

# *Kingella kingae*, premier germe des infections ostéo-articulaires de l'enfant

R. BASMACI<sup>1</sup>, P. BIDE<sup>1</sup>, S. BONACORSI<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

*Kingella kingae* est un cocco-bacille à Gram négatif commensal de l'oropharynx des nourrissons, récemment reconnu comme le principal germe responsable d'infections ostéo-articulaires (IOA) chez l'enfant de moins de 4 ans, devant *Staphylococcus aureus*. Les IOA à *K. kingae*, comprenant des arthrites, des ostéomyélites et des spondylodiscites, sont le plus souvent bénignes et surviennent parfois sous forme de petites épidémies en collectivité (crèche). *K. kingae* est également responsable de bactériémies sans foyer infectieux détectable (bactériémies « occultes ») et, plus rarement, d'infections sévères (endocardites). Le diagnostic des infections à *K. kingae* par culture de prélèvements ostéo-articulaires est peu rentable et bénéficie de l'apport majeur de la PCR, dont le rendement est 5 à 10 fois supérieur ; celle-ci peut être réalisée à partir des liquides de redons, même après le début de l'antibiothérapie, mais apparaît peu contributive à partir du sang. Un simple prélèvement oropharyngé permet d'isoler la souche dans près de 70 % des cas d'arthrite à *K. kingae*, et de réaliser un antibiogramme. *K. kingae* est presque toujours sensible aux bêta-lactamines et en particulier à l'amoxicilline. Cependant, quelques souches productrices de bêta-lactamase ont été décrites en Islande, en Israël et aux USA, ce qui justifie de maintenir la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques de ce pathogène.

**MOTS-CLÉS :** *Kingella kingae*, PCR, infection ostéo-articulaire, infection pédiatrique, virulence, portage oropharyngé.

## I. - INTRODUCTION

*Kingella kingae*, découvert dans les années 60 et connu comme agent responsable d'endocardites, n'a que récemment été identifié comme pathogène majeur des infections ostéo-articulaires (IOA) du jeune enfant en France grâce au développement du diagnostic par PCR. En raison du pronostic bénin de ces IOA et de la sensibilité aux antibiotiques de *K. kingae*, le diagnostic positif d'une IOA à *K. kingae* permet une prise en charge thérapeutique adaptée. La phylogénie et les déterminants génétiques de virulence de *K. kingae* commencent à être élucidés et permettent de mieux comprendre la physiopathologie des infections dues à cette espèce. Dans cette revue, nous rapportons les principales données microbiologiques, épidémiologiques et cliniques des infections invasives à *K. kingae* permettant d'optimiser leur diagnostic.

## II. - KINGELLA KINGAE

### A) Position taxonomique

Elisabeth O. King décrit en 1960 à Atlanta (Géorgie, USA), un nouveau bacille à Gram négatif isolé à partir de prélèvements pharyngés, ostéo-articulaires et d'hémocultures. Cette bactérie est initialement classée dans le genre *Moraxella* et nommée *Moraxella kingii* (26). En 1976, le nouveau genre *Kingella* est créé en raison de certaines particularités la distinguant des autres genres de la famille des *Neisseriaceae*, en particulier l'absence d'activité catalase. Elle est alors renommée *Kingella kingae* (27).

<sup>1</sup> Service de microbiologie, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris.

Le genre *Kingella* comprend actuellement trois autres espèces : *K. denitrificans*, décrit dans de rares cas d'endocardites, de vaginites et de chorioamniotites (23, 39, 47) ; *K. oralis*, isolé de la plaque dentaire (19) ; et *K. potus*, dont il existe un seul représentant isolé d'une plaie de morsure par un kinkajou, petit mammifère arboricole des forêts humides d'Amazonie (35).

## B) Caractéristiques microbiologiques

*K. kingae* est un germe exigeant, nécessitant pour sa culture un milieu enrichi (gélose Columbia au sang, gélose chocolat Isovitalex). Sa croissance est préférentiellement aérobie et favorisée par une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. Les colonies, petites en 24 heures, sont grises en 48 heures, le plus souvent bien rondes en dôme, voire mucoïdes, pouvant s'étaler en « coulée de bougie » sur la gélose (Figure 1) ; elles peuvent aussi apparaître planes et creuser la gélose (Figure 1). La culture sur gélose au sang est caractérisée par la présence d'une bêta-hémolyse franche (Figure 1) (56).

*K. kingae* est un cocco-bacille à Gram négatif se présentant par paires ou en courtes chaînettes, non sporulé (Figure 2). *K. kingae* est immobile, catalase et uréase négatives, oxydase et phosphatase positives, et acidifie le plus souvent le glucose et le maltose. L'identification peut être réalisée à l'aide de galeries (ex. : Remel Rapid™ NH, Thermo Fisher Scientific, Remel Products, Lenexa, Kansas, USA). Les caractéristiques différentielles des quatre espèces du genre *Kingella* sont résumées dans le tableau I (21).

## III. - PRÉSENTATIONS CLINIQUES

### A) Portage asymptomatique

Il a rapidement été suspecté que *K. kingae* était un agent commensal de la flore oropharyngée (25), mais qui était rarement mis en évidence en raison de ses exigences culturelles. À partir de 1995, l'utilisation de géloses au sang additionnées de vancomycine (2 mg/L) afin d'éliminer les bactéries à Gram positif de la flore oropharyngée, a augmenté sa détection dans l'oropharynx (61). La prévalence du portage de *K. kingae* chez l'enfant a alors pu être étudiée, particulièrement en Israël.

