

LA CHROMOGRANINE A, MARQUEUR DES TUMEURS NEUROENDOCRINES.

Luce Boulanger

Département de biochimie
CHUM, Hôpital Saint-Luc
luce.boulanger.chum@ssss.gouv.qc.ca

INTRODUCTION

Les cellules endocrines, neuroendocrines et les neurones sont caractérisés, au microscope électronique, par la présence de volumineuses vésicules de sécrétion à cœur dense. Ces vésicules renferment des hormones peptidiques, des amines biogènes ou des neuropeptides ainsi qu'une ou plusieurs protéines de la famille des granines. Les membres les plus connus de cette famille sont la chromogranine A (CgA), anciennement dénommée *secretory protein I*, la chromogranine B (CgB), anciennement sécrétogranine I (SgI), et la sécrétogranine II (SgII), quelques fois dénommée chromogranine C. Elles ont été initialement identifiées, respectivement, dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale (1,2), les cellules parathyroïdiennes (3) et les cellules adénohypophysaires (4,5). Plus récemment, cette famille s'est enrichie de nouveaux membres : les sécrétogranines III à VI.

Bien que les proportions relatives des diverses granines varient selon les types cellulaires et les espèces, leur distribution est ubiquitaire dans les cellules endocrines, neuronales et neuroendocrines. Dans le système nerveux central, la CgA est détectable dans les neurones du cervelet, du cortex, du septum et de l'amygdale ainsi que dans les cellules astrogliales (6). À cause de cette distribution et de leur cosécrétion avec les amines biogènes et les hormones peptidiques, les granines sont des marqueurs intéressants de la sécrétion des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques.

D'un point de vue phylogénétique, les chromogranines sont représentées à travers tout le règne animal. L'homologie de séquence importante de la CgA chez différentes espèces de mammifères implique une conservation au cours de l'évolution. Plusieurs laboratoires ont tenté sans succès de produire des animaux knock-out pour le gène codant pour la CgA démontrant ainsi toute l'importance des fonctions biologiques de cette protéine et/ou de ses peptides dérivés.

L'objectif de ce texte est de vous présenter une brève revue des propriétés biochimiques, des fonctions biologiques, des méthodes de dosage et de l'intérêt clinique du dosage de la CgA, la plus étudiée des granines.

CARACTÉRISTIQUES ET FONCTIONS

Caractéristiques

Chez l'humain, le gène codant pour la CgA est situé sur le chromosome 14, en position q32.2-q32.3 (7). Il est composé de 8

exons et de 7 introns. La CgA humaine est constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 439 acides aminés. Son poids moléculaire, tel qu'évalué par électrophorèse en conditions dénaturantes (SDS-Page), est de 75 KDa (7). La CgA est une glycoprotéine acide possédant un pI de 4,9 et contenant un grand nombre de résidus d'acide glutamique (21 %) et d'acide aspartique (4 %). Elle subit plusieurs modifications post-traductionnelles dues à la présence de sites de phosphorylation (surtout des résidus de sérine), de O-glycosylation, de sialylation et de sulfatation (sucres et résidus de tyrosine). Par contre, la CgA ne contient pas de site de N-glycosylation (6,7).

La CgA possède à son extrémité N-terminale une structure en boucle formée par deux résidus de cystéine (en positions 17 et 38) reliés par un pont disulfure. Cette structure en boucle est également présente chez la CgB et elle est extrêmement importante pour la fonction biologique de ces deux protéines (6,7). La CgA contient aussi plusieurs sites polybasiques constitués de deux ou de plusieurs résidus d'acides aminés basiques. Sept de ces sites polybasiques sont conservés parmi toutes les CgA de mammifères. Ce sont des sites potentiels de clivage protéolytique pouvant générer des peptides possédant leur propre activité biologique (6).

La CgA est une protéine thermostable en raison notamment de l'abondance de ses résidus chargés négativement (7). Cette abondance est également responsable d'une autre importante propriété de la CgA, qui est aussi commune à toutes les granines, soit sa grande capacité de liaison des ions calcium (8). Cette liaison modifie la structure tertiaire de la CgA et est responsable de la capacité à l'agrégation de la molécule à faible pH en présence d'ions calcium (6,7). À pH 5,5, la CgA forme des homotétramères et dans un mélange équimolaire de CgA et CgB, des hétérodimères CgA₂CgB₂. Cette faculté d'agrégation est également commune à toutes les granines et fait partie du mécanisme par lequel ces protéines sont dirigées vers les granules de sécrétion.

Fonctions intracellulaires

Des études sur les granules chromaffines des cellules de la médulla surrénalienne montrent qu'ils contiennent de fortes concentrations de catécholamines, d'ATP, de calcium et de protéines. La pression osmotique théorique résultant de la somme de tous ces composés excède 800 mOsm. Toutefois les interactions entre les différents constituants des granules annulent les charges et abaissent la pression intragranulaire à 320 mOsm. La CgA assure la stabilisation de ces complexes grâce à des liaisons électrostatiques et hydrophobes, ce qui résulte en un milieu fluide d'une viscosité 4 fois supérieure à celle de l'eau.

Les protéines synthétisées dans le réticulum endoplasmique rugueux sont dirigées vers l'appareil de Golgi pour y subir des modifications post-traductionnelles avant d'être emmagasinées dans des vésicules pour être sécrétées par exocytose. Les granules de sécrétion à cœur dense sont les organites de stockage de la voie de sécrétion dite régulée, alors que les vésicules petites et claires caractérisent la voie de sécrétion dite constitutive. Toutes les cellules possèdent la voie de sécrétion constitutive alors que la voie régulée est l'apanage des cellules spécialisées, telles les cellules neuroendocrines, endocrines et neuronales. C'est dans la partie la plus distale du complexe de Golgi, le réseau trans-golgien, que les voies constitutives et régulées divergent. Les pro-hormones sont triées vers la voie de sécrétion régulée et empaquetées dans des vésicules de sécrétion immatures où elles seront transformées en hormones actives, prêtes à être libérées dans le milieu extracellulaire suite à un stimulus. L'utilisation d'ARN messager antisens diminuant l'expression de la CgA confirme le rôle crucial de cette protéine dans la formation des granules de sécrétion de la voie régulée. Les cellules soumises à un tel traitement sont dépourvues de granules de sécrétion à cœur dense et démontrent une inhibition de la sécrétion régulée des pro-hormones. La transfection de CgA dans ces mêmes cellules restaure cette voie de sécrétion (9).

