

MENINGITE BACTERIENNE ET MACROPROLACTINOMES

L. AKKACHE, K. DAFEUR, N. KALAFATE, M. HADDAD, F. CHENTLI.

*Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques,
Hôpital Bab El Oued, Alger, Algérie.*

RÉSUMÉ: La méningite bactérienne cérébro-spinale est une maladie infectieuse rare mais grave de par ses conséquences neurologiques et pronostiques. Son association à une tumeur hypophysaire est exceptionnelle. Notre but est de rapporter 4 observations associant MBCSP et TH. Les trois premiers patients, âgés respectivement de 22, 49, et 25 ans, ont consulté pour un syndrome méningé. Le diagnostic de MBCSP a été confirmé. La recherche étiologique avait mis en évidence prolactinome invasif dans les 3 cas avec ou sans signes d'insuffisance anté hypophysaire. La méningite a été stérilisée et le prolactinome traité par des agonistes dopaminergiques, ce qui a permis de réduire le volume tumoral. La récurrence de la méningite n'est pas survenue, malgré l'absence du colmatage chirurgical de la brèche méningée. Notre quatrième patient âgé de 29 ans a, quant à lui, été adressé pour un prolactinome multidirectionnel, diagnostiqué à l'occasion de crises d'épilepsie. Après 3 opérations sans succès, il est mis sous bromocriptine qui a entraîné une réduction tumorale suivie de rhinorrhée puis d'un épisode de méningite. *En conclusion*, la méningite bactérienne cérébro-spinale a révélé 3 prolactinomes masculins et est apparu au décours d'un traitement médical dans le 4^e cas. Ces observations méritent une attention particulière de part leur gravité. Endocrinologues et neurochirurgiens doivent unir leurs efforts pour les éviter.

Mots clés : *Méningite, Tumeurs hypophysaires, Prolactinomes*

ABSTRACT: Suppurative meningitis is a life threatening disease. It is rarely observed in pituitary tumours, except when they destroy the sellar floor and/or invade the skull base. Our aim is to report 3 cases with SM and macroprolactinomas. The first three men aged respectively 22, 49, and 25 years old, consulted for symptoms of SM. The diagnosis was confirmed and cerebral MRI showed multidirectional PT invading cavernous sinuses. Hormonal assessment demonstrated high prolactin with or without pituitary deficits. After antibiotics, SM was sterilized. Then, prolactinomas were treated with dopamine agonists that were successful on prolactin and tumour size. The SM never relapsed, although the sellar floor was not surgically repaired. The 4th case concerned a 29 year-old man with a multidirectional prolactinoma, diagnosed after epilepsy crises. He was operated on 3 times in vain. Then he was given dopaminergic agonists. After a while he had rhinorrhea, then one episode of bacterial meningitis which never relapsed. *In conclusion*, in our study, bacterial meningitis has revealed the pituitary tumour in 3 cases and appeared after rhinorrhea secondary to bromocriptine intake in the fourth case. Endocrinologists and neurosurgeons should be aware of this life threatening condition and should repair as soon as possible the bony defect to avoid recurrence.

Key words : *Meningite, Pituitary tumors, Prolactinomas.*

INTRODUCTION

La méningite bactérienne cérébro-spinale (MBCSP) est une complication, heureusement rare mais grave, d'une tumeur hypophysaire sécrétante ou non. Elle est généralement secondaire à un processus hypophysaire géant et agressif ayant érodé le plancher sellaie et perforé les méninges. La brèche méningée, qui est habituellement colmatée par une tumeur sous pression ou par un bourgeon tumoral envahissant le sinus sphénoïdal, reste longtemps

silencieuse. Lorsque le volume tumoral est réduit après un traitement, qu'il soit médical, chirurgical ou radiothérapeutique, ou après un épisode d'apoplexie, la brèche osseuse et méningée laisse passer le LCR créant ainsi la rhinorrhée dont l'infection conduit à la méningite bactérienne. Dans certains cas la rhinorrhée peut passer inaperçue et c'est la méningite qui ouvre la scène et permet ainsi de révéler la tumeur hypophysaire comme dans 3 sur les 4 observations que nous rapportons.

