté pour la plupart des patients pendant les études cliniques. La réduction moyenne du calcium sérique 8 heures après l'injection atteignait environ 9 pour cent pendant cette période.

L'emploi de CALCIMAR pour le traitement de l'hypercalcémie doit être restreint aux patients hospitalisés qui feront l'objet d'une étroite surveillance.

FORMES PHARMACEUTIQUES

CALCIMAR est disponible en solution stérile, à raison de 200 unités internationales par mL, de 400 unités internationales par fiole, avec du phénol Ph. Eur. à 0,5 % en tant qu'agent de conservation. Chlorure de sodium, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium y ont été ajoutés pour régler la tonicité.

(NOTE: 1 unité internationale équivaut à 1 unité CRM)

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Nom générique: Calcitonine (de saumon)

Nom chimique:

L-cysteinyl-L-séryl-L-asparaginyll-leucyl-L-séryl-L-thréonyl-L-cystienyl-L-valyl-L-leucylglycyl-L-lysyl-L-leucyl-L-séryl-L-glutaminyll-glutamyl-L-leucyl-L-histidyl-L-lysyl-L-leucyl-L-glutaminyll-thréonyl-L-tyrosyl-L-prolyl-L-arginyl-L-thréonyl-L-asparaginyll-thréonyl-glycyl-L-séryl-glycyl-L-thréonyl-L-prolinamide. [pont disulfure: cysteinyl 1- cysteinyl 7]

Formule structurale - Calcitonine

H-Cys-Ser-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys

-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH₂

En utilisant le code à une lettre pour les acides aminés, la formule structurale abrégée est :

H-CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP-NH₂

Formule moléculaire: C₁₄₅ H₂₄₀ N₄₄ O₄₈ S₂

Poids moléculaire: Le poids moléculaire de la calcitonine (saumon) est 3431,9 et la masse monoisotopique de la calcitonine (saumon) est 3429,7.

Description

L'ingrédient actif de CALCIMAR est une calcitonine synthétique contenant 32 acides aminés, dans une séquence linéaire identique à celle de la calcitonine de saumon. C'est une poudre blanche ou légèrement jaunâtre. Elle se présente sous forme lyophilisée, stérile, et son activité calcitonique est indiquée en unités internationales.

Équivalence entre C.R.M. et U.I.

Pour la calcitonine de saumon, la définition de l'unité internationale est l'activité contenue dans 0,02525 mg de la préparation - étalon international de calcitonine de saumon pour titrage biologique¹.

D'un commun accord, l'unité internationale est identique à l'unité pré-existante du Conseil de Recherches Médicales (CRM).

¹ tiré de: 26th Report; Expert Committee on Biological Standardization, World Health Organization. Décembre 1974.

Composition

	<u>Par mL</u>
calcitonine de saumon	200 UI*
phénol Ph. Eur.	5,0 mg
acétate de sodium Ph. Eur.	2,0 mg
chlorure de sodium Ph. Eur.	5,0 mg
acide acétique glacial Ph. Eur.	2,0 mg
eau pour injection Ph. Eur.	jusqu'à 1mL

*environ 40 à 50 microgrammes

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Réfrigérer entre 2 et 8 °C.

Le produit demeure stable pendant deux semaines à température ambiante (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION

CALCIMAR est offert en solution stérile contenant 200 UI par mL, à raison de 400 UI par flacon multidose de 2 mL, pour injection intramusculaire ou sous-cutanée.

(Note : 1 UI (unité internationale) correspond à une unité CRM).

PHARMACOLOGIE

Résumé des points primordiaux des études expérimentales:

Vous trouverez ci-dessous le résumé des aspects les plus marquants de la pharmacologie animale de la calcitonine.

La calcitonine consiste en un groupe d'hormones polypeptidiques secrétées par la glande thyroïde chez les mammifères, et par la glande ultimo-branchiale chez les oiseaux et les poissons.

Leur importance physiologique est considérable pour ce qui est de la régulation du métabolisme du calcium chez certaines espèces animales et peut également jouer un rôle dans certains systèmes extra-squelettiques (Fonctions digestives et fonction rénale, par exemple)

Étant donné sa nature chimique (un peptide de 32 acides aminés), la calcitonine est habituellement administrée par voie parentérale pour obtenir une absorption maximum. De petits pourcentages de la dose sont apparemment absorbés après administration par voies buccale, orale, topique (épiderme) ou par inhalation, mais aucun usage pratique de ces voies non parentérales n'a été fait jusqu'ici.