Le portage de *K. kingae* se situe quasi exclusivement au niveau de l'oropharynx des jeunes enfants et presque jamais dans le nasopharynx (58). Les enfants de moins de 6 mois ne sont pas colonisés ; le taux de colonisation augmente progressivement pour atteindre 9 à 12 % entre 12 et 24 mois, puis décroît progressivement chez l'enfant plus grand et l'adulte (0,8 % chez les plus de 18 ans) (58, 62, 64). En Suisse, où une étude du portage oropharyngé de *K. kingae* a été réalisée à l'aide d'une PCR spécifique, la

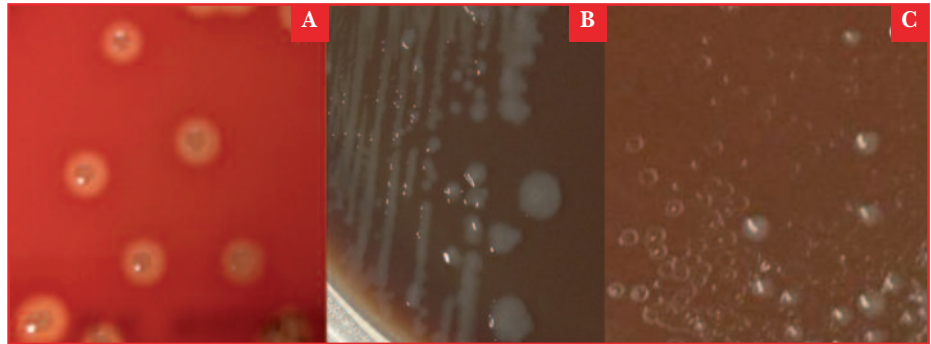


Fig. 1 - Différents aspects de colonies de *K. kingae*.

A : Colonies bien rondes en dôme, entourées d'une zone de bêta-hémolyse franche sur gélose Columbia au sang. B : Colonies étalées en « coulée de bougie » sur gélose chocolat. C : Aspect dissocié sur gélose chocolat : juxtaposition de colonies plates creusant la gélose et de colonies en dôme.

prévalence était de 7,6 % chez des enfants asymptomatiques âgés de 6 à 48 mois (14). En France, aucune donnée sur le portage asymptomatique de *K. kingae* n'est disponible à ce jour dans la population générale.

La prévalence du portage est plus importante lorsque les enfants sont gardés en collectivité. En effet, *K. kingae* a été isolé au moins 1 fois dans la gorge de près de 75 % d'enfants asymptomatiques au sein d'une crèche, au cours d'une étude longitudinale de 11 mois (58). Par ailleurs, la prévalence du portage peut atteindre 85 % chez les enfants d'une même crèche au cours d'épidémie d'infections invasives à *K. kingae* (cf infra) (8).

### B) Infections invasives

L'incidence annuelle des infections invasives à *K. kingae* chez les enfants de 0 à 4 ans est d'environ 1/10 000. Dans plus de 90 % des cas, elles concernent des enfants entre 6 mois et 3 ans (6, 16, 20, 41).

#### 1) Infections ostéo-articulaires

Les IOA représentent la majorité (52 %) des infections invasives à *K. kingae* (20). Il s'agit dans plus de 80 % des

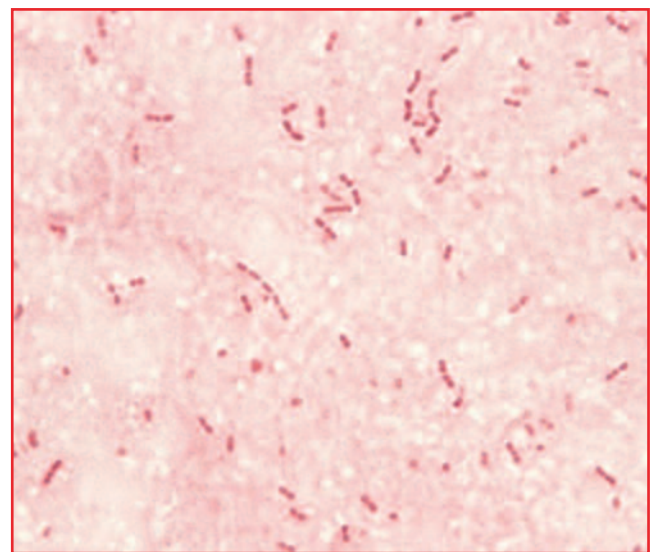


Fig. 2 - Coloration de Gram d'une culture de *K. kingae*. Cocco-bacilles à Gram négatif parfois organisés en courtes chaînettes.

**Tableau I** - Caractéristiques bactériologiques des 4 espèces du genre *Kingella*.

	<i>K. kingae</i>	<i>K. oralis</i>	<i>K. denitrificans</i>	<i>K. potus</i>
<b>Morphologie</b>	Cocco-bacilles à Gram négatif, groupés par deux ou en courtes chaînettes			
<b>Taille</b>	Diamètre : 0,6 à 1 µm ; longueur : 2 à 3 µm			
<b>Conditions de culture</b>	Aéro-anaérobie, en 48 heures, sur gélose au sang ou chocolat Isovitalex, croissance stimulée sous 5 % de CO <sub>2</sub>			
<b>Mobilité</b>	-	-	-	-
<b>Bêta-hémolyse</b>	+	-	-	-
<b>Catalase</b>	-	Rarement +	-	-
<b>Oxydase</b>	+	+	+	+
<b>Nitrate réductase</b>	-	-	Variable	-
<b>Indole</b>	-	-	-	-
<b>Bêta-galactosidase</b>	-	-	-	-
<b>DNase</b>	-	-	-	+
<b>Acidification du glucose</b>	+ (80 %)*	+	+	-
<b>Acidification du maltose</b>	Variable (37 %)*	-	-	-