OBSERVATIONS

Cas 1 : sujet de sexe masculin âgé de 22 ans, sans antécédents pathologiques a été hospitalisé en Aout 2005 dans un service de maladies infectieuses pour fièvre à 39°C, céphalées et vomissements associés à une baisse de l'acuité visuelle. L'examen clinique et le bilan para clinique étaient en faveur d'une méningite bactérienne avec septicémie. Une

bi-antibiothérapie par voie parentérale a permis de juguler l'épisode infectieux. Dans le cadre d'une recherche étiologique, l'IRM cérébrale avait découvert un macro-adénome hypophysaire géant mesurant 58 mm de hauteur, 38 mm de diamètre transverse et 35 mm de diamètre antéro-postérieur avec expansion supra-sellaire, latéro- et infra-sellaire (Fig.1)



Fig. 1 a : IRM en coupe coronale et sagittale : Processus sellaire multidirectionnel, suprasellaire (comblant le V3 et envahissant le lobe temporal), latérosellaire et infrasellaire vers les fosses nasales.

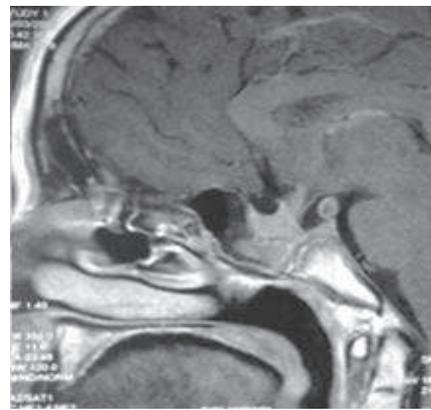


Fig. 1b : même patient sous traitement médical avec réduction très importante du volume tumoral.

Le bilan hormonal qui a été effectué, était en faveur d'un prolactinome apparemment pur (PRL = 1821ng/ml, norme < 30 ng/ml) avec une insuffisance gonadotrope et somatotrope. Les axes corticotrope et thyrotrope étaient conservés, de même que la post hypophyse (tableau N°1).

Vue l'importance du volume tumoral, le patient avait reçu en plus des antibiotiques des agonistes dopaminergiques type Bromocriptine, à la dose de 32,5 mg/jour

dans le but de réduire le volume tumoral et pouvoir procéder à un colmatage chirurgical de la brèche ostéo-méningée. Sous traitement la PRL s'est normalisée (25,3ng/ml) et le volume tumoral a été significativement réduit (tableau n°1).

Cas 2 : Patient âgé de 49 ans, aux antécédents de trois épisodes de méningite bactérienne, (1984, 1988, 1990) hospitalisé en Août 2000 dans un service de maladies infectieuses pour méningite récidivante

à pneumocoque et chez qui un transit isotopique du LCR avait démontré une brèche au niveau de l'étage antérieure de la base du crâne. La TDM cérébrale avait objectivé un macro processus intra-sellaire expansif et invasif de 47x40x30mm détruisant le plancher sellaire et avec de multiples expansions : supra sellaire, latérosellaire et infra-sellaire comblant le sinus sphénoïdal (Fig2).

L'examen clinique objectivait une rhinorrhée. Le bilan hormonal avait montré une hyperprolactinémie à 1818ng/ml, sans déficit anté

hypophysaire ni post hypophysaire, y compris l'axe gonadotrope.

Après antibiothérapie la méningite a été stérilisée, puis le patient est mis ultérieurement sous agonistes dopami-nergiques dans le but de réduire le volume tumoral dans un premier temps et pour pouvoir colmater la brèche dans un 2^o temps. Mais, quelques semaines, la rhinorrhée ait disparu sous agonistes dopaminergiques, avant que le colmatage chirurgical ne soit réalisé (Fig. 2 a et b).

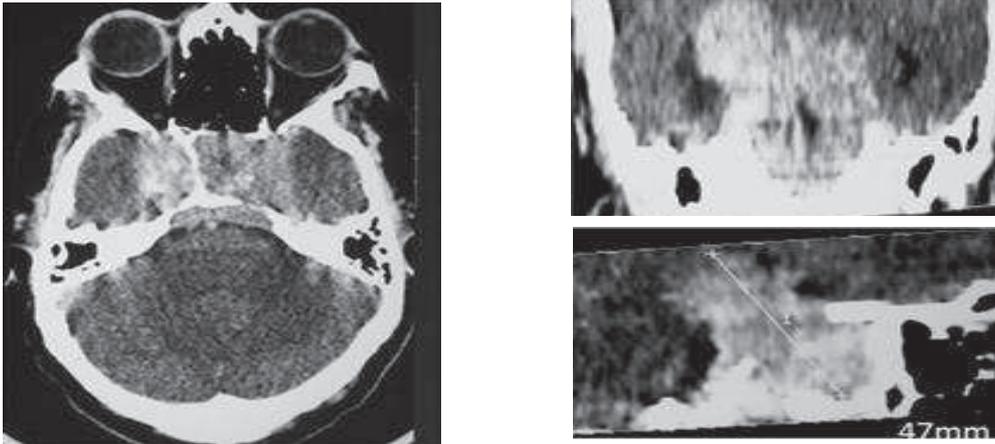


Fig.2 a : TDM en coupe axiale coronale et sagittale : Processus avec expansion supra et latérosellaire. Remarquez la rupture corticale.