La calcitonine, et particulièrement la forme saumon, est extrêmement active. Une dose infime de l'ordre de 1 nanogramme, administrée par voie sous-cutanée à de jeunes rats, abaisse le calcium sérique de 0,25-0,49 mmol/L (1-2 mg/dL). La normalisation de l'activité est basée sur des titrages biologiques sur des rats, comparés aux normes préparées par le Conseil de la Recherche Médicale (CRM), Mill Hill, Londres. Récemment, il a été procédé à la préparation de l'étalon officiel, (préparation-étalon international de la calcitonine de saumon pour titrage biologique) une unité internationale (U.I.) = 1 unité CRM.

Après l'administration parentérale, la calcitonine est rapidement absorbée dans le sang. Dans la circulation, sa demi-vie, comme celle des autres hormones peptidiques, se mesure en minutes plutôt qu'en heures. La calcitonine de saumon cependant fait preuve d'une demi-vie relativement plus longue que la calcitonine porcine ou humaine. Immédiatement après sa pénétration dans la circulation, la calcitonine existe sous forme libre. Ultérieurement, elle est largement liée aux protéines, ce qui ne semble entraver ni son activité biologique ni son activité immunologique. La durée d'action de la calcitonine administrée par voie sous-cutanée en intramusculaire, se trouve quelque peu prolongée par l'emploi d'un véhicule gélatineux.

L'action primaire de la calcitonine s'exerce sur les os et, ce sont les ostéoclastes qui sont le plus uniformément affectés. L'influence de la calcitonine ralentit leur fonction, altère leur morphologie et diminue le nombre de leurs cellules. L'ostéolyse ostéocytaire semble être elle aussi déprimée par cette hormone. Ces effets aboutissent à un effet bien connu de la calcitonine: l'inhibition de la résorption osseuse. La calcitonine peut aussi stimuler la formation osseuse ostéoblastique mais comme des diminutions de la fonction ostéoblastique ont été également signalées.

Vu que la calcitonine peut inhiber la résorption osseuse, il en résulte une diminution de l'apport de calcium des os au sang et un abaissement du taux de calcium sanguin. L'effet hypocalcémique de la calcitonine est le plus marqué lorsque le cycle osseux est rapide. Par conséquent, les chutes de calcium sérique chez les jeunes animaux sont plus prononcées que chez les animaux adultes.

L'abaissement du calcium sérique imputable à la calcitonine peut, dans certains cas, atteindre 0,75 à 1,00 mmol/L (3 à 4 mg/dL), ce qui peut provoquer une tétanie hypocalcémique (voir PRÉCAUTIONS, Possibilité de tétanie hypocalcémique).

Le traitement chronique d'animaux à la calcitonine n'a pas permis de constater un accroissement généralisé de la densité squelettique, comme certains ont pu le prédire antérieurement. Les changements notés dans la densité ont presque toujours été orientés vers une augmentation, mais ils se sont manifestés à l'échelon local plutôt que général. Une densité accrue dans la métaphyse des os longs et des vertèbres a été signalée dans plusieurs études alors que l'accroissement de la densité corticale n'a été mentionnée que rarement. Dans d'autres études, la calcitonine a prouvé qu'elle réduisait la résorption osseuse stimulée par la vitamine D, la vitamine A ou l'hormone parathyroïdienne.

L'action de la calcitonine sur la fonction gastrointestinale a été clairement démontrée, bien qu'elle ne soit pas, à l'heure actuelle, complètement élucidée. Elle a des effets variables sur l'absorption du calcium par le tractus gastrointestinal, dont le plus fréquemment constaté est l'accroissement de l'absorption. À cet égard, la calcitonine peut agir soit directement en provoquant une hausse dans la formation de 1,25-dihydroxycholecalciférol qui, à son tour intensifierait l'absorption du calcium.

Enfin, l'effet pourrait être induit par un mécanisme parathyroïdien secondaire selon lequel l'HPT, soit directement, soit par l'intermédiaire du mécanisme de la vitamine D, agirait pour augmenter l'absorption du calcium.

Parmi les autres actions de la calcitonine sur la fonction gastrointestinale, citons: la faculté de réduire le volume et l'acidité de la sécrétion gastrique, de même que d'inhiber le volume exocrin et la sécrétion enzymatique du pancréas. Les tentatives pour inhiber la formation d'ulcères dans les expérimentations animales en réduisant la sécrétion gastrique au moyen de la calcitonine ont été couronnées de succès dans chacune des deux études.