Lors de la formation des granules de sécrétion, c'est au niveau de l'empaquetage des hormones et neuropeptides que les granines jouent un rôle essentiel. Dans le trans-Golgi, les concentrations élevées de calcium et le faible pH favorisent la liaison des ions calcium à la CgA, induisant ainsi un changement de conformation qui entraîne l'agrégation des molécules (10,11). Des études ont démontré que la CgB, la granine la plus apparentée à la CgA, se lie à la membrane pour former un noyau d'agrégation (12,13). Plusieurs hormones et neuropeptides sont emprisonnés dans cet agrégat (7). Seules les protéines dirigées vers la voie de sécrétion régulée interagissent avec la CgA. Les protéines de la voie constitutive, telles l'albumine, l'alpha 1-glycoprotéine acide, l'alpha 1-antitrypsine, les immunoglobulines, et la transferrine ne sont pas retenues dans les agrégats (13,14). Cette agrégation sélective forme la base de la théorie du triage par rétention. Ce mécanisme, en plus de séparer les protéines régulées des protéines constitutives, empêche celles-ci de s'échapper des granules de sécrétion immatures vers la voie constitutive (7).

Le motif en boucle hydrophobe à l'extrémité N-terminale de la CgA semble être reconnu par un récepteur de triage et assure le mouvement de la protéine vers la zone trans-Golgi et les granules de sécrétion (6,7). La délétion de cette boucle dans la CgB conduit à l'absence de la protéine dans les granules de sécrétion à cœur dense et à sa présence dans les petites vésicules de la voie constitutive. Au contraire, une protéine de fusion constituée de l'alpha 1-antitrypsine et du motif en boucle est déviée vers la voie régulée de sécrétion. Il semblerait que non seulement la séquence de cette boucle soit importante mais aussi sa structure tridimensionnelle (15).

Un autre rôle pour les granines a été suggéré à la lumière des multiples sites polybasiques retrouvés chez tous les membres de cette famille. Ces sites polybasiques pourraient compétitionner comme substrats pour les enzymes protéolytiques présentes dans les granules de sécrétion, modulant ainsi la transformation des hormones peptidiques et des neuropeptides durant leur transport dans les vésicules de sécrétion (16).

Fonctions extracellulaires

La dégradation de la CgA s'apparente à celle des pro-hormones et des pro-neuropeptides. La protéine peut être clivée au niveau de plusieurs de ses sites polybasiques pour générer des peptides biologiquement actifs et ce, de façon spécifique de tissus. Cependant les rôles biologiques des peptides ainsi générés sont mal connus car leurs récepteurs spécifiques n'ont pas été caractérisés et leurs mécanismes d'action ne sont pas bien établis. La pancréastatine (portion 250-301 de la CgA humaine) est le premier fragment de la CgA identifié. C'est un peptide qui inhibe la sécrétion d'insuline du pancréas endocrine (17,18). Il contrôle également le métabolisme hépatique du glycogène (19). La pancréastatine administrée de façon exogène diminue la captation du glucose par les muscles squelettiques (20). De plus, elle a la capacité d'inhiber la sécrétion de la PTH par la parathyroïde, la libération d'amylase du pancréas exocrine et celle d'acide gastrique des cellules pariétales (21). La vasostatine/bêta-granine est un peptide généré à partir de l'extrémité N-terminale de la CgA. Elle peut se présenter sous une forme de 76 acides aminés (vasostatine I, portion 1-76) ou de 115 acides aminés (vasostatine II, portion 1-115) en fonction des tissus. Elle inhibe la vasoconstriction veineuse (22) et module l'adhésion des fibroblastes et des cellules musculaires lisses des artères coronariennes (23). La vasostatine bovine inhibe la sécrétion de la PTH (24). La parastatine porcine (portion 347-419) est aussi capable d'inhiber la sécrétion de la PTH (25). Un peptide homologue à la portion 1-40 de la CgA humaine inhibe la sécrétion de calcitonine et de PTHrP et stimule la sécrétion du CTRP (*calcitonin related peptide*) (26,27). Les chromacines I et II, ainsi que la prochromacine, semblent posséder une activité bactériolytique et antifongique. La catestatine (portion 352-372) semble avoir un rôle dans le rétrocontrôle négatif de la sécrétion des catécholamines par les cellules chromaffines de la médullo-surrénale.

MÉTHODES DE DOSAGE

Le développement d'une méthode de dosage de la CgA sérique s'est heurté à deux problèmes techniques importants : la difficulté à obtenir la protéine purifiée et le degré élevé de protéolyse de la protéine *in vivo*. Ce n'est qu'en 1984, soit 19 ans après sa découverte, que O'Connor et al. (28) ont décrit le premier dosage sérique de la CgA par un RIA compétitif. Cette technique, qui utilise un anticorps polyclonal dirigé contre la protéine native et des standards de CgA humaine isolée d'un phéochromocytome, est considérée comme la première qui a établi la valeur clinique de l'évaluation de ce marqueur. Suite à la publication de cette méthode, bon nombre d'équipes ont adopté et transposé le dosage décrit par O'Connor et al. afin d'en éprouver la valeur clinique. La plupart des données publiées jusqu'à récemment ont été obtenues avec de tels dosages compétitifs. Mais plusieurs immunoessais, RIA (29,30), ELISA (31-34), IRMA (35) ou ILMA (36), ont été développés au cours des années suivantes. Ces méthodes, compétitives ou non compétitives, sont basées sur l'utilisation de divers traceurs (enzymatiques ou luminescents), standards (CgA bovine) ou anticorps (polyclonaux et/ou monoclonaux).