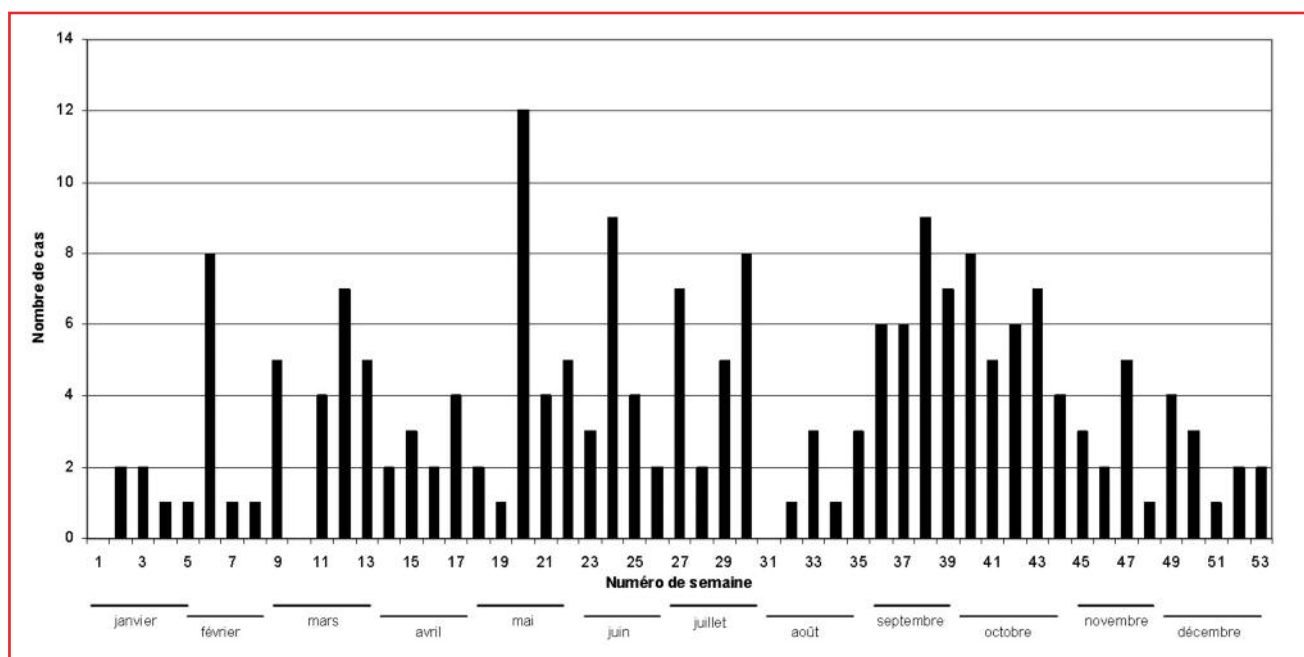
\* Données personnelles.

cas d'arthrites, plus rarement d'ostéomyélites ou de spondylodiscites (20).

*K. kingae* est responsable en France de 75 % des arthrites septiques chez les enfants de moins de 24 mois (29). On observe une saisonnalité des IOA à *K. kingae* avec, en Île-de-France, un pic en mai et en septembre-octobre, et un nadir en décembre-janvier et en août (Figure 3). Les IOA à *K. kingae* ont le plus souvent une seule localisation et touchent des enfants dont l'âge moyen est de 15 mois. Les patients sont peu fébriles voire apyré-

tiques, et l'impotence fonctionnelle ou l'inflammation en regard du site infecté sont révélatrices (6, 20). Les principales articulations atteintes sont le genou, la hanche et la cheville (6, 20).

Les ostéomyélites à *K. kingae* ont un tableau clinique et biologique insidieux, et moins inflammatoire que les arthrites, ce qui peut entraîner un retard diagnostique supérieur à une semaine (20). Les os longs des membres inférieurs sont atteints dans 65 % des cas (20). Une inflammation des tissus mous en regard du site de l'infection est



**Fig. 3** - Saisonnalité des arthrites à *K. kingae* (données colligées entre janvier 2008 et décembre 2012 au sein des hôpitaux pédiatriques Robert Debré et Armand Trousseau de Paris). Avec l'aimable autorisation du Dr Vu Thien et du Pr Vialle (Hôpital Armand Trousseau).



fréquemment décrite (31) ; les tuméfactions sous-cutanées en avant du sternum associées à des ostéomyélites sternales sont assez caractéristiques des infections à *K. kingae* (37, 45).

Enfin, *K. kingae* est un agent très significatif de spondylodiscites en pédiatrie, puisque ce germe a été retrouvé dans plus d'un quart des spondylodiscites hématogènes des enfants de moins de 4 ans (22).

L'échographie pour les arthrites et l'IRM ou la scintigraphie pour les ostéomyélites et les spondylodiscites, permettent de conforter le diagnostic. Le rôle de *K. kingae* est sans aucun doute sous-estimé dans les ostéomyélites et les spondylodiscites, car ces infections sont beaucoup moins documentées que les arthrites.

Lorsqu'un traitement antibiotique adapté est mis en place, l'évolution des IOA à *K. kingae* est bénigne dans la majorité des cas ; toutefois, des séquelles ont été observées dans de rares cas (40, 56).

## 2) Autres infections

Les bactériémies sans foyer infectieux authentifié, appelées aussi bactériémies « occultes », rares en France, représentent plus de 40 % des infections invasives à *K. kingae* en Israël (20). Elles sont définies par la présence de *K. kingae* dans les hémocultures en l'absence de signe focal autre qu'une infection des voies aériennes supérieures ou une stomatite (20). La fièvre est en moyenne de 39°C. L'évolution est presque toujours favorable avec une antibiothérapie adaptée : les enfants deviennent apyrétiques en 48 heures et ne présentent pas de localisation infectieuse secondaire. La durée de l'antibiothérapie est de 7 à 14 jours (20, 56).

Des endocardites ont été rapportées de manière beaucoup plus rare (2,5 %) (20, 48). Contrairement aux autres infections à *K. kingae*, les endocardites touchent plutôt les grands enfants et les adultes (56). Elles peuvent survenir chez des patients présentant des malformations cardiaques, mais également chez des sujets sains (20). La fièvre est plus élevée que lors des autres infections à *K. kingae* (20). La survenue de complications graves est fréquente : choc cardiogénique, infarctus pulmonaire, accident vasculaire cérébral, méningite. La mortalité globale est d'environ 16 % (64) et il est parfois nécessaire de recourir à la chirurgie cardiaque en urgence (20).

D'autres infections à *K. kingae* ont été rapportées de façon anecdotique : pneumopathies, méningites, péritonites, atteintes ophtalmologiques, abcès des tissus mous (4, 10, 17, 18, 20, 24, 42, 52).