Les effets de la calcitonine sur les reins sont maintenant bien documentés et le mécanisme d'action mieux compris qu'auparavant. En effet, la calcitonine diminue la réabsorption tubulaire du calcium conduisant ainsi à une excrétion accrue de cet ion lorsque d'autres facteurs n'entrent pas en jeu. Des effets analogues ont été constatés en ce qui concerne le magnésium bien que le mécanisme de cet effet soit quelque peu moins clair à concevoir que le mécanisme d'absorption du calcium. La réabsorption tubulaire du sodium et du phosphore est elle aussi réduite par la calcitonine. Pour ces ions, les effets semblent mettre en cause les tubuli proximaux. L'action de la calcitonine sur le mécanisme d'excrétion du calcium et du sodium par les reins semble être indépendante.

Dans les études sur les animaux, la calcitonine de saumon semble être beaucoup plus natriurétique que la calcitonine porcine ou humaine, bien que les effets des différentes espèces de l'hormone sur l'excrétion du calcium soient relativement semblables. La calcitonine accroît parfois ou ne change en rien l'excrétion du potassium. Une augmentation de l'excrétion hydrique se manifeste aussi, mais la calcitonine semble n'exercer que peu d'effet sur le taux de filtration glomérulaire.

En ce qui concerne les effets de la calcitonine sur la fonction rénale, deux facteurs revêtent une importance particulière. Le premier a trait à une réduction du volume de calcium filtré imputable à l'effet hypocalcémique de l'hormone. Dans les états aigus surtout, cette diminution peut surpasser la réduction de la réabsorption tubulaire de cet ion et résulter en une baisse plutôt qu'en une augmentation de l'excrétion de calcium urinaire. Le second facteur est l'accroissement de la sécrétion d'HPT, secondaire à l'effet hypocalcémique de la calcitonine. L'HPT agit directement sur les reins pour accroître la réabsorption de phosphore. Les deux premiers effets de l'HPT s'opposent à ceux de la calcitonine, alors que l'effet produit sur le phosphore parachève l'action de la calcitonine. Dans chaque situation donnée, les effets globaux de la calcitonine sur l'excrétion urinaire dépendent de plusieurs facteurs et les résultats varient en conséquence.

Le niveau posologique de la calcitonine peut aussi exercer une influence sur l'excrétion rénale, tout au moins en ce qui concerne le calcium. L'effet de la calcitonine sur la résorption osseuse semble être plus sensible que ne l'est l'effet sur la réabsorption du calcium par les tubuli rénaux. Par conséquent, à faibles doses, la calcitonine peut parfois réduire l'excrétion de calcium urinaire à cause de son effet sur le volume filtré. À fortes doses, l'effet direct sur les reins tend à prédominer et il se traduit par une excrétion accrue de calcium urinaire.

La sécrétion de l'HPT est directement contrôlée par les taux de calcium sérique et les réductions marquées de ce dernier, imputables à la calcitonine, ont pour résultat immédiat d'augmenter les niveaux circulants d'HPT. Par conséquent, le traitement permanent à la calcitonine peut entraîner l'hyperplasie de la parathyroïde et augmenter les niveaux de la sécrétion basale de l'HPT (hyperparathyroïdie secondaire). Certaines données émanant d'études entreprises sur des animaux semblent confirmer cette possibilité. Il y a également tout lieu de croire que la hausse constatée dans la sécrétion de l'HPT pendant l'administration de calcitonine modifie les effets qui, autrement, se seraient produits. Pour certains de ceux-ci, l'HPT peut avoir tendance à antagoniser et à minimiser les actions de la calcitonine. En d'autres circonstances, chez le même animal, les effets de l'HPT et de la calcitonine peuvent être synergiques. Par exemple, comme il a été expliqué ci-dessus, la calcitonine et l'HPT ont des effets opposés sur la réabsorption du calcium par les tubuli, mais les deux substances combinées renforcent leur action sur l'excrétion du phosphate. Sur les os, les actions réciproques de l'HPT et de la calcitonine sont peut-être plus importantes mais moins bien comprises. L'augmentation des taux d'hormone parathyroïdienne tend à rehausser l'activité ostéoclasique, alors que la calcitonine exerce l'effet opposé. Les résultats sur le métabolisme de l'os en présence de taux élevés des deux hormones simultanément sont encore inconnus. Les interactions de ces hormones sur les autres cellules osseuses sont encore plus obscures. On pense que l'élévation des taux d'HPT est à l'origine de l'augmentation de la formation osseuse, de même que la résorption osseuse accrue; ces deux facteurs peuvent revêtir une signification quant aux effets squelettiques à long terme lorsque le traitement à la calcitonine est administré de façon chronique. Il existe des preuves indirectes indiquant que la

cessation du traitement à la calcitonine est accompagnée d'un retour de la sécrétion d'HPT au niveau initial.