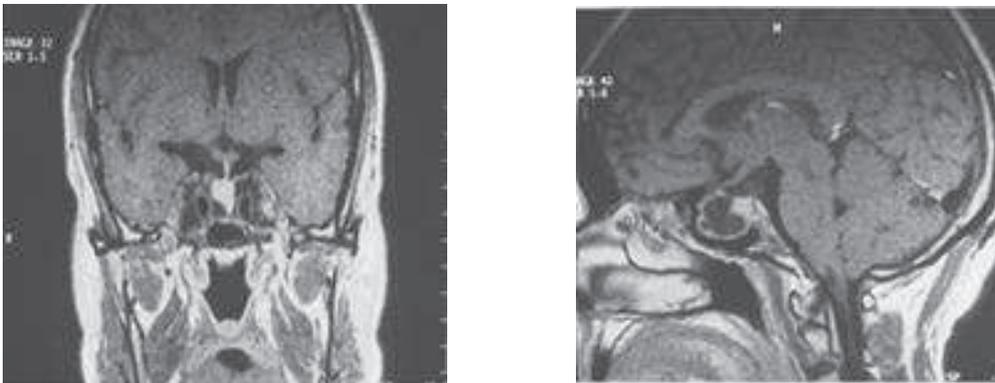


Fig. 2b : Même patient sur IRM en coupe coronale et sagittale : Réduction du volume tumoral et liquéfaction du processus sous bromocriptine

Cas N°3 : jeune homme âgé de 25 ans, aux antécédents d'otite chronique depuis l'enfance avec tympan perforé, admis pour adénome à prolactine diagnostiqué à l'occasion d'une recherche étiologique d'une méningite à pneumocoque.

A la TDM, il s'agit d'un prolactinome mesurant 30x30x30mm, hémorragique, avec expansion suprasellaire responsable d'une atrophie optique droite, infrasellaire

envahissant le sinus sphénoïdal et latérosellaire bilatérale avec atteinte du nerf moteur oculaire externe droit. Ce processus est responsable d'une insuffisance ante hypophysaire globale et post hypophysaire. Après substitution des axes cortico- et thyroïdienne et adjonction de bromocriptine (15mg/j) il y a eu normalisation de la PRL et réduction de 40% du volume tumoral. Par la suite il n'y a pas eu de récurrence de la méningite (Fig. 3a et b).



Fig. 3a : IRM en coupe coronale et sagittale : tumeur à extension supra et infra sella.

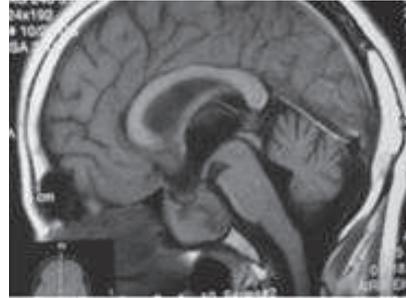


Fig. 3b : même patient sous bromocriptine : notez la réduction très nette du volume tumoral et la ptose du 3^o ventricule.

Cas n°4 : homme âgé de 29 ans présentant une hyperprolactinémie (PRL = 14 272 ng/ml) et à l'IRM une tumeur de 68x50x50mm, avec extensions vers le chiasma, les sinus caverneux et inférieure arrivant aux fosses nasales, diagnostiqué à l'occasion d'une crise d'épilepsie grand mal.

Il a été opéré à 3 reprises sans succès (2 fois en sous frontale et une en rhinoseptale). Il a ensuite été mis sous bromocriptine, aboutissant à une réduction tumorale (Fig. 4) et normalisation de la prolactine, mais avec apparition d'une rhinorrhée suivie de méningite, qui a pu être stérilisée.

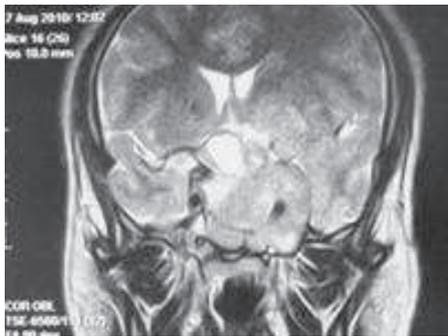


Fig. 4a : IRM en coupe coronale et sagittale : grosse tumeur ayant envahi le sinus caverneux gauche et le sinus sphénoïdal.