## C) Épidémies

À ce jour, 4 épidémies d'IOA à *K. kingae* ont été rapportées dans le monde chez des enfants en bonne santé gardés en crèche : 2 aux États-Unis en 2003 et 2007 (34, 48), 1 en Israël en 2006 (59), et 1 en France en 2011 (8). Ces études rapportaient entre 2 et 5 cas d'infections invasives à *K. kingae* au sein d'une même crèche à quelques semaines d'intervalle, majoritairement des IOA ; l'une d'entre elle

rapportait le cas d'un enfant décédé dans les suites d'une endocardite à *K. kingae* compliquée de méningite (8, 34, 48, 59).

Des prélèvements oropharyngés ont été réalisés auprès de tous les enfants et des personnels des crèches. Le portage évalué par culture était de 3,7 à 45 % des enfants (34, 48, 59), et atteignait 85 % lorsqu'une PCR spécifique (29) était associée à la culture (8). Dans chacune des 4 études, les génotypes des souches responsables des infections étaient similaires à ceux des souches retrouvées dans les prélèvements oropharyngés.

## IV. - PHYSIOPATHOLOGIE : DU PORTAGE À L'INFECTION - GÈNES DE VIRULENCE - IMMUNITÉ

Les infections invasives à *K. kingae* sont fréquemment associées ou précédées par une infection virale aiguë des voies respiratoires hautes ou de stomatite (1, 56). D'autre part, au cours de ces infections, les souches de *K. kingae* isolées dans la gorge sont génétiquement reliées à celles retrouvées dans les sites infectés (3, 63). Ces données suggèrent que l'oropharynx est la porte d'entrée des infections à *K. kingae* et que *K. kingae* pénètre la muqueuse oropharyngée lorsque celle-ci est altérée par une infection virale, puis dissémine par voie sanguine.

Deux facteurs de virulence ont été identifiés chez *K. kingae* : des pili de type IV et une toxine « RTX » (32, 33). Les pili de type IV jouent un rôle dans l'adhérence à l'épithélium respiratoire et aux cellules synoviales. La toxine RTX agit comme une cytotoxine et serait impliquée dans la destruction de la barrière épithéliale, favorisant ainsi la translocation de la bactérie dans la circulation sanguine ; elle serait également à l'origine de la réponse inflammatoire au niveau des articulations et aiderait *K. kingae* à échapper au système immunitaire en lysant les macrophages et les polynucléaires (33). Enfin, un opéron impliqué dans la synthèse d'une capsule a récemment été identifié (43).

Le faible pourcentage d'infections à *K. kingae* avant l'âge de 6 mois semble s'expliquer par la présence chez l'enfant d'anticorps maternels. Slonim *et al.* ont montré la présence d'anticorps vis-à-vis de protéines de membrane externe de *K. kingae* chez le nouveau-né (49). Le taux de ces anticorps diminue jusqu'à l'âge de six mois et reste faible jusqu'à 18 mois, période pendant laquelle la fréquence des infections à *K. kingae* augmente. Les taux d'anticorps synthétisés par l'enfant augmentent ensuite progressivement, probablement en raison d'une exposition répétée à *K. kingae* ou d'une réaction immunitaire croisée avec d'autres espèces bactériennes (49).

## V. - ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE

La diversité génétique de *K. kingae* a récemment été étudiée par une approche de type MLST (*multilocus sequence typing*) basée sur l'analyse des séquences de 6 gènes domes-

tiques. Portant sur plus d'une centaine de souches de *K. kingae* isolées en portage ou d'infections invasives dans différents pays (France, Israël, Norvège, USA, Russie), cette étude a mis en évidence 3 complexes clonaux prédominants ayant une distribution internationale (7). De plus, certains clones semblent spécifiquement associés à certaines pathologies comme les endocardites (2).

La diversité génétique de *K. kingae* a également été étudiée par électrophorèse en champ pulsé en comparant les profils de 190 souches invasives et de 428 souches de portage. Un total de 74 clones a été identifié, dont 41 clones exclusivement de portage et 17 exclusivement de souches invasives (66). À ce jour, les différences génétiques entre clones de portage et clones invasifs, en particulier celles concernant les facteurs de virulence, ne sont pas connues.

## VI. - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES INFECTIONS À *K. KINGAE*

### A) Diagnostic par culture

#### 1) Prélèvements profonds et flacons d'hémocultures

Dans les IOA à *K. kingae*, l'examen microscopique après coloration de Gram des liquides articulaires et des prélèvements osseux est très peu contributif (taux de positivité proche de 0 %) (34, 56), probablement en raison de la faible concentration bactérienne dans les exsudats (56, 65).

Jusque dans les années 1990, les échantillons de liquide articulaire ou de pus prélevés chez les patients suspects d'IOA étaient mis en culture sur des milieux solides conventionnels ; le principal agent retrouvé était *Staphylococcus aureus*, tandis que *K. kingae* était isolé dans 5 à 29 % des cultures (16, 38, 46, 53). L'intérêt d'inoculer du liquide articulaire dans des flacons d'hémoculture a été démontré par Von Essen & Holtta (54) puis par Yagupsky *et al.* (57), cette approche permettant d'isoler *K. kingae* de liquides articulaires à la même fréquence que *S. aureus* (57). Cependant, les différents systèmes d'hémoculture ne semblent pas équivalents pour la détection de *K. kingae* (28), ce qui pourrait expliquer que la fréquence d'isolement de ce germe puisse varier d'un laboratoire à un autre. Par ailleurs, malgré l'utilisation de flacons d'hémoculture et comme l'ont montré les travaux utilisant la PCR (cf. infra), le taux d'isolement n'est pas optimum.

#### 2) Prélèvement de gorge au cours des pathologies invasives

L'oropharynx est considéré comme la porte d'entrée de *K. kingae* avant la dissémination de ce germe à l'organisme *via* la circulation sanguine. Ainsi, les prélèvements oropharyngés peuvent permettre d'isoler la souche en cause au cours d'une infection invasive.