En général, les résultats obtenus avec les immunoessais enzymatiques corrélaient bien avec ceux obtenus par RIA. Certaines études ont rapporté des résultats discordants par

Tableau 1

Valeurs de référence et limites décisionnelles pour le dosage de la CgA plasmatique.

Trousses	Compagnies	Types d'essai	Valeurs de référence	Limites décisionnelles
CGA-RIA CT	CIS bio international (Gif-sur-Yvette Cedex, France)	RIA	0- 99 µg/L	100 µg/L
DAKO Chromogranin A	DAKO A/S (Glostrup, Danemark)	ELISA	0- 19 U/L	20 U/L
CgA	EuroDiagnostica (Malmö, Suède)	RIA	0- 4,1 nmol/L	4,2 nmol/L
CgA	Clinique Mayo (Dosage ARUP)	ELISA	H 0-76 µg/L F 0-51 µg/L	200 µg/L

rapport à la technique de O'Connor et al. (28) dus aux problèmes de purification et de protéolyse de la CgA ainsi qu'au choix des anticorps (37). L'utilisation d'anticorps dirigés contre la partie médiane de la molécule, moins sensible à la protéolyse, est recommandée (37) puisque la mesure de la CgA intacte montre une plus grande sensibilité pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines que la mesure des fragments (38). De plus, cette reconnaissance des épitopes de la CgA par les anticorps influence de façon importante la sensibilité diagnostique et par le fait même, l'utilité clinique du dosage (37,39). Puisque tous les essais démontrent un degré variable de réactivité croisée avec les fragments produits par le clivage de la CgA dans la circulation, l'étendue des valeurs de référence varient d'une méthode à l'autre et doit être déterminée pour chaque essai (40).

Aucune différence significative entre le sérum et le plasma (héparine, EDTA, fluorure/oxaloacétate) n'a été observée dans les résultats de CgA sérique mesurés par une méthode RIA (29). Des plasmas riches et pauvres en plaquettes ont des concentrations similaires en CgA démontrant que les plaquettes ne sont pas une source de cette protéine (29).

L'immunoréactivité de la CgA dans le plasma s'est révélée stable malgré plusieurs cycles de congélation/décongélation, une incubation prolongée à 37°C ou la lyophilisation (29). L'entreposage du sérum à température de la pièce pendant deux jours n'a eu aucun effet sur les concentrations de CgA (36). Il semble donc que la CgA soit une molécule robuste et que les échantillons prélevés ne demandent pas de précaution particulière pour la manipulation et l'entreposage.

Le dosage par méthode ELISA (DAKO) devrait être disponible à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont au moment de la publication de cet article. Un jeûne de 8 heures est recommandé et le sang est prélevé dans un tube EDTA qui est transporté sur glace au laboratoire. Le tube est rapidement centrifugé et le plasma congelé.

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Les valeurs de référence de la CgA sérique varient en fonction de la méthode de dosage utilisée (Tableau 1). Le mode de standardisation et les unités de mesure peuvent différer entre les méthodes. Cependant il a été démontré que les taux sériques de CgA ne variaient pas en fonction de l'âge et/ou du sexe (37). Chez les individus normaux, on n'observe pas de

variation circadienne, de semaine en semaine ou diurne (41). La posture (28), le tabagisme ou la grossesse (29,37) entraînent des variations non significatives des niveaux de CgA. La phlébotomie elle-même résulte en une augmentation du niveau sérique d'environ 12 % (29). Un exercice physique intense conduit à une augmentation d'environ 36 % 15 minutes après l'effort, ce qui demeure une augmentation modeste en comparaison des niveaux atteints lors de néoplasies endocrines (42). Par contre, les stress majeurs, comme un arrêt cardiaque, associés à une sécrétion de catécholamines d'origine médullosurrénale, modifient substantiellement les taux de CgA (37). Pour la même raison, des variations significatives de CgA peuvent être observées lors des tests dynamiques de type hypoglycémie insulémique (43). Mais les augmentations les plus importantes s'observent lors de l'insuffisance rénale (29,44) ou d'achlorhydrie causée par la gastrite chronique atrophique, la maladie de Biermer ou un traitement prolongé avec des inhibiteurs de la pompe à protons (37). En insuffisance rénale, le taux plasmatique de la CgA augmente parallèlement à la sévérité de l'atteinte. Lorsque la créatinine excède 400 µmol/L, les niveaux de CgA rejoignent les valeurs retrouvées chez les individus atteints d'une tumeur neuroendocrine (29). En comparaison, une insuffisance hépatocellulaire sévère n'élève que légèrement les niveaux de la protéine (29). Chez les patients très urémiques, l'immunoréactivité est retrouvée dans les fragments de faible poids moléculaire suggérant que le rein est un des sites d'élimination de la CgA (37). On n'observe pas de variation significative de la concentration de CgA dans le diabète mellitus sans complication (29) ou dans la maladie de Parkinson (37). Les patients souffrant d'hypertension essentielle ont des niveaux significativement plus élevés que les sujets normotendus et les thérapies antihypertensives (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêta-bloquants, diurétiques) n'ont aucun effet sur les niveaux de CgA (37).

INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE

La définition de cellules neuroendocrines a beaucoup évolué ces dernières années. La classification APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*) proposée par Pearson en 1969 décrivait ces cellules comme produisant des hormones polypeptidiques et des amines biogènes identiques à celles produites dans les neurones (45). Initialement, on croyait à tort que toutes ces cellules prenaient naissance à partir du neuroectoderme. La définition actuelle est basée sur les critères suivants, indépendamment du siège et de l'origine embryologique des cellules neuroendocrines (46) :

- production de neurotransmetteurs, neuromodulateurs ou hormones neuropeptidiques
- présence de granules de sécrétion à cœur dense
- absence d'axone et de synapse

En pratique, la CgA, à cause de sa distribution ubiquitaire dans les cellules du système neuroendocrine, joue un rôle de marqueur moléculaire, notamment comme marqueur de la sécrétion des tumeurs neuroendocrines (6,47).

