

ARTHRITES À *KINGELLA KINGAE* CHEZ L'ENFANT : À PROPOS DE SIX CAS

ANTHOPOULOU A (1), GIOT JB (2), FRÈRE J (3), SCHROUFF I (4), SENTERRE JM (5), SEGHAIE MC (6)

RÉSUMÉ : Nous rapportons 6 cas probables ou confirmés d'infections ostéoarticulaires (IOA) à *Kingella kingae* et proposons une revue de l'implication de ce pathogène en pédiatrie. L'avènement de la PCR (Polymerase Chain Reaction) a mis en lumière son rôle dans diverses maladies humaines, en particulier les IOA chez les enfants âgés de 6 à 48 mois. Le pronostic des infections à *Kingella kingae* chez l'enfant est le plus souvent bon, pour autant que le diagnostic soit évoqué, que les méthodes diagnostiques adéquates soient utilisées et qu'une antibiothérapie appropriée soit instaurée.

MOTS-CLÉS : *Kingella kingae* - Infections ostéoarticulaires - Enfants - PCR - Portage

KINGELLA KINGAE BONE AND JOINT INFECTIONS

SUMMARY : We report six cases of children with probable or confirmed *Kingella kingae* bone and joint infections (BJI) and discuss the role of this pathogen in the pediatric population. The advent of Polymerase Chain Reaction (PCR) led to the recognition of the importance of *Kingella kingae* in several human diseases, particularly in BJI affecting children aged 6 to 48 months. *Kingella kingae* infections in children have most often a good prognosis provided that the diagnosis is discussed, appropriate diagnostic methods are performed and effective antibiotics are prescribed.

KEYWORDS : *Kingella kingae* - Bone and joint infection - Children - PCR - Carriage

INTRODUCTION

Objet de peu d'attention de la part du corps médical dans les trente années suivant sa découverte, l'importance de *Kingella kingae* est devenue évidente grâce aux progrès de la microbiologie et, en particulier, à l'utilisation en routine de la «Polymerase Chain Reaction» (PCR). Cette technique a permis de reconnaître son rôle étiologique dans de nombreuses infections humaines, l'identifiant même comme pathogène principal dans les infections ostéoarticulaires (IOA) de l'enfant âgé de 6 mois à 4 ans.

La survenue rapprochée de six cas probables ou confirmés d'IOA à *Kingella kingae* dans notre institution motive ce bref rappel sur l'implication de ce pathogène en pédiatrie.

CAS CLINIQUES

Nous rapportons six cas successifs d'infections probables (PCR articulaire non réalisée, mais PCR pharyngée positive) ou confirmées (PCR articulaire positive) à *Kingella kingae* recensés sur une courte période de temps (juin-août 2018) dans notre institution. Le patient 1 a été référé d'un autre hôpital tandis que les patients 2 à 6 se sont présentés directement dans le service de Pédiatrie. Le [Tableau I](#) détaille les caractéris-

tiques de ces six cas. Les éléments à relever sont :

- excepté le patient 4, tous les enfants appartiennent à la tranche d'âge à risque identifiée dans la littérature. Aucun facteur d'immuno-dépression évident n'a été identifié chez le patient 4;
- un prélèvement articulaire n'a été réalisé que chez les patients 1 et 2, mais tous les patients avaient au moins une PCR positive (1) pour *Kingella kingae* (gorge ou liquide articulaire);
- en dépit d'une valeur prédictive négative élevée, la PCR sur pharynx s'est avérée négative chez le patient 1 alors que l'infection à *Kingella kingae* a bien été confirmée par la PCR articulaire. Les hypothèses avancées peuvent être un faux négatif de la PCR ou une négativation du portage, soit spontanée, soit consécutive à la prise d'antibiotiques antérieurement à l'admission;
- l'évolution a été rapidement favorable dans tous les cas moyennant une antibiothérapie appropriée;
- tous les patients ont présenté un tableau infectieux viral bénin avant la survenue des IOA;
- nous n'avons pas mené d'enquête épidémiologique poussée, mais les différents cas n'ont pas de liens évidents en dehors de deux enfants (patients 2 et 5) qui fréquentaient la même crèche.

DISCUSSION

GÉNÉRALITÉS BACTÉRIOLOGIQUES

Kingella kingae, ainsi dénommée en référence aux travaux préliminaires d'Elisabeth O. King et identifiée pour la première fois en 1967 (2), est

(1) Consultante, (3) Chef de clinique (6) Chef de service, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de clinique, Service de Médecine Interne générale et Maladies infectieuses, Centre de Référence SIDA, CHU Liège, Belgique.

(4) Chef de clinique, Service d'Orthopédie, CHU Liège, Belgique.