Le prélèvement est réalisé - avant toute antibiothérapie - au niveau des amygdales. On utilise un écouvillon avec milieu de transport de type Amies avec charbon par exemple, qui favorise la survie de *K. kingae* et qui permet de conserver éventuellement l'écouvillon jusqu'à 48 heures

à 4°C sans altérer la culture de *K. kingae*. Pour optimiser la détection de *K. kingae*, l'écouvillon est « déchargé » dans 0,5 mL de bouillon cœur-cerveau : 200 µL sont congelés à -80°C pour une éventuelle analyse moléculaire et une gélose Columbia au sang additionnée de vancomycine (2 mg/L) est ensemencée (3, 63), et incubée à 37°C sous CO<sub>2</sub>. Après 24 à 48 heures d'incubation, il est possible de détecter les colonies de *K. kingae* grâce à leur caractère bêta-hémolytique (Figure 1) et à l'absence d'activité catalase.

La culture des prélèvements oropharyngés est plus sensible que celle des prélèvements profonds et permet donc de réaliser un antibiogramme plus fréquemment (3).

### B) Diagnostic par PCR

L'importance d'un diagnostic rapide des IOA de l'enfant et les difficultés d'isolement de *K. kingae* par culture font de ce microorganisme le type même du candidat pour le diagnostic par des techniques moléculaires sensibles comme la PCR.

La PCR est réalisée à partir d'ADN extrait des prélèvements de liquides articulaires, de pus profond ou de biopsies osseuses.

Stahelin *et al.* ont été les premiers à identifier *K. kingae* par « PCR universelle 16S » dans le liquide articulaire, alors que les cultures sur milieux solides et liquides étaient négatives (51). La PCR universelle 16S présente cependant l'inconvénient de nécessiter une étape de séquençage pour obtenir l'identification bactérienne et semble moins sensible que les PCR spécifiques en temps réel (15).

Une PCR en temps réel utilisant une sonde ciblant le gène domestique *cpn60* de *K. kingae* a été mise au point en 2009 (29). Cette PCR a permis de multiplier par 7 le nombre de diagnostics d'arthrite à *K. kingae* (3) et d'apporter la démonstration que cette espèce occupe en réalité la première place des germes impliqués dans les arthrites septiques de l'enfant (29). Par ailleurs, dans notre expérience, la PCR permet de détecter *K. kingae* après l'initiation du traitement antibiotique sur les liquides de redons (100 % après 2 jours, 80 % après 4 jours et 75 % après 6 jours) (29). D'autres PCR spécifiques en temps réel ont été développées, soit utilisant d'autres amorces de *cpn60* (16), soit ciblant les gènes *rtxA* ou *rtxB* de la toxine RTX (15, 36).

La PCR peut également être réalisée à partir de prélèvements oropharyngés. Cette technique pourrait avoir un apport diagnostique intéressant dans le cadre des IOA à *K. kingae*, puisque sa sensibilité serait de 100 %. Cependant, compte tenu de la prévalence du portage asymptomatique de *K. kingae*, sa spécificité n'est pas supérieure à 90 % (13). De ce fait, le diagnostic d'IOA à *K. kingae* semble difficile à porter de façon formelle sur la base d'une positivité de la PCR dans la gorge en l'absence de prélèvement profond, en particulier lorsque les enfants sont gardés en collectivité.

**Tableau II - Valeurs de CMI déterminées chez 85 souches de *K. kingae* isolées au cours d'infections ostéo-articulaires (milieu de Mueller-Hinton au sang). D'après P. Yagupsky (55).**

Antibiotique	CMI (µg/mL)		
	Extrêmes	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
Pénicilline G	< 0,002-0,064	0,023	0,047
Céfuroxime	0,032-0,38	0,094	0,19
Oxacilline	0,75-16	3	6
Clindamycine	0,25-12	2	4
Cotrimoxazole	< 0,002-> 32	0,016	0,032
Amoxicilline*	0,023-0,38	0,19	0,25

\* Données personnelles sur 14 souches françaises de *K. kingae* testées sur gélose Columbia au sang.  
CMI : concentration minimale inhibitrice.

Les PCR sur échantillons de sang ont été très peu rapportées dans la littérature. Ceroni *et al.* ont décrit 3 cas de PCR positive à partir du sang chez des enfants atteints d'IOA à *K. kingae* (12). Cette approche reste à évaluer.

L'apport de la PCR est donc majeur dans le diagnostic des IOA à *K. kingae*, mais à ce jour il n'existe pas de trousse commercialisée de PCR spécifique de *K. kingae*.

### C) Biologie non spécifique

Les arthrites à *K. kingae* s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire modéré : la CRP (*C-reactive protein*) est en général inférieure à 40 mg/L et l'hyper-leucocytose peu élevée (6, 20). On note fréquemment une élévation du fibrinogène et une discrète thrombocytose (6). Cependant, le syndrome inflammatoire biologique initial ne permet pas de différencier les arthrites septiques à *K. kingae* de celles dues à *S. aureus* (6). Il est néanmoins intéressant de noter que les valeurs initiales maximales de CRP décrites dans les deux plus grandes séries publiées sont de 150 mg/L et 170 mg/L (6, 20), alors qu'elles peuvent être bien plus élevées avec *S. aureus* (6). Ainsi, un taux initial de CRP supérieur à ces valeurs pourrait pratiquement permettre d'éliminer une arthrite à *K. kingae*.

Une équipe suisse a proposé un score diagnostique visant à permettre de différencier les IOA dues à *K. kingae* de celles dues à d'autres germes - principalement *S. aureus* et *Streptococcus pyogenes* - chez les enfants de moins de 4 ans (11). Ce score combine quatre critères (1 point attribué par critère présent) : température  $\geq 38^\circ\text{C}$ , CRP  $\geq 55$  mg/L, leucocytes  $\geq 14\ 000/\text{mm}^3$ , et « *band forms* » (formes jeunes de leucocytes)  $\geq 150/\text{mm}^3$ . Les auteurs de l'étude ont observé que 96,7 % des enfants présentant une IOA à *K. kingae* avaient un score de 0 ou 1, alors que les scores étaient plus élevés pour les autres pathogènes. Cependant, ce score a été testé sur une autre cohorte et s'est révélé moins discriminant, puisque seulement 70 % des arthrites à *K. kingae* avaient un score de 0 ou 1 (5).

