

## CHROMOGRANINE A

### DEFINITION - BIOPATHOLOGIE

Les chromogranines (chromogranine A, B et C) sont des protéines acides solubles localisées dans les granules sécrétoires des cellules neuro-endocrines. La chromogranine A (CgA), glycoprotéine de 439 aminoacides, est ubiquitaire dans les tissus neuro-endocrines (on en trouve de grandes quantités dans la médullosurrénale) et est caractérisée par sa co-expression avec des neurotransmetteurs et hormones polypeptidiques, notamment les catécholamines. Les chromogranines sont impliquées dans divers processus biologiques intra et extra-cellulaires, mais leur rôle physiologique reste mal connu : au niveau intracellulaire, elles interviendraient dans la régulation du stockage et de la sécrétion d'hormones et de peptides ; au niveau extracellulaire, elles seraient (après clivage) des précurseurs de différents composés hormonaux (la CgA est clivée notamment en pancréastatine, inhibitrice de la sécrétion d'insuline).

**Synonymes :** CgA, *Protein Secretory I*.

### INDICATIONS DU DOSAGE

La CgA sérique est un marqueur biologique utilisé pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des tumeurs neuroendocrines, en particulier celles localisées au niveau du tractus digestif ou au niveau bronchique, ainsi que les phéochromocytomes et les cancers médullaires de la thyroïde. Elle est également utile au pronostic et au suivi des tumeurs prostatiques à composante neuro-endocrine (tumeurs hormonorésistantes).

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

#### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Type de tumeur et traitement en cours : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie (modalités et date du traitement).

Etes-vous traité par un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole ou Mopral®...), un anti-histaminique H2 (ranitidine ou Raniplex®) ou un corticostéroïde (Cortancyl®, Hydrocortisone®...) ? Ces médicaments augmentent les concentrations sériques de CgA.

### METHODES DE DOSAGE

Méthode radio-immunométrique.

### VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs usuelles sériques sont comprises entre 20 et 100 ng/ml. Elles peuvent varier selon la technique utilisée.

### VARIATIONS PATHOLOGIQUES

#### ■ Augmentations non spécifiques

- Insuffisance rénale : la concentration sérique de chromogranine A est généralement proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Elle ne peut être utilisée comme marqueur diagnostique chez les patients insuffisants rénaux ; toutefois, lorsque la concentration sérique de CgA est normale, il est possible de rassurer le patient sur l'absence de tumeur neuro-endocrine.

- Achlorhydrie : gastrite atrophique chronique ou traitements par inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole : Mopral®, Zoltum® ; lansoprazole : Lansor®, pantoprazole : Inipomp®, Eupantol®, rabéprazole : Pariet®, esoméprazole : Inexium®) ou antihistaminiques H2 (ranitidine : Azantac®, Raniplex® ; cimétidine : Stomédine®, famotidine : Pepdine®, Pepcidac®, Pepsiduo® ; nizatidine : Nizaxid®) : augmentation significative des concentrations sériques de chromogranine A.

- Traitement par corticostéroïdes (Hydrocortisone®, Cortancyl®...) : augmentation modérée des concentrations sériques de chromogranine A (généralement < 2 fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence).

#### ■ Augmentations au cours des tumeurs neuro-endocrines ou à composante neuro-endocrine

- Tumeurs neuro-endocrines du tractus gastro-entéro-pancréatique (tumeurs neuro-endocrines de l'estomac, du duodénum proximal, des voies biliaires, de l'intestin distal, du pancréas, gastrinome (une sensibilité de 100 % a été rapportée), insulinome, glucagonome, somatostatine, VIPome ou Ppome).

- Tumeurs neuroendocrines du tractus bronchique.

- Tumeurs dérivées des cellules de la crête neurale : phéochromocytome, paragangliome, neuroblastome, carcinome médullaire de la thyroïde.

- Tumeurs à différenciation neuro-endocrine : tumeurs de la prostate à un stade avancé.

#### Tumeurs neuro-endocrines du tractus gastro-entéro-pancréatique (GEP)

De nombreux auteurs ont rapporté des concentrations sériques élevées de chromogranine A chez les patients

atteints de ces tumeurs, caractérisées par une sécrétion (avec augmentation de sa concentration urinaire) d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA; cf. *fiche correspondante*). Bien que la chromogranine A ne soit pas spécifique des tumeurs carcinoïdes, elle peut être un marqueur sensible pour le diagnostic précoce de ces maladies. Chez les sujets présentant un syndrome carcinoïde (flush, diarrhée, troubles cardiovasculaires) et dont les concentrations urinaires de 5-HIAA sont «limites», une valeur de chromogranine A sérique normale est en faveur d'une cause non-endocrine.

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont établi un lien entre la concentration sérique de chromogranine A et la masse tumorale ; ainsi, certains résultats pourraient être faussement négatifs dans les cas de tumeur de petite taille.