L'administration de calcitonine peut non seulement conduire mais aussi conduit à l'élaboration d'anticorps. Cette manifestation est minimale lorsque l'hormone est injectée en l'absence d'un adjuvant, ou lorsqu'elle n'est pas associée à une plus grosse protéine. Les anticorps élaborés à la suite de l'administration réitérée de calcitonine et d'un adjuvant de Freund peuvent être mesurés dans la circulation par titrage radio-immunologique. Aucune réaction allergique systémique, ni aucun effet anaphylactique n'ont été signalés dans les études entreprises avec la calcitonine sur des animaux, bien que l'élaboration d'anticorps circulants soit un fait connu.

Chez les animaux, le traitement réitéré à très hautes doses de calcitonine a provoqué plusieurs changements inexplicables. Dans une étude d'un mois sur des lapins, Lupulescu a signalé des modifications histologiques dans les cellules de la thyroïde, indices d'un état hypersécrétoire; des modifications ont été constatées aussi dans les cellules parafolliculaires. Dans des études effectuées par Armour, le traitement de jeunes rats pendant sept jours à chaque fois provoqué la diminution du poids de la thyroïde et du coeur et une augmentation du nombre des hématies.

Métabolisme:

Les schémas de répartition tissulaire semblent différer pour les trois catégories d'hormones étudiées jusqu'à présent, et ces différences ont tendance à corroborer les renseignements relatifs aux sites de dégradation. Ainsi la calcitonine porcine tend à s'accumuler dans le foie et les reins et ces deux tissus dégradent cette forme. La calcitonine humaine fait preuve de propriétés semblables, mais les reins sont relativement plus importants pour le métabolisme de la calcitonine humaine que pour celui de la calcitonine porcine. Dans le cas de la calcitonine de saumon (CALCIMAR), l'accumulation et la dégradation semblent se manifester presque exclusivement dans les reins. La dégradation de toutes les formes de calcitonine donne naissance à des fragments de la molécule en petites particules qui, tant au point de vue biologique qu'immunologique sont inactives. L'excrétion rénale de la molécule de calcitonine intacte est extrêmement minime. Il ne semble pas que CALCIMAR puisse franchir la barrière placentaire.

TOXICOLOGIE

Généralités:

La calcitonine de saumon a été administrée à des animaux de façon aiguë, sous-chronique et chronique par voies intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire. Des rats, des lapins et des chiens ont été utilisés pour ces études. Les études tératologiques, de même que périnatales et postnatales ont été effectuées sur des rates et des lapines, et elles ont été exécutées selon des protocoles standard. Étant donné la nature chimique de la calcitonine, une étude de sensibilisation a été entreprise sur des cobayes.

Des chiens auxquels ont été administrées des doses de calcitonine variant de 20 à 80 unités/kg/jour, pendant six mois ont manifesté une anorexie partielle ou totale accompagnée d'une perte pondérale au cours des premières semaines de l'étude. Par la suite, la consommation alimentaire était semblable tant pour les animaux témoins que pour les animaux traités.

Dans une étude périnatale et postnatale, la calcitonine a été administrée par voie sous-cutanée à des doses variant de 20 à 80 unités/kg/jour à compter du 15^e jour de la gestation et pendant la durée de la lactation. Dans cette étude, il semble que la lactation ait abouti à un échec partiel ou complet pour certaines des femelles traitées. Dans chacun des groupes traités, la cachexie graduelle a causé, avant le 9^e jour de lactation, la mort d'une portée. À l'examen macroscopique, les reins de plusieurs rates dans les deux groupes traités semblaient marbrés. Au microscope, les corps hyalins dans la moelle et le cortex, la dilatation des tubuli corticaux, la néphrite interstitielle (non associée à la formation des cylindres), des gouttelettes de graisse et une pigmentation brune des cellules tubulaires ont été constatés. Chez les chiots de femelles traitées, les paramètres suivants ont été affectés: le poids des chiots après 24 heures, 4 jours et 21 jours, et l'indice de lactation.

Dans une étude périnatale et postnatale réitérée sur des rates, le poids vif des ratons des groupes traités était inférieur à celui des ratons témoins et la proportion de morts-nés était plus élevée pour les ratons des femelles traitées que pour les ratons témoins. Aucune modification macroscopique des reins n'a été constatée chez les femelles. À l'examen microscopique, les reins de plusieurs des femelles traitées à la dose de 20 ou 80 unités/kg/jour, présentaient une dilatation des tubuli rénaux collecteurs avec cylindres homogènes. Ces changements n'affectaient pas les reins des femelles traitées à la dose de 5 unités/kg/jour.