Concernant les autres infections à *K. kingae*, les bactériémies occultes se présentent avec un syndrome inflam-

matoire biologique modéré, similaire à celui des IOA, tandis que les endocardites s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire plus marqué, avec notamment des valeurs initiales moyennes de CRP de 110 mg/L (60-247 mg/L) (20).

Finalement, il n'existe pas à ce jour de marqueur biologique prédictif d'une infection - et en particulier d'une IOA - à *K. kingae* par rapport à une infection due à un germe tel que *S. aureus*. L'antibiothérapie initiale probabiliste doit donc prendre en compte les germes les plus fréquents des IOA de l'enfant en fonction de l'épidémiologie locale et des données de résistance.

## VII. - SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

Il n'existe pas de recommandation des sociétés savantes française, européenne ou américaine concernant l'étude de la sensibilité des souches de *K. kingae* en pratique courante. Le milieu de Mueller-Hinton au sang (MHS) peut être utilisé (30, 44, 60), mais certaines souches ont une croissance trop faible sur ce milieu et nécessitent l'utilisation du milieu Columbia au sang. La répartition des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur MHS des principaux antibiotiques, selon les travaux de Yagupsky, est indiquée dans le **tableau II** (55).

*K. kingae* est une espèce naturellement résistante à la clindamycine et aux glycopeptides, et de sensibilité diminuée à l'oxacilline et à l'acide nalidixique (55, 60). Même si l'oxacilline présente des CMI parfois relativement basses vis-à-vis de *K. kingae* (valeurs extrêmes : 0,75 à 16 µg/mL ; CMI<sub>50</sub> = 3 µg/mL), cet antibiotique ne peut toutefois pas être retenu dans le traitement probabiliste des IOA du jeune enfant (55). Il est important de noter que des souches invasives productrices de bêta-lactamase de type pénicillinase ont été décrites en Islande, aux USA et en Israël (9, 50, 66), dont la prévalence serait d'environ 1 % (66). Cependant, une étude récente israélienne a mis en évidence que plus de 15 % des souches de portage seraient productrices de pénicillinase et pourraient ainsi constituer un réservoir pour l'acquisition de la résistance par les

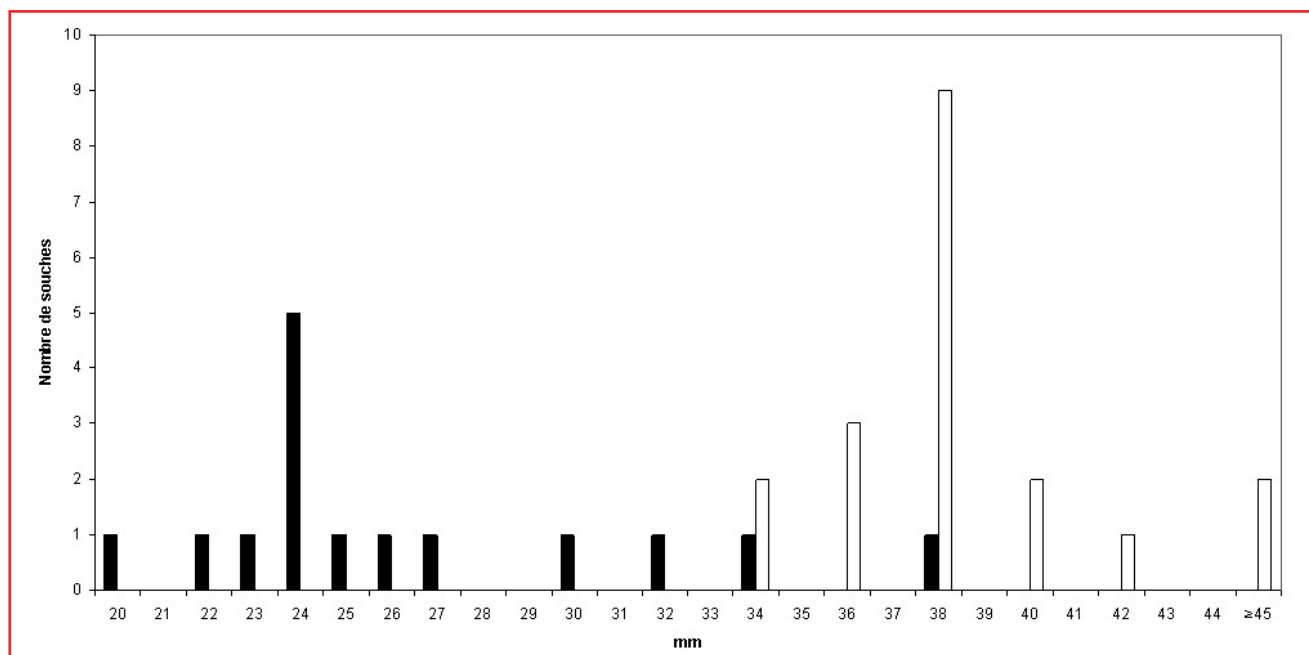


Fig. 4 - Diamètre d'inhibition observé autour de l'amoxicilline en fonction de la production (noir) ou non (blanc) de bêta-lactamase chez 34 souches de *K. kingae* (gélose Columbia au sang).

souches invasives (66). À ce jour, en France, aucune souche productrice de pénicillinase n'a été décrite. Le niveau de production de la pénicillinase est le plus souvent modéré chez *K. kingae* et le diamètre à l'amoxicilline peut apparaître peu différent des souches non productrices (Figure 4). Il est donc nécessaire de rechercher systématiquement la présence d'une pénicillinase par un test chromogénique. Enfin, quelques isolats ont été décrits comme résistants à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et à la ciprofloxacine.