Les valeurs les plus élevées de chromogranine A sérique sont retrouvées chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes pancréatiques. Au plan diagnostique, la CgA est le marqueur biologique le plus sensible et spécifique de ces tumeurs et sa concentration est corrélée à l'extension de la maladie. Au niveau pronostique, une étude récente (Alistar et coll) ayant suivi 142 patients opérés d'une tumeur neuroendocrine du pancréas, a comparé les concentrations sériques pré et post opératoires précoces et tardives de la CgA. Aucune corrélation n'est apparue dans cette série entre la valeur post opératoire précoce de la CgA, dans les 3 mois suivant l'acte chirurgical, et la survie globale. En revanche, un dosage plus tardif, entre 3 et 12 mois, s'est avéré plus informatif avec une survie à 3 ans de 92,8 % en cas de valeur de CgA normale *versus* 50,3 % en cas de valeur élevée (p toutefois non significatif à 0,13).

#### Phéochromocytome

La CgA est un marqueur diagnostique sensible (sensibilité proche de 90 %) et spécifique (spécificité : 92 %) pour le diagnostic de phéochromocytome et serait, selon certains auteurs, un meilleur marqueur que les catécholamines urinaires ou leurs catabolites.

La concentration sérique de CgA est utile pour confirmer (lorsque les valeurs s'élèvent), mais surtout exclure (CgA normale) le diagnostic de phéochromocytome. En pratique, il s'agit d'un excellent marqueur pour l'exclusion de pathologie des cellules chromaffines chez les patients atteints d'hypertension artérielle.

#### Cancers pulmonaires à petites cellules

Chez les patients atteints de ce type de cancer, la CgA serait un meilleur marqueur que la NSE (sensibilité diagnostique de 61 % vs 57 % pour la NSE), notamment dans les cas de maladie peu évoluée. En outre, elle n'est élevée que dans 14 % des cas de cancers du poumon non à petites cellules vs 22 % pour la NSE (meilleure spécificité).

En pratique, son dosage pourrait être associé à celui de la NSE dans cette indication.

#### Carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT)

La concentration sérique de CgA augmente chez les patients atteints de ces tumeurs, les valeurs les plus élevées étant retrouvées en cas de métastases. Toutefois, la CgA n'est pas un bon marqueur diagnostique ou de suivi des CMT et reste peu employée dans cette indication (la calcitonine en est le marqueur biologique de choix).

#### Autres tumeurs

Certains cancers non dérivés de cellules neuroendocrines peuvent présenter des composantes neuroendocrines : c'est notamment le cas de certains cancers du sein ou de la prostate. Si, dans le cancer du sein, les études menées ont conclu à l'absence d'intérêt de la CgA, la situation est différente dans le cas des cancers de la prostate.

Les cancers de la prostate à différenciation neuroendocrine sont plus agressifs et habituellement associés à un pronostic péjoratif. Une relation entre des concentrations sériques élevées de CgA et la progression du cancer de la prostate a été mise en évidence dans de nombreuses études. Certains auteurs ont en outre montré que les patients ayant une concentration sérique de CgA élevée avaient une survie plus courte que ceux dont la CgA était normale. L'évolution du cancer de la prostate peut schématiquement suivre deux phases successives : hormonodépendance puis hormonorésistance. Dans les cancers répondant au traitement hormonal, l'élévation des concentrations sériques de CgA est constatée dans 7 à 15 % des cas ; dans les cancers avancés hormonorésistants, elle atteint 48 à 71 % des cas (*versus* 28 à 30 % pour la NSE) ; d'une manière générale, au cours de la surveillance des cancers de la prostate, la CgA est plus fréquemment élevée que la NSE (64 % vs 24,4 %).

En pratique, l'élévation des concentrations sériques de CgA chez les patients atteints de cancer de la prostate à un stade avancé (ou en rechute) est un facteur de mauvais pronostic et oriente vers une hormonorésistance. S'il n'existe pas encore de traitements spécifiques des cancers à différenciation neuroendocrine, des essais thérapeutiques sont en cours ; dans l'attente de nouveaux traitements, les patients dont la CgA sérique est élevée pourraient bénéficier d'un traitement radioisotopique préventif de métastases osseuses.

#### **POUR EN SAVOIR PLUS**

- Baudin E., Bidart J.M., Bachelot A., Ducreux M., Elias D., Ruffié P., Schlumberger M., *Impact of Chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors*, Ann Oncol 2001; 12 (suppl2): S79-82.
- Giovanella L.C., *Chromogranin A, a circulating neuroendocrine marker: biology, pathology, assay technology and clinical applications*, Monograph Cis Bio International, Gif-sur-Yvette France, octobre 2003.

- Pichon M.F., Hersant A.M., Ferrero-Poüs M., Floiras J.L., Bresard-Leroy M., Pecking A., *La chromogranine A dans le cancer de la prostate métastatique*, *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2004; 19: 261-268.
  - Alistar A.T. et al., *Biomarkers in pancreatic neuroendocrine tumors*, *Gastro-intestinal Cancers symposium (San Francisco): 19-21 janvier 2012*.
-