Dans la troisième étude périnatale et postnatale entreprise sur des rates, le traitement à la dose de 320 unités/kg/jour à compter du 15^e jour de la grossesse et pendant la période de lactation a entraîné une dilatation des tubuli rénaux et la formation consécutive de corps hyalins chez 3 femelles sur 10. Aucun effet significatif n'a été noté sur les ratons.

L'étude de sensibilisation effectuée sur des cobayes indique que la calcitonine ne possède pas de potentiel de sensibilisation.

Action carcinogène:

Une étude toxicologique d'une durée d'un an a été effectuée au Japon portant sur la calcitonine de saumon administrée en sous-cutané chez 153 rats Sprague-Dawley, mâles et femelles, à des doses se situant entre 1,25 et 80 U/kg/jour. On a observé une augmentation de l'incidence d'adénomes hypophysaires chez les mâles, incidence qui était moins marquée chez les femelles. L'examen histopathologique a montré une augmentation significative ($p < 0,01$) du nombre d'adénomes hypophysaires à cellules chromophobes chez les mâles recevant 20 U/kg/jour ou plus.

Plusieurs études toxicologiques et des mécanismes toxicologiques ont été effectuées afin d'évaluer ces résultats. Dans le cadre de deux études additionnelles d'une durée d'un an chez des rats, la calcitonine de saumon n'a pas entraîné de processus hyperplasique/néoplasique tel que

montré par l'incidence similaire de lésions prolifératives totales observées chez les animaux témoins et chez ceux traités (80 U/kg/jour). Elle a cependant permis de réduire la période de latence avant l'apparition d'adénomes hypophysaires, probablement en raison de la perturbation des processus physiologiques mis en cause dans l'évolution de cette lésion endocrinienne se produisant fréquemment chez le rat. L'administration continue de 80 U/kg/jour de calcitonine de saumon au moyen de pompes osmotiques semble réduire la période de latence avant l'apparition de foyers hyperplasiques lorsqu'on la compare à l'administration quotidienne en injection sous-cutanée de la même dose.

Des études des mécanismes toxicologiques effectuées chez les rats, au moyen de calcitonine de saumon administrée en sous-cutanée à une posologie de 20 U/kg/jour, soit seule ou avec du diethylstil-boestrol ou de la bromocriptine, pour une durée de 8 semaines, laissent entrevoir que la calcitonine de saumon n'agit pas, que ce soit directement ou indirectement, sur les cellules lactotropes afin de stimuler une réponse proliférative dans l'hypophyse. Les résultats d'une étude de toxicité sous-cutanée de la calcitonine (5 ou 160 U/kg/jour) et de l'EDTA disodique (150 mg/kg/jour) d'une durée de trois mois ont révélé que ce n'est pas l'activité de réduction du taux de calcium par le médicament qui entraîne l'augmentation de l'incidence des lésions hypophysaires chez le rat. Une combinaison d'analyses plasmatiques, immunohistochimiques et de Northern blot a montré que la majorité des lésions prolifératives chez le rat est non fonctionnelle et composée de cellules qui produisent les sous-unités alpha communes aux hormones glycoprotéiniques (LH, TSH, FSH). De plus, l'histomorphologie de ces lésions prolifératives non fonctionnelles correspondaient à celles qui apparaissent spontanément chez les rats de laboratoire âgés.

Les résultats d'examens approfondis indiquent que la calcitonine n'aurait aucun effet sur l'hypophyse du rat si aucune lésion proliférative ne survenait. De plus, tous les résultats laissent entrevoir que la réponse proliférative hypophysaire du rat serait spécifique à l'espèce, étant donné que des résultats similaires n'ont pu être trouvés dans le cadre d'études chez des souris traitées au moyen de doses sous-cutanées de calcitonine de saumon variant de 0,625 à 160 U/kg/jour pour des périodes allant de 13 semaines à 18 mois, et chez des chiens traités au moyen de doses sous-cutanées de calcitonine de saumon variant de 5 à 80 U/kg/jour pour une période de 16 semaines.

Tératologie:

Dans une étude sur les effets tératogones de la calcitonine administrée à des rates à compter du 6^e jour jusqu'au 20^e jour de la gestation, à la dose sous-cutanée de 20 à 80 unités/kg/jour, les reins de deux des 20 femelles à qui avait été administrée la plus forte dose étaient marbrés. Dans une étude réitérée entreprise sur la même souche de rates, aucune altération macroscopique ni aucun changement pathologique dans les reins susceptibles d'être imputables à la calcitonine n'ont été observés.