## VIII. - CONCLUSION

*K. kingae* est l'une des bactéries invasives pédiatriques pour laquelle la PCR a été d'un apport majeur, surclassant

les méthodes de diagnostic par culture et plaçant *K. kingae* en première position des germes responsables d'IOA chez le jeune enfant. Malheureusement, il n'existe pas encore de trousse commercialisée pour la réalisation de PCR spécifiques de *K. kingae*. Il est nécessaire d'obtenir un prélèvement du site infecté pour affirmer le diagnostic puisque les PCR à partir du sang et de prélèvements oropharyngés ne sont pas encore validées. La très grande majorité des souches est sensible aux bêta-lactamines, mais il existe un réservoir de souches de portage oropharyngé productrices de pénicillinase justifiant une surveillance de la résistance des souches invasives. Cela pourrait être réalisé grâce à la culture des prélèvements oropharyngés, une approche plus sensible que la culture des sites profonds pour l'isolement de la souche responsable de l'infection.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Amir, J, Yagupsky P. Invasive *Kingella kingae* infection associated with stomatitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **17** : 757-8.
- (2) Amit U, Porat N, Basmaci R, Bidet P, Bonacorsi S, Dagan R, Yagupsky P. Genotyping of invasive *Kingella kingae* isolates reveals predominant clones and association with specific clinical syndromes. *Clin Infect Dis* 2012 ; **55** : 1074-9.
- (3) Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrot M, Mazda K, Bingen E, Bonacorsi S. Isolation of *Kingella kingae* in the oropharynx during *K. kingae* arthritis in children. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; **18** : E134-6.
- (4) Basmaci R, Ilharreborde B, Doit C, Presedo A, Lorrot M, Alison M, Mazda K, Bidet P, Bonacorsi S. Two atypical cases of *Kingella kingae* invasive infection with concomitant Human Rhinovirus infection. *J Clin Microbiol* 2013 ; **51** (9) : 3137-9.
- (5) Basmaci R, Ilharreborde B, Lorrot M, Bidet P, Bingen E, Bonacorsi S. Predictive score to discriminate *Kingella kingae* from *Staphylococcus aureus* arthritis in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; **30** : 1120-1.
- (6) Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Pennecot G, Mazda K, Bingen E, Ilharreborde B, Bonacorsi S. Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; **30** : 902-4.