Tableau 2

Détection de la chromogranine A dans les tumeurs neuroendocrines (données extraites de la référence 40).

<u>Tumeurs de l'adénohypophyse</u>
Corticotropinome (Cushing)
Gonadotropinome
Somatotropinome (acromégalie)
Thyrotropinome
<u>Tumeurs cliniquement non fonctionnelles</u>
Adénome hypophysaire à cellules nulles (null-cell)
Tumeur non fonctionnelle des îlots
<u>Tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques</u>
Carcinoïde
Gastrinome
Glucagonome
Insulinome
Somatostatine
VIPome
<u>Carcinome médullaire de la thyroïde</u>
<u>Tumeur des cellules de Merkel (peau)</u>
<u>Tumeurs neurales</u>
Ganglioneuroblastome
Ganglioneurone
Médulloblastome
Neuroblastome
<u>Tumeurs parathyroïdiennes</u>
<u>Phéochromocytome-paragangliome</u>
<u>Tumeurs du système neuroendocrine diffus (hors du système gastro-pancréatique)</u>
Carcinoïde bronchiale
Carcinome du poumon à petites cellules
Carcinome des grosses cellules neuroendocrines du poumon

Marqueur tissulaire

La CgA peut être utilisée en tant que marqueur tissulaire pour les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs dérivées du système nerveux, les tumeurs neuroendocrines ayant perdu leur capacité à sécréter des hormones peptidiques, les tumeurs produisant des hormones sans effet clinique apparent et les hyperplasies neuroendocrines (Tableau 2) (40). Les marquages immunohistologiques doivent toujours être interprétés avec réserve puisqu'il existe plusieurs causes documentées de faux négatifs. Les épitopes peuvent être détruits ou inaccessibles à cause de la fixation ou de changements *post-mortem*. Ils peuvent également être masqués par la liaison *in vivo* à d'autres

molécules. Certaines cellules peuvent présenter un épitope possédant des modifications post-traductionnelles différentes de celles de la protéine ayant servi à produire l'anticorps. L'épitope peut être présent mais en quantité insuffisante pour sa détection ou encore totalement absent des cellules neuroendocrines (40). C'est le cas des lactotrophes, les cellules adénohypophysaires produisant la prolactine, qui n'expriment pas la CgA, mais plutôt la CgB et la SgII (48,49). Les techniques de biologie moléculaire, telles l'hybridation *in situ* et le transfert d'ARN (*Northern blot*), qui détectent l'ARN messager plutôt que les épitopes protéiques, sont plus fiables et permettent de détecter l'expression, même très faible, du gène de la CgA (40).

Marqueur sérique

La cosécrétion de la CgA avec les hormones peptidiques ou les amines biogènes présents dans les granules de sécrétion permet l'utilisation de cette protéine comme marqueur de sécrétion des tumeurs neuroendocrines. Puisque plusieurs tissus contribuent à la production de la CgA circulante, le niveau plasmatique normal est beaucoup plus important que celui de la plupart des hormones peptidiques. Par conséquent, il est plus difficile d'augmenter les taux de CgA au-dessus du niveau de base physiologique (50). C'est pourquoi les tumeurs neuroendocrines de faible volume, comme les insulinomes, les paragangliomes et les adénomes hypophysaires ne sont pas décelables de façon précoce avec un dosage sérique de CgA (51-53). Leur détection repose plutôt sur les signes et symptômes induits par la sécrétion de peptides ayant des actions physiologiques importantes (ex. insuline) ou par la compression de tissus importants dans leur environ immédiat. Dans ces cas, la CgA ne peut pas compétitionner en sensibilité ou en spécificité avec les hormones peptidiques utilisées comme marqueur de tumeur (40). Il existe cependant plusieurs situations où le dosage sérique de la CgA peut avoir un intérêt clinique.

Phéochromocytome

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines pouvant se présenter sous forme sporadique ou familiale, et qui proviennent de tumeurs des cellules chromaffines de la médullosurrénale. C'est une maladie relativement rare, avec une incidence de 1 à 8 cas par million d'individus par année, et qui ne représente que 0,5 % des patients testés pour hypertension. Les catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine et dopamine) sont les principaux produits de sécrétion des cellules chromaffines. Les phéochromocytomes, quant à eux, sécrètent principalement la norépinéphrine, plus rarement l'épinéphrine, et très rarement de la dopamine ou aucune catécholamine (54). Le diagnostic de la maladie est établi sur le critère d'une production excessive de catécholamines, habituellement détectée par des dosages de catécholamines ou de leurs métabolites (méthanéphrines et acide vanilmandélique) dans l'urine ou le plasma (55).

Dans la forme sporadique de la maladie, l'augmentation des niveaux de CgA démontre une sensibilité de 83 % et une spécificité de 96 % pour le diagnostic du phéochromocytome (56). Cette performance est similaire à celle des marqueurs de routine. D'Herbomez et al. (57) ont obtenu une sensibilité de 90,2 %. La spécificité était de 99 % dans un groupe de témoins normotendus et de 92,3 % dans un groupe de sujets hypertendus. De plus, la concentration de CgA corrèle

étroitement avec la masse tumorale (56,58). Par contre, les phéochromocytomes de petite taille, asymptomatiques ou survenant dans le cadre de pathologie familiale (MEN IIa, maladie de von Hippel-Lindau) peuvent passer inaperçus (58,59).