(5) Service de Microbiologie, Laboratoire du CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Tableau I. Caractéristiques des patients. NF : non fait; PCR : polymérase chain reaction; cefotax : cefotaxime; cefaz : cefazoline; amox : amoxicilline; cefadrox : cefadroxil.

	1 ^{er} cas	2 ^{ème} cas	3 ^{ème} cas	4 ^{ème} cas	5 ^{ème} cas	6 ^{ème} cas
Sexe	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin
Âge	13 mois	15 mois	13 mois	7 ans	10 mois	8 mois
Apparition	juillet 2018	août 2018	août 2018	août 2018	juin 2018	septembre 2018
Articulation atteinte	hanche droite	genou gauche	genou gauche	genou gauche	coude gauche	coude gauche
Signes/prodromes (± 2 semaines)	gastro-entérite aiguë	rhinite	infection d'allure virale et fièvre pendant 3 jours	rhinopharyngite	rhinopharyngite	rhinite et fièvre
Température	oui	non	non	non	non	oui
CRP	16 mg/l	20 mg/l	27,4 mg/l	12,9 mg/l	3,9 mg/l	39 mg/l
VS	87 mm/h	51 mm/h	52 mm/h	18 mm/h	normale	73 mm/h
Echographie articulation	épanchement articulaire 6,6 mm	épanchement articulaire 4 mm	épanchement articulaire	épanchement articulaire 3 mm	minime épanchement articulaire	épanchement max. 2 mm
Scintigraphie osseuse	NF	atteinte cartilages de croissance du genou gauche	normale	NF	NF	NF
Ponction articulation	oui	oui	NF	NF	NF	NF
Frottis gorge	PCR -	PCR +	PCR +	PCR +	PCR +	PCR +
Liquide articulaire	PCR +	PCR +	NF	NF	NF	NF
Antibiothérapie IV	cefotax puis amox 2 sem.	cefaz 10 j.	cefotax puis cefaz 7 j.	cefotax 1 j.	cefotax 5 j.	cefaz 8 j.
Antibiothérapie PO	amox 2 sem.	amox 3 sem.	cefadrox 3 sem.	cefadrox 3 sem.	amox 3 sem.	cefadrox 2 sem.
Evolution clinique	favorable	favorable	favorable	favorable	favorable	favorable

un coccobacille Gram négatif de la famille des *Neisseriaceae* et la principale espèce du genre *Kingella* (3). Longtemps objet de peu d'attention en médecine humaine en raison d'une culture difficile et/ou d'erreurs d'identification, son rôle pathogène chez l'homme est maintenant bien établi.

Les progrès diagnostiques résultent de l'amélioration des techniques de cultures, en particulier l'inoculation dans des flacons à hémocultures (4, 5), mais surtout de l'avènement de la PCR : PCR à large spectre basée sur le 16S rRNA (6) ou ciblant des gènes spécifiques de la bactérie (7, 8).

La pathogénie de *Kingella kingae* repose sur des facteurs de virulence (pili; capsule polysaccharidique; sécrétion d'expolysaccharides; toxine, en particulier RTX), favorisant le portage et/ou l'invasion, qui sont déterminés génétiquement (3, 9, 10). Un portage dans le pharynx postérieur est surtout présent entre 6 mois et 3-4 ans, avec une prévalence vraisemblablement située aux alentours de 5-10 % dans cette tranche

d'âge (11,12), mais ces taux peuvent être plus importants lors d'épidémies (9). Certains adultes peuvent être transitoirement porteurs, suite à des contacts rapprochés avec des enfants colonisés (9, 13). La diminution du taux de portage avec l'âge résulte probablement du développement de l'immunité anti-polysaccharidique.

L'état de porteur majeure le risque d'infections qui ne surviennent néanmoins que chez une minorité d'entre eux (risque < 1 % par an) (9, 11, 12). Les infections virales (respiratoires, voire digestives), notamment à Rhinovirus (mais aussi virus de la varicelle, Herpes simplex, Cox-sackies...) favorisent très probablement les infections profondes car les lésions muqueuses facilitent la dissémination hématogène (3, 9, 14, 15). Ceci explique vraisemblablement aussi une certaine saisonnalité des infections invasives (mai et automne/début de l'hiver), mais pas du portage (3, 14). Les comorbidités responsables d'une immunodépression sont aussi des facteurs favorisants, en particulier chez l'adulte, mais la plupart des enfants infectés sont, par ail-

leurs, en bonne santé (3). *Kingella kingae* peut être responsable d'infections diverses telles que bactériémies occultes (bactériémies sans foyer secondaire identifiable), endocardites, méningites, infections des tissus mous, des voies respiratoires, oculaires ou d'autres sites, de façon plus anecdotique (3).