Dans une étude sur les effets tératogènes de la calcitonine sur les lapines, le poids foetal moyen avait baissé aux doses de 80 et 20 unités/kg/jour et le poids moyen du placenta était réduit à la dose de 80 unités/kg/jour.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CALCIMAR agit principalement sur les os, mais ses effets directs sur les reins et son action sur le tractus gastrointestinal n'en existent pas moins. CALCIMAR semble exercer des effets essentiellement identiques à ceux des calcitonines de mammifères, mais son efficacité par mg est plus élevée et sa durée d'action plus longue. L'action de la calcitonine sur les os et son rôle dans la physiologie osseuse de l'être humain normal ne sont pas entièrement élucidés.

Os - Une seule injection de CALCIMAR provoque une inhibition éphémère marquée du processus de résorption. À l'usage prolongé, on constate une réduction moins élevée mais persistante dans le taux de résorption osseuse. Histologiquement, ce phénomène est associé à une diminution du nombre des ostéoclastes et à une réduction apparente de leur activité de résorption. La diminution de la résorption ostéocytique peut aussi entrer en ligne de compte. Certains indices laissant présumer que CALCIMAR peut contribuer à augmenter la formation osseuse grâce à une activité ostéoblastique accrue.

Des études entreprises sur des animaux indiquent que la calcitonine endogène, grâce surtout à son action sur les os, participe avec l'hormone parathyroïdienne à la régulation homéostatique du calcium sanguin. Par conséquent, les taux élevés de calcium sanguin provoquent une hausse de la sécrétion de calcitonine qui, à son tour, inhibe la résorption osseuse. Ceci réduit le transfert de calcium de l'os au sang et tend à ramener à un niveau normal le calcium sanguin. L'importance de ce processus chez les êtres humains n'a pas été déterminée. Chez les adultes normaux, dont le taux de résorption osseuse est relativement faible, l'administration de calcitonine exogène ne fait que diminuer légèrement le calcium sérique. Chez les enfants normaux et les patients atteints de la maladie osseuse de Paget généralisée, la résorption osseuse est plus rapide et les réductions du calcium sérique sont plus prononcées en réponse à la calcitonine.

Maladie osseuse de Paget (ostéite déformante) - La maladie osseuse de Paget dont l'étiologie est incertaine est caractérisée par une formation et une résorption osseuses anormales et accélérées dans une seule ou dans plusieurs pièces squelettiques. Pour la plupart des patients, seules de petites zones osseuses sont affectées et la maladie est asymptomatique. Pour un petit nombre de patients, cependant, l'os anormal peut être douloureux et déformé, avec coincement des nerfs

crâniens et rachidiens, ou compression de la moelle épinière. L'hypervascularisation de l'os anormal peut engendrer une défaillance cardiaque congestive.

À l'état actif, la maladie de Paget affectant une grosse masse osseuse peut accroître l'excrétion d'hydroxyproline urinaire (traduisant l'atteinte de la substance osseuse contenant du collagène) et de la phosphatase alcaline sérique (traduisant une formation osseuse accrue).

CALCIMAR, vraisemblablement par un effet de blocage initial sur la résorption osseuse, réduit le taux du cycle osseux et entraîne par conséquent une chute de la phosphatase alcaline sérique et de l'excrétion d'hydroxyproline urinaire chez environ 2/3 des patients traités. Ces modifications biochimiques semblent correspondre à des changements orientés vers un os plus normal, comme le prouvent quelques exemples bien documentés: 1) régression radiologique des lésions pagétiques, 2) amélioration du nerf auditif lésé et autres fonctions neurologiques, 3) diminutions (mesurées) du débit cardiaque anormalement élevé. Ces améliorations sont très rarement spontanées, si tant est qu'elles aient lieu (l'élévation du débit cardiaque peut disparaître sur plusieurs années lorsque la maladie atteint la phase sclérotique; cependant, dans les cas traités avec CALCIMAR, ces réductions ont été constatées en moins d'un an.

Certains patients atteints de la maladie osseuse de Paget qui, à l'origine, réagissaient bien au point de vue biochimique et/ou symptomatique, auront plus tard des rechutes. Parmi les explications plausibles, citons: l'élaboration d'anticorps neutralisants et l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire, mais aucune de ces hypothèses ne semble expliquer logiquement la majorité des rechutes.

Bien que les taux d'hormone parathyroïdienne semblent s'élever temporairement pendant chaque réponse hypocalcémique à CALCIMAR, la plupart des investigateurs n'ont pu démontrer l'hypersécrétion persistante d'hormone parathyroïdienne chez les patients traités à titre chronique avec CALCIMAR.