L'augmentation isolée, précoce des taux de CgA peut être le premier signe d'une évolution du phéochromocytome vers la malignité (60). Environ 10 % des phéochromocytomes sont malins. Le seul critère défini pour établir la malignité est la présence de métastases à des endroits où il n'y a normalement pas de cellules chromaffines. Les sites de métastases les plus communs sont le squelette (> 50 %), le foie (50 %) et les poumons (30 %) (54). Ce diagnostic est important puisqu'un phéochromocytome malin peut être efficacement traité par chimiothérapie (61). Rao et al. (62) ont mesuré des niveaux plasmatiques (moyenne \pm 2 ET) de CgA de $48 \pm 3,0$ ng/mL chez des sujets normaux, de $188 \pm 40,5$ chez des patients atteints de phéochromocytome bénin et de 2932 ± 960 chez des patients atteints de la forme maligne de la maladie. Le marqueur permet donc de discriminer entre les formes bénigne et maligne du phéochromocytome. Après excision des tumeurs bénignes, les niveaux de CgA retournent à la normale. Chez les patients atteints d'une tumeur maligne répondant bien au traitement de chimiothérapie, les niveaux de CgA chutent significativement. Les patients qui ne répondent pas au traitement voient leur niveau de CgA demeurer élevé. Le dosage de la CgA peut donc être utile pour suivre le traitement de la maladie et détecter une récurrence (62). Il est à noter que plusieurs médicaments utilisés de routine pour le diagnostic ou le traitement du phéochromocytome (phentolamine, tyramine, clonidine, métoprolol) n'influencent pas les niveaux sériques de CgA (56).

Tumeur carcinoïde

Les tumeurs carcinoïdes proviennent d'une prolifération néoplasique de cellules entérochromaffines (ECL). Ces cellules ont une distribution quasi ubiquitaire mais se retrouvent principalement dans le système gastro-intestinal, le tractus urogénital et l'épithélium bronchial (54). Elles sont spécialisées dans la synthèse, l'accumulation et la sécrétion de la sérotonine (5-HT). Les tumeurs de cellules ECL peuvent également sécréter l'ACTH, l'histamine, la dopamine, la substance P, la neurotensine, les prostaglandines, la kallikréine et la tachykinine (54). Quand la 5-HT est produite et sécrétée dans la circulation porte, elle est efficacement métabolisée par le foie et ne cause habituellement pas de signes ou de symptômes cliniques. Par contre, en présence de métastases ou de lésions primaires au foie, dans les bronches ou les ovaires, des caractéristiques systémiques du syndrome carcinoïde deviennent apparentes dont des bouffées congestives, diarrhées, douleurs abdominales ou atteinte des valvules cardiaques (54). L'incidence de la maladie est de 0,8 à 2,1 cas par 100 000 individus par année (8,4 cas sur 10 000 détectés à l'autopsie) (54). La majorité des tumeurs carcinoïdes sont sporadiques mais 10 %, principalement celles en provenance de l'intestin antérieur, sont associées au MEN I ou, plus rarement, au MEN II. Dans 45 % des cas, les métastases sont déjà évidentes lors du diagnostic (54).

Les patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen ont des niveaux élevés de 5-HT et le dosage du 5-HIAA urinaire, un métabolite de la 5-HT, est habituellement utilisé pour établir le diagnostic et suivre le traitement (sensibilité 73 %, spécificité 100 %) (63). La stabilité de la CgA sérique en fait une alternative

très intéressante au dosage de la 5-HT ou du 5-HIAA urinaire (6,64). Les niveaux de CgA sont élevés chez 80 % de ces patients et corrélerent avec la masse tumorale. Pour ce type de tumeur, le dosage de la CgA représente un marqueur pronostique et son augmentation précède les évidences radiographiques de récurrence (65-67). C'est une variable prédictive indépendante de mortalité (68,69). Les tumeurs de l'intestin antérieur ou postérieur sécrètent rarement la 5-HT. Chez les patients atteints de ces types de tumeur, seule la présence d'un syndrome carcinoïde peut justifier un dosage de 5-HIAA (54). Alternativement, la CgA est élevée chez 93 % des patients ayant des tumeurs carcinoïdes pulmonaires métastatiques ou des tumeurs carcinoïdes gastriques ou thymiques (70-72). Cependant la faible spécificité du marqueur fait qu'il ne doit pas être utilisé dans un but de diagnostic différentiel d'une tumeur pulmonaire détectée à la radiographie (72).

Les plus hauts niveaux sériques de CgA se retrouvent chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes avec métastases, jusqu'à 1000 fois la limite supérieure des valeurs de référence (52). Le protocole suggéré est de mesurer la CgA de routine chez tous les patients atteints de tumeurs carcinoïdes, le 5-HIAA urinaire chez tous les patients atteints de tumeurs carcinoïdes de l'intestin moyen présentant un syndrome carcinoïde et/ou des métastases hépatiques et les marqueurs appropriés dans le cas de syndrome d'hypersécrétion (54). Il est à noter que l'octréotide (Sandostatine, un analogue de la somatostatine), fréquemment utilisé dans le traitement des tumeurs carcinoïdes supprime significativement les niveaux sériques de CgA chez 85 % des patients traités et que cette réponse est associée à une amélioration de l'état clinique (64,72).

Gastrinome

Dans le cas des gastrinomes, aucune étude n'a pu démontrer jusqu'à maintenant de corrélation entre les taux sanguins de CgA et ceux de la gastrine (59). Des études immunohistochimiques ont pu démontrer la présence de CgA au niveau des cellules G antrales, des cellules ECL et des cellules G ectopiques des gastrinomes, ce qui explique la forte sensibilité du marqueur (59). Toutefois, il est difficile d'évaluer si l'augmentation de CgA est le résultat d'une sécrétion tumorale ou le reflet de l'action de la gastrine qui entraîne l'hyperplasie des cellules ECL. L'excision de l'estomac réduit considérablement les taux de CgA et ce même sans excision de la tumeur (73). Inversement, l'absence de normalisation des taux de CgA peut s'observer chez des patients opérés et guéris de leur gastrinome, ce qui témoigne d'une hyperplasie résiduelle des cellules ECL (74). On peut également remarquer que l'hyperplasie des cellules neuroendocrines de la muqueuse gastrique, lors d'un traitement prolongé à l'oméprazole d'ulcères peptiques, amène également une augmentation des taux de CgA sériques (75).