Fig. 4 b : IRM en coupe coronale et sagittale : diminution de la taille sous traitement médical

Paramètres	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas N°3	Cas N°4
Imagerie (hauteur x diamètre transverse x diamètre antero-postérieur)	58x38x35mm	47 x40x30mm	30x30x30mm	68x50x50mm
PRL (n <30ng/ml)	1821	1818	1781	14272
Testostérone (10.41-41.64)nmol/l	8.91	11.17	0.34	4.18
FSH (1-8)mu/ml	2.4	10.12	1.46	1.88
LH (0.6-12) mu/ml	1.29	2.84	1.4	1.3
Cortisol (154-638) nmol/l	317.57	380.79	93	613.2
FT4 (8.02-24.5) pmol/ml	10.05	8.97	4.46	9.98
TSH (0.2-4) µU/ml	1.5	0.51	/	/
Densité urinaire	1025	1020	Diurèse 6l	/
TRT : Bromocriptine en mg/24h	15	25	15	20

Tab. n° 1 : volume tumoral et bilan hormonal des 4 patients.

DISCUSSION

Chez nos 4 patients tous de sexe masculin, la méningite a compliqué un adénome à prolactine. Ceci est dû au fait que les prolactinomes sont les tumeurs hypophysaires les plus grosses et les plus invasives notamment dans le sexe masculin [1]. Par conséquent, ces tumeurs érodent souvent le plancher sellaire pour envahir le sinus sphénoïdal [2], voire le nasopharynx et le cavum [3]. La brèche ostéoméningée, qui fait communiquer directement l'espace intradurale avec l'espace extra-dural expose à l'infection bactérienne des structures méningo-encéphaliques [3, 4, 5].

Si la méningite aseptique a souvent été associée aux adénomes hypophysaires dans le cadre d'une apoplexie hypophysaire [6, 7], la méningite microbienne sans rhinorrhée a rarement été rapportée comme mode de révélation des adénomes hypophysaires. A

notre connaissance, seuls trois cas de méningites bactériennes sans rhinorrhée révélant un adénome hypophysaire ont été rapportés [3, 8, 9]. Par ailleurs, sur 29 articles publiés entre 1980 et 2011 [10], qui ont analysé 52 tumeurs hypophysaires associées à une fuite du liquide céphalo-rachidien, c'est-à-dire une rhinorrhée, seuls 7 parlaient d'une association à une méningite bactérienne cérébrospinale (13%). Ces cas avaient concerné aussi bien les méningites dites primitives, survenant avant tout traitement du processus hypophysaire, que secondaires à une chirurgie et/ou à la prise d'agonistes dopaminergiques comme dans notre quatrième observation.

En comparant les caractéristiques des trois méningites bactériennes révélant un adénome hypophysaire rapportées dans la littérature [3, 8, 9] à nos 4 observations (tableau 1), nous remarquons que tous les adénomes étaient des prolactinomes du sexe masculin (tableau 2).

	Sexe	Age (années)	Mode d'apparition	Atteinte du sinus sphénoïdal	Nature de l'adénome	
Cas A[3]	M	44	Spontané	Oui	Prolactinome	
Cas B[8]	M	69	Spontané	Non	Prolactinome	
Cas C[9]	M	64	Spontané	Oui	Prolactinome	
Notre série	Cas1	M	22	Spontané	Oui	Prolactinome
	Cas2	M	49	Spontané	Oui	Prolactinome
	Cas3	M	25	Spontané	Oui	Prolactinome
	Cas4	M	29	Sous bromocriptine précédée de chirurgie	Oui	Prolactinome

Tableau 2 : caractéristiques de nos malades comparées aux cas publiés.

Ceci est tout à fait prévisible dans la mesure où les sujets de sexe masculin présentent, comme nous l'avons déjà dit, les tumeurs hypophysaires les plus grosses et les plus agressives, érodant le plancher sellaire. Dans 6/7 cas la MBCSP était spontanée, mais chez l'un de nos patients la méningite a fait suite au traitement par la bromocriptine précédée de la chirurgie. Dans nos 3 premiers cas il se peut que la rhinorrhée soit passée inaperçue, même si elle n'a pas été retrouvée à l'interrogatoire.