CLINIQUE DES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Kingella kingae se dispute, surtout avec *Staphylococcus aureus* (SA), la place de premier pourvoyeur d'IOA (arthrite et/ou ostéomyélite, spondylodiscite) chez les enfants de 6 mois à 4 ans (3, 7, 11, 12). Les arthrites concernent surtout les grosses articulations des membres inférieurs (hanches, genoux, chevilles), mais d'autres articulations peuvent être touchées (3).

Les symptômes et signes cliniques (articulaires, mais aussi généraux, notamment la fièvre) peuvent être peu importants et les marqueurs d'inflammation sériques absents. De même, l'analyse du liquide articulaire peut s'avérer peu, voire non inflammatoire, contrairement aux infections à staphylocoque doré (3). Des formes plus agressives ont néanmoins été relevées, notamment lors d'épidémies (9).

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

L'examen direct du liquide articulaire est le plus souvent négatif. La culture de *Kingella kingae* est difficile bien que le rendement soit amélioré par l'inoculation des liquides biologiques (liquide articulaire, notamment) dans des flacons d'hémocultures (3-5, 10). Même chez l'enfant, il est préconisé d'utiliser des flacons d'hémocultures pour adulte (dilution des inhibiteurs de croissance synoviaux dans un plus grand volume) (4, 10).

Actuellement, le diagnostic repose essentiellement sur la PCR qui doit être systématiquement envisagée en cas d'IOA dans la tranche d'âge à risque (PCR ciblant spécifiquement *Kingella*; une PCR plus large est à envisager ensuite si aucun germe n'est identifié par l'association des techniques microbiologiques classiques et de la PCR spécifique) (3, 10-12). L'idéal est de réaliser la PCR sur un prélèvement profond (notamment, liquide articulaire) qu'il n'est néanmoins pas toujours facile d'obtenir chez l'enfant. De plus, le bénéfice d'un lavage articulaire systématique n'est pas formellement établi dans le traitement des arthrites à *Kingella kingae*. Enfin, l'identification d'un portage pharyngé de *Kingella kingae* concomitamment à une IOA dans la tranche d'âge 6-48 mois est associée à une

probabilité élevée (mais pas une certitude) que l'IOA soit liée à *Kingella kingae*. Par ailleurs, la valeur prédictive négative de ce type de prélèvement est élevée, mais n'atteint pas 100 % (10-12). Le diagnostic microbiologique peut donc souvent reposer sur un frottis pharyngé positif en cas d'IOA dans la tranche d'âge à risque, mais une attitude plus agressive doit être discutée devant un tableau clinique atypique et/ou sévère ou une évolution non rapidement favorable sous traitement antibiotique.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'antibiothérapie devrait être la plus précoce possible pour limiter le risque de séquelles bien que le pronostic fonctionnel soit généralement bon. Si *Kingella kingae* est, le plus souvent, sensible à de nombreuses classes antibiotiques (bêta-lactamines, macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, tétracyclines), les bêta-lactamines constituent le traitement de première intention. Les recommandations belges (16) préconisent une antibiothérapie probabiliste par céfazoline ou flucloxacilline pour les arthrites aiguës chez les enfants de 3 mois à 4 ans correctement vaccinés contre *Haemophilus influenzae* et non drépanocytaires; la vancomycine est proposée pour les patients présentant une allergie IgE-médiée à la pénicilline. Néanmoins, compte tenu d'une sensibilité réduite de *Kingella kingae* à la flucloxacilline et d'une résistance intrinsèque aux glycopeptides, le recours à la céfazoline (ou l'adjonction de ciprofloxacine, d'aztréonam ou de méropénem à la vancomycine en cas d'allergie IgE-médiée à la pénicilline) semble préférable. Lorsque *Kingella kingae* est établi comme agent causal, un relais par amoxicilline peut être proposé avec des durées totales minimales de traitement de 10 jours en cas d'arthrite et 3 semaines en cas d'ostéomyélite (16-18). Le méropénem, l'aztréonam, le cotrimoxazole, voire les quinolones, constituent des alternatives en cas d'allergie aux bêta-lactamines, les deux dernières options ayant l'avantage d'un spectre moins large et de la possibilité d'un traitement oral (16, 17).

Relevons que Yagupsky ne préconise l'amoxicilline qu'après exclusion d'une sécrétion de bêta-lactamases rendant l'amoxicilline inefficace (3, 19). Ce type de résistance semble cependant limité actuellement à certaines souches ayant une répartition géographique restreinte et est souvent difficile à exclure car la réalisation d'un antibiogramme impose une culture positive. Tous nos patients traités par amoxicilline ont bien évolué, en ayant néanmoins reçu un traitement plus prolongé que recommandé.