Marqueur universel des néoplasies endocrines multiples

La définition de la néoplasie endocrinienne multiple de type I (MEN I) repose sur la présence d'au moins 2 des trois tumeurs principales suivantes : adénome parathyroïdien, tumeurs entéro-pancréatiques, tumeurs hypophysaires (47). Le diagnostic peut être posé par un test génétique pour la détection de mutations sur le gène suppresseur de tumeur MEN I. Cependant aucune mutation n'est retrouvée dans 10-20 % des cas, à cause d'un défaut dans l'amplification PCR ou d'une mutation dans une

région non testée (47). Les tumeurs pancréatiques se retrouvent chez 75 % des patients atteints de MEN I et leur taux sérique de CgA est fréquemment élevé (~70 % des patients). Les niveaux les plus élevés sont observés dans les tumeurs pancréatiques visibles à la radiographie. Des niveaux intermédiaires de CgA sont atteints lorsque les patients présentent des résultats élevés pour au moins deux marqueurs de tumeurs indépendants (PTH, GH, PRL, PP, gastrine, etc.) (76). Le niveau de CgA semble donc corréluer avec la masse tumorale. La variation de CgA chez ces patients est très prononcée à cause de l'instabilité tumorale. Des mesures répétées et une interprétation attentive sont nécessaires pour utiliser la CgA dans le suivi des patients atteints de MEN I (76). Malgré le fait que la CgA soit le marqueur unique le plus sensible de détection d'un cancer pancréatique chez les patients atteints de MEN I, la mesure unique de la CgA n'est pas recommandée chez ces patients car l'augmentation des concentrations de CgA est faible dans les cas de tumeurs restreintes (40,76).

Cancer de la prostate

L'adénocarcinome de la prostate est considéré comme dérivant des cellules épithéliales luminales exocrines des acinis prostatiques. Ces cellules sont sensibles aux androgènes et sécrètent l'antigène prostatique spécifique (APS) qui est le marqueur de tumeur utilisé dans ce type de cancer. Mais plusieurs études ont mis en évidence une hétérogénéité des carcinomes prostatiques. On retrouve la présence de cellules neuroendocrines diffuses ou en amas dans un nombre substantiel de ces tumeurs et de leurs métastases (40). Les cellules neuroendocrines ne produisent pas d'APS et comme elles ne possèdent pas de récepteurs aux androgènes, elles sont insensibles à leur action (77). L'origine de ces cellules neuroendocrines demeure inconnue. La présence de cellules neuroendocrines dans la prostate saine suggère l'hypothèse qu'elles puissent réguler la croissance et la fonction des cellules prostatiques (78). Plusieurs données probantes suggèrent que les cellules neuroendocrines des tumeurs prostatiques proviennent d'une différenciation des cellules cancéreuses (40). Cette différenciation peut être identifiée dans la plupart des cas de carcinome prostatique et 10-20 % des tumeurs de la prostate démontrent une différenciation importante (79).

La CgA sérique est souvent augmentée dans le cancer de la prostate. Les niveaux corréleront bien avec le stade de la tumeur mais ne permettent pas de distinguer entre une hyperplasie bénigne et un cancer (78). Ce marqueur a de plus la propriété d'identifier les cancers insensibles aux androgènes. Des niveaux élevés de CgA peuvent permettre d'identifier des patients avec cancer de la prostate et des taux normaux d'APS (78,79). Chez les patients ayant un cancer disséminé et traités aux hormones et chez les patients avec une tumeur d'un grade avancé, l'utilisation de l'APS comme marqueur sérique est moins fiable. Dans ces cas, un déclin des niveaux d'APS n'indique pas toujours une rémission du cancer. Après la thérapie, les cellules sensibles aux androgènes ont une croissance inhibée entraînant une diminution des niveaux d'APS alors que les cellules insensibles aux androgènes ne répondent pas du tout au traitement. La différenciation et la prolifération des cellules neuroendocrines qui ont perdu leur capacité à sécréter l'APS ne seront pas détectées dans ce cas (80).

En tant que marqueur des tumeurs de la prostate, la CgA souffre de deux faiblesses importantes : premièrement toutes les tumeurs ne contiennent pas de cellules neuroendocrines et deuxièmement ces cellules ne sont pas toujours en quantité suffisante pour être détectées dans les stades précoces de la maladie (77). Cependant le dosage de la CgA demeure intéressant dans le suivi thérapeutique du cancer de la prostate et le niveau sérique de CgA est un facteur pronostique indépendant dans les cas de cancer résistant aux androgènes. En combinaison avec le dosage de l'APS, la CgA prédit efficacement le pronostic après une thérapie endocrinienne (81).

CONCLUSION

La CgA est un marqueur utilisé de routine en immunohistochimie et de nombreuses études cliniques ont démontré l'intérêt du dosage de la CgA circulante dans l'approche diagnostique et pronostique des tumeurs neuroendocrines, principalement les phéochromocytomes et les tumeurs carcinoïdes. Ce dosage peut également être utile dans le suivi de la progression ou de la régression d'une tumeur lors d'un traitement. La CgA est un marqueur général de tumeurs neuroendocrines prometteur, qui s'est même révélé supérieur en sensibilité et spécificité à un autre marqueur général, l'énolase spécifique aux neurones (82).