L'âge moyen, variant entre 22 et 69 ans, ne semble pas être un facteur déterminant, par contre la nature de l'adénome ainsi que l'invasion du sinus sphénoïdal semblent fondamentaux. De ce fait les adénomes non fonctionnels, les somatotropes (dont le plancher hypophysaire est très épais) et les adénomes corticotropes sont plus rarement en cause. Les adénomes mixtes (somatolactotropes) de même que les adénomes gonadotropes devraient générer beaucoup de rhinorrhées et par conséquent plus de méningites de part leur volume et leur agressivité, mais comme ils sont rares, il n'y a à notre connaissance aucun cas de méningite dont ils étaient responsables.

Malgré la rareté de ce phénomène, il faudra penser à la tumeur hypophysaire chaque fois que l'origine de la méningite n'est pas évidente et à fortiori lorsqu'il existe des antécédents de céphalées, de troubles visuels et/ou d'anomalies gonadiques associées ou non à d'autres déficits antéhypophysaires et/ou post hypophysaires [5-11]. Les médecins qui prennent en charge les tumeurs hypophysaires qu'elles soient volumineuses avec de multiples extensions ou petites mais invasives doivent aussi être conscients du risque de méningite spontanée ou après mise en route d'un traitement médical qui doit être progressif et bien surveillé. Les chirurgiens devraient aussi trouver une solution adéquate pour la réparation des brèches ostéoméningées qui n'est certainement pas facile [12].

CONCLUSION

Les adénomes hypophysaires sont rarement la cause de méningite cérébro-spinale, mais les tumeurs géantes et /ou agressives comme les prolactinomes masculins érodant les méninges et le plancher sellaire peuvent être source de rhinorrhée ou d'otorrhée dont la surinfection et la diffusion du germe vers les méninges crée la méningite. Le pronostic de ce type de méningite sera d'autant plus sombre que le premier moyen reste longtemps ignoré. Le meilleur traitement reste bien sûr la prévention c'est-à-dire éviter les traitements trop rapides

et intensifs source de rhinorrhée chez le sujets présentant une rupture corticale avec ou sans extension infra sellaire. Si la rhinorrhée est installée, il faudra la prendre en charge le plus tôt possible pour colmater la brèche ostéoméningée sous couverture antibiotique quand cela est possible.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

REFERENCES

- 01] DELGRANGE E, TROUILLAS MAITER D, DONCKIER TOURNIAIRE J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1997 ; 82: 2102-7.
- 02] HANEL RA, PREVEDELLO DM, CORREA A, ANTONIUK A, ARAUJO JC. Cerebrospinal fluid fistula as the presenting manifestation of pituitary adenoma : case report with a 4-year follow-up. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59 : 263-26
- 03] ONODA N, KAMEZU Y, TAKAGI S, SHINOHARA Y, OSAMURA RY. An autopsy case of invasive pituitary adenoma (prolactinoma) with rapid fatal clinical course due to streptococcal meningitis. *Acta Pathol Jpn.* 1992; 42: 832-6.
- 04] LASZEWSKI MJ, MOORE SA. Occult invasive pituitary adenoma predisposing to fatal bacterial meningitis. *Clin neuro path* 1990; 9: 101-105.
- 05] ROBERT T, SAJADI A, USKE A, LEVIVIER M, BLOCH J. Fulminant Meningoencephalitis as the first clinical sign of an invasive pituitary macroadenoma *Case Rep Neurol.* 2010; 2: 133-138.
- 06] CAGNIN A, MARCANTE A, ORVIETO E, MANARA R. Pituitary tumor apoplexy presenting as infective meningoencephalitis. *Neurol Sci.* 2012; 33: 147-9.
- 07] HUANG WY, CHIEN YY, WU CL, WENG WC, PENG TI, CHEN HC. Pituitary adenoma apoplexy with initial presentation mimicking bacterial méningo-encephalitis: a case report. *Am J Emerg Med.* 2009; 27: 517.e1-4.

- 08] UTSUKI S, OKA H, TANAKA S, IWAMOTO K, HASEGAWA H, HIROSE R, FUJII K. Prolactinoma with a high adrenocorticotrophic hormone level caused by meningitis case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 86–89.
- 09] HONEGGER J, PSARAS T, PETRICK M, REINCKE M. Meningitis as a presentation of macro prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 117: 361–364
- 10] LAM G, MEHTA V, ZADA Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2012; 32:e2.
- 11] JEON BC, PARK YS, OH HS, KIM YS, CHUN BK. Pituitary apoplexy complicated by chemical meningitis and cerebral infarction. *J Korean Med Sci*. 2007; 22:1085-9.
- 12] LITTLE AS. Repair of Cerebrospinal fluid fistula from an invasive skull base prolactinoma using a septal mucosal vascularized flap: technical case report. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013 Jan 11. [Epub ahead of print].