Les anticorps circulants au bout de 2 à 18 mois de traitement avec CALCIMAR ont été constatés chez la moitié environ des patients atteints de la maladie osseuse de Paget sur lesquels des études avaient été entreprises à ce sujet, mais le traitement avec CALCIMAR est resté efficace chez un bon nombre de ces cas. Parfois, le titre des anticorps des patients est élevé. Habituellement, ces malades ont eu une rechute biochimique de la maladie osseuse de Paget et ne réagissent plus aux effets hypocalcémiques aigus de CALCIMAR.

Reins - CALCIMAR augmente l'excrétion de phosphate, de calcium et de sodium filtrés en affaiblissant leur réabsorption tubulaire. Chez certains patients, l'inhibition de la résorption osseuse par CALCIMAR atteint une telle amplitude que la réduction consécutive du volume de calcium filtrée fait plus que compenser l'abaissement de sa réabsorption tubulaire. Chez ces patients, le résultat se traduit par une diminution plutôt que par une augmentation du calcium urinaire.

Des augmentations fugaces dans l'excrétion du sodium et de l'eau peuvent survenir après l'injection initiale de calcitonine. L'aspect clinique est sans conséquence car pour la plupart des

patients, les changements reviennent aux taux d'avant traitement en poursuivant l'administration de la médication.

Tractus gastrointestinal - Des preuves croissantes indiquent que CALCIMAR exerce des actions significatives sur le tractus gastrointestinal. L'administration à court terme se traduit par des réductions éphémères marquées dans le volume et l'acidité du suc gastrique et dans le volume et la teneur en trypsine et en amylase du suc pancréatique. Reste à savoir si ces effets continuent à se manifester après chaque injection de CALCIMAR administrée à titre chronique.

Voir la section intitulée "MÉTABOLISME".

Généralités:

À l'heure actuelle, l'efficacité a été prouvée surtout pour les patients modérément et gravement atteints, dont la maladie est caractérisée par une complication polyostéotique avec élévation de la phosphatase alcaline sérique et de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline.

Chez ces patients, les anomalies biochimiques sont substantiellement améliorées (réduction supérieure à 30 %) chez environ 2/3 d'entre eux et les douleurs osseuses sont palliées dans les mêmes proportions. Il y a des cas bien documentés d'amélioration des déficits neurologiques, y compris une amélioration de l'ouïe, du syndrome d'impression basilaire et des lésions de la moelle épinière et des nerfs rachidiens. À présent, notre expérience est trop réduite pour nous permettre de prédire les possibilités d'amélioration de toute lésion neurologique donnée, bien que l'ouïe ne semble s'être améliorée que chez 5 % seulement des patients.

On a constaté sur des sujets affectés d'un débit cardiaque accru imputable à des manifestations étendues de la maladie osseuse de Paget, des réductions mesurées du débit cardiaque pendant le traitement avec CALCIMAR. Le nombre de patients traités dans cette catégorie est encore trop restreint pour que nous puissions juger des résultats.

La grande majorité des patients présentant des lésions localisées, surtout monostotiques, n'ont pas de symptômes et la plupart de ceux qui ont des symptômes légers peuvent être traités aux analgésiques. Rien ne permet d'affirmer que l'emploi de CALCIMAR à titre prophylactique soit favorable aux patients asymptomatiques, bien qu'il puisse être envisagé dans des circonstances exceptionnelles dans lesquelles l'atteinte du crâne ou de la moelle épinière est étendue avec possibilité de lésions neurologiques irréversibles. Dans ces cas, le traitement doit être basé sur l'effet démontré de CALCIMAR dans l'ostéose pagétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. COPP DH *et al.* Evidence for Calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962; 70: 638
2. PARKES CO *et al.* Purification of Calcitonin from salmon ultimobranchial glands. *Fed Proc*, 1969; 28: 413
3. COPP DH *et al.* Calcitonin and ultimobranchial function of lower vertebrates. *Calcitonin*, 1969. Proceedings of the 2nd International Symposium; William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1970; 281
4. ALDRED HP *et al.* Pharmacological and toxicological effects of porcine thyrocalcitonin in animals. *Calcitonin*, 1967. Proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C-Cells. William Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1968; 373
5. NIALL HD *et al.* Amino acid sequence of salmon ultimobranchial Calcitonin. *Proc Nat Acad Sci*, 1969; 64: 771
6. GUTTMAN S *et al.* Synthesis of salmon calcitonin, a highly active hypocalcemic hormone. *Helv Chim Acta*, 1969; 52: 1789
7. SCHLUETER RJ *et al.* Thyrocalcitonin: Bioassay characteristics of purified preparations. *Acta Endocr*, 1968; 58: 268
8. NAGANT de DEUXCHAISNE C, KRANE SM. Paget's disease of bone. Clinical and metabolic observations. *Medicine*, 1964 42:233
9. BELANGER LF and RASMUSSEN. Inhibition of osteocytic osteolysis by thyrocalcitonin and some anti-growth factors. *Proceedings Parathyroid Conference*, 1968; 3: 156-68
10. HIRSCH PF and MUNSON PL. Thyrocalcitonin. *Physiol*, 1969; *Rev.* 49: 548
11. PAILIARD F *et al.* Renal effects of salmon calcitonin in man. *J Lab Clin Med*, 1972; 80(2):200
12. SCHMIDT H *et al.* Hemmung der exokrinen pankreassekretion des menschen durch calcitonin. *Deutsche Med Wochen*, 1971 45: 1773
13. BIJVOET OLM *et al.* Effects of long-term Calcitonin administration to patients. *Calcitonin* 1969. Proceedings of the 2nd International Symposium. Wm. Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1970; 531
14. GOLDFIELD E *et al.* Synthetic salmon calcitonin. Treatment of Paget's disease and osteogenesis imperfecta. *JAMA*, 1972; 221: 1127