RÉFÉRENCES

1. Banks P, Helle KB. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J* 1965;97:40C-41C.
2. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD. Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. *Nature* 1967;215:58-9.
3. Lee RW, Huttner WB. Tyrosine-O-sulfated proteins of PC12 pheochromocytoma cells and their sulfation by a tyrosyl-protein sulfotransferase. *J Biol Chem* 1983;258:11326-34.
4. Rosa P, Zanini A. Characterization of adenohipophysial polypeptides by two-dimensional gel electrophoresis. II. Sulfated and glycosylated polypeptides. *Mol Cell Endocrinol* 1981;24:181-93.
5. Fischer-Colbrie R, Laslop A, Kirchmair R. Secretogranin II: molecular properties, regulation of biosynthesis and processing of the neuropeptide secretoneurin. *Prog Neurobiol* 1995;46:49-70.
6. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-49.
7. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci* 1991;16:27-30.
8. Reiffen FU, Gratzl M. Ca²⁺ binding to chromaffin vesicle matrix proteins: effect of pH, Mg²⁺ and ionic strength. *Biochemistry* 1986;25:4402-6.
9. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell* 2001;106:499-509.
10. Yoo SH, Albanesi JP. Ca²⁺-induced conformational change and aggregation of chromogranin A. *J Biol Chem* 1990;265:14412-21.

11. Gorr SU, Dean WL, Radley TL, Cohn DV. Calcium-binding and aggregation properties of parathyroid secretory protein-I (chromogranin A). *Bone Miner* 1988;4:17-25.
12. Pimplikar SW, Huttner WB. Chromogranin B (secretogranin I), a secretory protein of the regulated pathway, is also present in a tightly membrane-associated form in PC12 cells. *J Biol Chem* 1992;267:4110-8.
13. Tooze SA, Huttner WB. Cell-free protein sorting to the regulated and constitutive secretory pathways. *Cell* 1990;60:837-47.
14. Chanat E, Huttner WB. Milieu-induced, selective aggregation of regulated secretory proteins in the trans-Golgi network. *J Cell Biol* 1991;115:1505-9.
15. Glombik MM, Kromer A, Salm T, Huttner WB, Gerdes HH. The disulfide-bonded loop of chromogranin B mediates membrane binding and directs sorting from the trans-Golgi network to secretory granules. *EMBO J* 1999;18:1059-70.
16. Seidah NG, Hendy GN, Hamelin J, Paquin J, Lazure C, Metters KM, et al. Chromogranin A can act as a reversible processing enzyme inhibitor. Evidence from the inhibition of the IRCM-serine protease 1 cleavage of pro-enkephalin and ACTH at pairs of basic amino acids. *FEBS Lett* 1987;211:144-50.
17. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V, Makk G, Feistner GJ. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature* 1986;324:476-8.
18. Ishizuka J, Asada I, Poston GJ, Lluís F, Tatemoto K, Greeley GH Jr, et al. Effect of pancreastatin on pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Pancreas* 1989;4:277-81.
19. Kitayama N, Tateishi K, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimazoe T, Kono A, et al. Pancreastatin molecular forms in normal human plasma. *Life Sci* 1994;54:1571-8.
20. Cadman PE, Rao F, Mahata SK, O'Connor DT. Studies of diglycemic peptide, pancreastatin, using a human forearm model. *Ann NY Acad Sci* 2002;971:528-9.
21. Sanchez-Margalet V, Gonzalez-Yanes C, Santos-Alvarez J, Najib S. Pancreastatin. Biological effects and mechanisms of action. *Adv Exp Med Biol* 2000;482:247-62.
22. Aardal S, Helle KB, Elsayed S, Reed RK, Serck-Hanssen G. Vasostatins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments. *J Neuroendocrinol* 1993;5:405-12.
23. Ratti S, Curnis F, Longhi R, Colombo B, Gasparri A, Magni F, et al. Structure-activity relationships of chromogranin A in cell adhesion. Identification of an adhesion site for fibroblasts and smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2000;275:29257-63.
24. Russell J, Gee P, Liu SM, Angeletti RH. Inhibition of parathyroid hormone secretion by amino-terminal chromogranin peptides. *Endocrinology* 1994;135:337-42.
25. Fasciotto BH, Trauss CA, Greeley GH, Cohn DV. Parastatin (porcine chromogranin A347-419), a novel chromogranin A-derived peptide, inhibits parathyroid cell secretion. *Endocrinology* 1993;133:461-6.
26. Deftos LJ, Hogue-Angeletti R, Chalberg C, Tu S. A chromogranin A-derived peptide differentially regulates the secretion of calcitonin gene products. *J Bone Miner Res* 1990;5:989-91.
27. Deftos LJ, Hogue-Angeletti R, Chalberg C, Tu S. PTHrP secretion is stimulated by CT and inhibited by CgA peptides. *Endocrinology* 1989;125:563-5.
28. O'Connor DT, Bernstein KN. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1984;311:764-70.
29. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neuroplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem* 1989;35:1631-7.
30. Syversen U, Jacobsen MB, O'Connor DT, Ronning K, Waldum HL. Immunoassays for measurement of chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in humans: correspondence in patients with neuroendocrine neoplasia. *Neuropeptides* 1994;26:201-6.
31. Boomsma F, Bhaggoe UM, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA. Sensitivity and specificity of a new ELISA method for determination of chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Clin Chim Acta* 1995;239:57-63.
32. Nagasawa S, Nishikawa Y, Jun L, Futai Y, Kanno T, Iguchi K, et al. Simple enzyme immunoassay for the measurement of immunoreactive chromogranin A in human plasma, urine and saliva. *Biomed Res* 1998;19:407-10.
33. Wu TL, Chang CP, Tsao KC, Sun CF, Wu JT. Development of a microplate assay for serum chromogranin A (CgA): establishment of normal reference values and detection of elevated CgA in malignant diseases. *J Clin Lab Anal* 1999;13:312-9.
34. Tsao KC, Wu JT. Development of an ELISA for the detection of serum chromogranin A (CgA) in prostate and non-neuroendocrine carcinomas. *Clin Chim Acta* 2001;313:21-9.
35. Degorce F, Goumon Y, Jacquemart L, Vidaud C, Bellanger L, Pons-Anicet D, et al. A new human chromogranin A (CgA) immunoradiometric assay involving monoclonal antibodies raised against the unprocessed central domain (145-245). *Br J Cancer* 1999;79:65-71.
36. Bender H, Maier A, Wiedenmann B, O'Connor DT, Messner K, Schmidt-Gayk H. Immunoluminometric assay of chromogranin A in serum with commercially available reagents. *Clin Chem* 1992;38:2267-72.
37. Baudin E, Degorce F. Méthodologie et utilisation du dosage de la chromogranine A en biologie clinique. *M/S* 2001;17:438-47.
38. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995;144:49-59.
39. Jensen TB, Hilsted L, Rehfeld JF. Library of sequence-specific radioimmunoassay for human chromogranin A. *Clin Chem* 1999;45:549-60.
40. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1998;28:431-40.
41. Takiyuddin MA, Neumann HP, Cervenka JH, Kennedy B, Dinh TQ, Ziegler MG, et al. Ultradian variations of chromogranin A in humans. *Am J Physiol* 1991;261:R939-44.
42. Elias AN, Wilson AF, Pandian MR, Kayaleh R. Chromogranin A concentrations in plasma of physically active men after acute exercise. *Clin Chem* 1992;38:2348-9.