Un traitement oral peut être proposé en relais du traitement IV (C1G, Clinda, Cefuroxime, monothérapie) si l'évolution clinique et biologique est favorable, en l'absence d'immunodépression et si le drainage (s'il est nécessaire) est adéquat (16, 17). Une équipe a même rapporté de bons résultats avec des traitements exclusivement oraux, en relevant, néanmoins, que tous les enfants avec synovites ont bénéficié de lavages articulaires (20).

Les endocardites à *Kingella kingae* nécessitent, par contre, un traitement IV prolongé et doivent être prises en charge de manière multidisciplinaire, incluant l'avis d'un infectiologue (3). L'intérêt d'une antibioprophylaxie en cas d'épidémie est mal établi (3, 9).

CONCLUSION

Responsable d'infections diverses, y compris chez l'adulte, *Kingella kingae* est surtout un agent pathogène fréquent d'IOA chez les enfants de 6 à 48 mois. Le pronostic des infections chez l'enfant est le plus souvent bon, pour autant que le diagnostic soit évoqué (anomalies cliniques et biologiques parfois frustes), que les méthodes diagnostiques adéquates soient utilisées (PCR) et que l'antibiothérapie soit bien conduite.

BIBLIOGRAPHIE

- Lehours P, Freydiere AM, Richer O, et al.— The rtxA toxin Gene of *Kingella kingae*: a pertinent target for molecular diagnosis of osteoarticular infections. *J Clin Microbiol*, 2011, **49**, 1245-1250.
- Henriksen SD, Bovre K.— *Moraxella kingii* sp. nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella*. *J Gen Microbiol*, 1968, **51**, 377-385.
- Yagupsky P.— *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev*, 2015, **28**, 54-79.
- Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, et al.— High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BACTEC blood culture system. *J Clin Microbiol*, 1992, **30**, 1278-1281.
- Høst B, Schumacher H, Prag J, Arpi M.— Isolation of *Kingella kingae* from synovial fluids using four commercial blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 2000, **19**, 608-611.
- Stähelin J, Goldenberger D, Gnehm HE, Altwegg M.— Polymerase chain reaction diagnosis of *Kingella kingae* arthritis in a young child. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 1998, **27**, 1328-1329.
- Chometon S, Benito Y, Chaker M, et al.— Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, **26**, 377-381.
- Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, et al.— Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol*, 2009, **58**, 65-68.
- El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, et al.— Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, **35**, 340-346.
- Yagupsky P.— Diagnosing *Kingella kingae* infections in infants and young children. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, **15**, 925-934.
- Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, et al.— Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: a case-control study. *Can Med Assoc J*, 2017, **189**, 1107-1111.
- Ceroni D, Cherkaoui A, Gesuele R, et al.— Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. *Pediatrics*, 2013, **131**, 230-235.
- Brändle G, Spyropoulou V, Maggio ABR, et al.— Identifying reservoirs of infections caused by *Kingella kingae*: A case-control study of oropharyngeal carriage of *K. kingae* among healthy adults. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, **35**, 869-871.
- Droz N, Enouf V, Bidet P, et al.— Temporal association between rhinovirus activity and *Kingella kingae* osteoarticular infections. *J Pediatr*, 2018, **192**, 234-239.
- Amir J, Yagupsky P.— Invasive *Kingella kingae* infection associated with stomatitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, **17**, 757-758.
- Fiche extraite de l'IGGI : recommandations de la SBIMC - BVIKM. 2017. Arthrite, articulation native: infection aiguë septique hémotogène chez le nourrisson ≥ 3 mois et l'enfant. En ligne : <http://www.bvikm.org/document.aspx?lang=FR&DocId=1140>, consulté le 08/11/2018.
- Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, et al.— Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*, 2017, **24**, 36-41.
- Fiche extraite de l'IGGI : recommandations de la SBIMC - BVIKM. 2017. Arthrite: infection aiguë septique à *Kingella kingae*. En ligne : <http://www.bvikm.org/document.aspx?lang=FR&DocId=694>, consulté le 08/11/2018.
- Yagupsky P.— *Kingella Kingae* and the empiric antibiotic therapy for skeletal system infections. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2018, doi: 10.1093/jpids/piy078. [Epub ahead of print].
- Pediatric Rheumatology Unit, University Hospital La Paz, Madrid, Spain, Alcobendas R, Murias S, et al.— Oral treatment of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children. *Eur J Rheumatol*, 2018, **5**. En ligne : <http://www.eurjrheumatol.org/eng/makale/3081/214/Full-Text>. Epub 2018 Sep 10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.B. Giot, Service de Médecine interne, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : jbgiot@chuliege.be