15. SHAI F, BAKER RK, WALLACH S. The clinical metabolic effects of porcine calcitonin on Paget's disease of bone. *J Clin Invest*, 1971; 50: 1927
16. SINGER FR *et al.* Pharmacological effects of salmon calcitonin in man. Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins, Talmage and Munson, Editors, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1972; 92
17. BIJVOET OLM *et al.* Natriuretic effect of calcitonin in man. *N Engl J Med*, 1971; 284: 681
18. HESCH RD *et al.* Inhibition of gastric secretion by calcitonin in man. *Horm Metab Res*, 1971; 3: 140
19. Hufner M *et al.* The gastrointestinal effects of calcitonin. *Acta Endocrinology*, 1972; (KBH) Supp.159: 65
20. HADDAD JG, CALDWELL JG. Calcitonin Resistance: Clinical and immunologic studies in subjects with Paget's disease of bone treated with porcine and salmon calcitonins. *J Clin Invest*, 1972; 51: 3133
21. SINGER FR *et al.* An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *J Clin Invest*, 1972; 51: 2331
22. SINGER FR *et al.* Inactivation of calcitonin by specific organs. *Nature New Biology*, 1972; 237: 269-70
23. BURCKHARDT PM *et al.* Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with salmon calcitonin, 1973; 2: 15
24. GREENBERG PB *et al.* Treatment of Paget's disease of bone with synthetic human calcitonin-biochemical and radiological changes. *Am J Med*, 1974;56: 867
25. DOYLE FH *et al.* Radiologic evidence of a dose-related response to long-term treatment of Paget's disease with human calcitonin. *Brit J Radiol*, 1974; 47:1
26. DeROSE J *et al.* Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins: Effects of long-term treatment. *Am J Med*, 1974; 56: 858
27. SINGER PR *et al.* Treatment of Paget's disease of bone and hypercalcemia with salmon calcitonin. *Endocrinology* 1973. Proc. Fourth International Symposium. Wm Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1974; 397
28. LESH JB *et al.* Clinical experience with porcine and salmon calcitonin. *Endocrinology* 1973; Proc. Fourth International Symposium. Wm. Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1974; 409

29. HANTMAN DA *et al.* Abnormal urinary sediment during therapy with synthetic salmon calcitonin. *J Clin Endocr* 1971; 33: 564
30. GOLDSMITH RS. Salmon calcitonin in the treatment of Paget's disease. *JAMA*, 1975; 232/11: 1156
31. Calcitonin in the treatment of Paget's disease of bone. *The Medical Letter*, 1975; 17/24: 97
32. SILVA OL, BECKER KL. Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 337-9
33. AU WYW. Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. synergistic effect of prednisone on long-term treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med*, 1975; 135: 1594
34. COUNTS SJ *et al.* Vitamin D intoxication and an anephric child. *Ann Intern Med*, 1975; 82: 196-200
35. SJOBERG, HK and HJERN. Acute treatment with calcitonin in primary hyperparathyroidism and severe hypercalcemia of other origin. *Acta Chir Scand*, 1975; 141(2): 90-95
36. ROOS BC and DEFTOS LJ. Hypercalcemia - What does it mean. *Modern Medicine*, 1977, March 1