43. Takiyuddin MA, Baron AD, Cervenka JH, Barbosa JA, Neumann HP, Parmer RJ, et al. Suppression of chromogranin-A release from neuroendocrine sources in man: pharmacological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:616-22.
44. Ziegler MG, Kennedy B, Morrissey E, O'Connor DT. Norepinephrine clearance, chromogranin A and dopamine beta hydroxylase in renal failure. *Kidney Int* 1990;37:1357-62.
45. Pearson AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-13.
46. Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:1-17.
47. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
48. Destefano DB, Lloyd RV, Pike AM, Wilson BS. Pituitary adenomas. An immunohistochemical study of hormone production and chromogranin localization. *Am J Pathol* 1984;116:464-72.
49. Lloyd RV, Iacangelo A, Eiden LE, Cano M, Jin L, Grimes M. Chromogranin A and B messenger ribonucleic acids in pituitary and other normal and neoplastic human endocrine tissues. *Lab Invest* 1989;60:548-56.
50. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Pandian MR, Stuenkel CA, Neumann PH, O'Connor DT. Neuroendocrine sources of chromogranin-A in normal man: clues from selective stimulation of endocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:360-9.
51. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Hoekstra R, Bouillon R, Lamberts SW. A comparison between the diagnostic value of the measurement of gonadotropins, alpha-subunit and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically non-functioning, alpha-subunit-secreting and gonadotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:784-9.
52. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314:1145-51.
53. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622-8.
54. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev* 2004;25:458-511.
55. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
56. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine* 1991;70:33-45.
57. D'herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, et al. Chromogranin assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001;42:993-7.
58. Neumann H, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329:1531-8.
59. D'herbomez M, Gouze V. La chromogranine A: un marqueur des tumeurs neuroendocrines. *Ann Biol Clin (Paris)* 2002;60:641-6.
60. Gouze V, D'herbomez M, Nocaudie M, Douillard C, Proye C, Vantghem MC. La chromogranine A, marqueur précoce de la récurrence d'un chromocytome malin. *Med Nucl* 2000;24:501-5.
61. Averbuch SD, Steakley CS, Keiser HR. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988;109:267-73.
62. Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension* 2000;36:1045-52.
63. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986;81:41-8.
64. Moattari AR, Deftos LJ, Vinik AI. Effects of sandostatin on plasma chromogranin-A levels in neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:902-5.
65. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.
66. Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000;9:173-9.
67. Tiensuu Janson EM, Oberg KE. Carcinoid tumours. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10:589-601.
68. Ferrari L, Seregini E, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. The biological characteristics of chromogranin A and its role as a circulating marker in neuroendocrine tumours. *Anticancer Res* 1999; 19:3415-27.
69. Syversen U, Jacobsen MB, Hanssen LE, O'Connor DT, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in human carcinoid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:1043-50.
70. Oberg K. Carcinoid tumours: molecular genetics, tumour biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002;14:38-45.
71. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Oberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998;43:223-8.
72. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by consensus workshop. *World J Surg* 1998;22:309-18.
73. Stabile BE, Howard TJ, Passaro E, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Arch Surg* 1990;125:451-3.
74. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer* 1999;85:1470-83.
75. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39:649-53.

76. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Oberg K, et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2712-7.
77. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. *Clin Cancer Res* 2004;10:3943-53.
78. Deftos LJ, Abrahamsson PA. Granins and prostate cancer. *Urology* 1998;51(Suppl5A):141-5.
79. Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, Scardino PT. Elevated plasma chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol* 1991;146:358-61.
80. Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, Haugen OA, Mjølnerod OK, Waldum HL. Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate. *Prostate* 1997;31:110-7.
81. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya A, Ito H. Chromogranin A concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167:512-5.
82. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998;78:1102-7.

ABRÉVIATIONS

ACTH	hormone adrénocorticotrophe
APS	antigène prostatique spécifique
APUD	amine precursor uptake and decarboxylation
CRE	élément de réponse à l'AMP cyclique
CTRP	peptide apparenté à la calcitonine
CgA	chromogranine A
CgB	chromogranine B
GH	hormone de croissance
ECL	cellules entérochromaffines
EDTA	acide éthylène diamine tétra acétique
ELISA	essai immunoenzymatique
5-HIAA	acide 5-hydroxy-indol-acétique
5-HT	sérotonine
ILMA	dosage immunoluminométrique
IRMA	dosage immunométrique
MEN	néoplasie endocrinienne multiple
pl	point isoélectrique
PRL	prolactine
PTHrP	peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne
RIA	essai radioimmunologique
SgI	sécrétogranine I
SgII	sécrétogranine II