- (7) Basmaci R, Yagupsky P, Ilharborde B, Guyot K, Porat N, Chomton M, Thiberge JM, Mazda K, Bingen E, Bonacorsi S, Bidet P. Multilocus sequence typing and *rtxA* toxin gene sequencing analysis of *Kingella kingae* isolates demonstrates genetic diversity and international clones. *PLoS One* 2012; **7** : e38078.
- (8) Bidet P, Collin E, Basmaci R, Courroux C, Prisse V, Dufour V, Bingen E, Grimprel E, Bonacorsi S. Investigation of an outbreak of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in a childcare center using molecular techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32** : 558-60.
- (9) Birgisson H, Steingrimsdottir O, Gudnason T. *Kingella kingae* infections in paediatric patients: 5 cases of septic arthritis, osteomyelitis and bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 1997; **29** : 495-8.
- (10) Bofinger JJ, Fekete T, Samuel R. Bacterial peritonitis caused by *Kingella kingae*. *J Clin Microbiol* 2007; **45** : 3118-20.
- (11) Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, Francois P, Kaelin A, Schrenzel J. Differentiating osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* from those due to typical pathogens in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30** : 906-9.
- (12) Ceroni D, Cherkaoui A, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* spondylodiscitis in young children: toward a new approach for bacteriological investigations? A preliminary report. *J Child Orthop* 2010; **4** : 173-5.
- (13) Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combescure C, Lamah L, Manzano S, Hibbs J, Schrenzel J. Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. *Pediatrics* 2013; **131** : e230-5.
- (14) Ceroni D, Llana RA, Kherad O, Dubois-Ferriere V, Lascombes P, Renzi G, Lamah L, Manzano S, Cherkaoui A, Schrenzel J. Comparing the oropharyngeal colonization density of *Kingella kingae* between asymptomatic carriers and children with invasive osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32** : 212-4.
- (15) Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefevre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol* 2009; **58** : 65-8.
- (16) Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Berard J, Vandenesch F, Freydiere AM. 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** : 377-81.
- (17) Claesson B, Falsen E, Kjellman B. *Kingella kingae* infections: a review and a presentation of data from 10 Swedish cases. *Scand J Infect Dis* 1985; **17** : 233-43.
- (18) Connell PP, Carey B, Kollpiara D, Fenton S. *Kingella kingae* orbital cellulitis in a 3-year-old. *Eye (Lond)* 2006; **20** : 1086-8.
- (19) Dewhirst FE, Chen CK, Paster BJ, Zambon JJ. Phylogeny of species in the family *Neisseriaceae* isolated from human dental plaque and description of *Kingella oralis* sp. nov [corrected]. *Int J Syst Bacteriol* 1993; **43** : 490-9.
- (20) Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, Kassis I, Schwartz-Harari O, Yagupsky P. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; **29** : 639-43.
- (21) Euzéby JP. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. 2005. <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/kk/kingella.html>
- (22) Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bollini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop* 2002; **22** : 321-8.
- (23) Hassan IJ, Hayek L. Endocarditis caused by *Kingella denitrificans*. *J Infect* 1993; **27** : 291-5.
- (24) Hay F, Chellun P, Romaru A, d'Auzac P, Vidal MP, Zelinsky A. *Kingella kingae*: a rare cause of meningitis. *Arch Pediatr* 2002; **9** : 37-40.
- (25) Henriksen SD. Corroding bacteria from the respiratory tract. 1. *Moraxella kingii*. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969; **75** : 85-90.
- (26) Henriksen SD, Bovre K. *Moraxella kingii* sp. nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella*. *J Gen Microbiol* 1968; **51** : 377-85.
- (27) Henriksen SD, Bovre K. 1976. Transfer of *Moraxella kingae* Henriksen and Bovre to the Genus *Kingella* gen. nov. in the Family *Neisseriaceae*. *Int J Syst Bacteriol* 1976; **26** : 447-50.
- (28) Host 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* 2000; **19** : 608-11.
- (29) Ilharborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, Vitoux C, Lefevre Y, Doit C, Fitoussi F, Pennecot G, Bingen E, Mazda K, Bonacorsi S. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol* 2009; **47** : 1837-41.
- (30) Jensen KT, Schonheyder H, Thomsen VF. *In-vitro* activity of beta-lactam and other antimicrobial agents against *Kingella kingae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; **33** : 635-40.
- (31) Kanavaki A, Ceroni D, Tchernin D, Hanquinet S, Merlini L. Can early MRI distinguish between *Kingella kingae* and Gram-positive cocci in osteoarticular infections in young children? *Pediatric Radiology* 2012; **42** : 57-62.
- (32) Kehl-Fie TE, Miller SE, St Geme JW, 3rd. *Kingella kingae* expresses type IV pili that mediate adherence to respiratory epithelial and synovial cells. *J Bacteriol* 2008; **190** : 7157-63.
- (33) Kehl-Fie TE, St Geme JW, 3rd. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. *J Bacteriol* 2007; **189** : 430-6.
- (34) Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, Boxrud DJ, Glennen A, Bartkus JM, Cebelinski EA, Harriman K, Koop S, Faville R, Danila R, Lynfield R. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics* 2005; **116** : e206-13.
- (35) Lawson PA, Malmick H, Collins MD, Shah JJ, Chattaway MA, Bendall R, Hartley JW. Description of *Kingella potus* sp. nov., an organism isolated from a wound caused by an animal bite. *J Clin Microbiol* 2005; **43** : 3526-9.
- (36) Lehours P, Freydiere AM, Richer O, Burucoa C, Boisset S, Lanotte P, Prere MF, Ferroni A, Lafutene C, Vandenesch F, Mégraud F, Menard A. The *rtxA* toxin gene of *Kingella kingae*: a pertinent target for molecular diagnosis of osteoarticular infections. *J Clin Microbiol* 2011; **49** : 1245-50.
- (37) Luegmair M, Chaker M, Ploton C, Berard J. *Kingella kingae*: osteoarticular infections of the sternum in children: a report of six cases. *J Child Orthop* 2008; **2** : 443-7.
- (38) Lundy DW, Kehl DK. Increasing prevalence of *Kingella kingae* in osteoarticular infections in young children. *J Pediatr Orthop* 1998; **18** : 262-7.
- (39) Maccato M, McLean W, Riddle G, Faro S. Isolation of *Kingella denitrificans* from amniotic fluid in a woman with chorioamnionitis. A case report. *J Reprod Med* 1991; **36** : 685-7.
- (40) Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, Dubois-Ferriere V, Lorrot M, Bonacorsi S, Mazda K, Ilharborde B. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, sous presse.
- (41) Mitha A, Dubos F, Boutry N, Boulyana M, Hue V, Pruvost I, Martinot A. P469 - Incidence des infections ostéo-articulaires de l'enfant : étude prospective sur un an dans la région Nord-Pas-de-Calais. *Arch Pediatr* 2010; **17** : 167.
- (42) Mollee T, Kelly P, Tilse M. Isolation of *Kingella kingae* from a corneal ulcer. *J Clin Microbiol* 1992; **30** : 2516.
- (43) Porsch EA, Kehl-Fie TE, Geme JW, 3rd. Modulation of *Kingella kingae* adherence to human epithelial cells by type IV Pili, capsule, and a novel trimeric auto-transporter. *mBio* 2012; **3** : e00372-00312.
- (44) Prere MF, Seguy M, Vezard Y, Lareng MB. Sensibilité aux antibiotiques de *Kingella kingae*. *Pathol Biol (Paris)* 1986; **34** : 604-7.
- (45) Rolle U, Schille R, Hormann D, Friedrich T, Handrick W. Soft tissue infection caused by *Kingella kingae* in a child. *J Pediatr Surgery* 2001; **36** : 946-947.
- (46) Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejtin Z, Glorion C, Berche P, Ferroni A. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods* 2007; **68** : 88-93.
- (47) Salvo S, Mazon A, Kutz M, Inza E. Vaginitis caused by *Kingella denitrificans* in a 3-year-old female patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11** : 395-6.
- (48) Sena AC, Seed P, Nicholson B, Joyce M, Cunningham CK. *Kingella kingae* endocarditis and a cluster investigation among daycare attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2010; **29** : 86-8.
- (49) Slonim A, Steiner M, Yagupsky P. Immune response to invasive *Kingella kingae* infections, age-related incidence of disease, and levels of antibody to outer-membrane proteins. *Clin Infect Dis* 2003; **37** : 521-7.
- (50) Sordillo EM, Rendel M, Sood R, Belinfanti J, Murray O, Brook D. Septicemia due to beta-lactamase-positive *Kingella kingae*. *Clin Infect Dis* 1993; **17** : 818-9.
- (51) Stahelin J, Goldenberger D, Gnehm HE, Altwegg M. Polymerase chain reaction diagnosis of *Kingella kingae* arthritis in a young child. *Clin Infect Dis* 1998; **27** : 1328-9.



- (52) Toshniwal R, Draghi TC, Kocka FE, Kallick CA. Manifestations of *Kingella kingae* infections in adults: resemblance to neisserial infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986 ; **5** : 81-5.
- (53) Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, Chotel F, Berard J, Vanhems P, Vandenesch F. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae*: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; **24** : 692-6.
- (54) von Essen R, Holtta A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. *Ann Rheum Dis* 1986 ; **45** : 454-7.
- (55) Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012 ; **31** : 212.
- (56) Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis* 2004 ; **4** : 358-67.
- (57) Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, Einhorn M, Kassis I, Simu A. 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** : 1278-81.
- (58) Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; **14** : 673-8.
- (59) Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Treffer R, Porat N. Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; **25** : 526-32.
- (60) Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; **47** : 191-3.
- (61) Yagupsky P, Merires M, Bahar J, Dagan R. Evaluation of novel vancomycin-containing medium for primary isolation of *Kingella kingae* from upper respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol* 1995 ; **33** : 1426-7.
- (62) Yagupsky P, Peled N, Katz O. Epidemiological features of invasive *Kingella kingae* infections and respiratory carriage of the organism. *J Clin Microbiol* 2002 ; **40** : 4180-4.
- (63) Yagupsky P, Porat N, Pinco E. Pharyngeal colonization by *Kingella kingae* in children with invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; **28** : 155-7.
- (64) Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW, 3rd. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics* 2011 ; **127** : 557-65.
- (65) Yagupsky P, Press J. Use of the isolator 1.5 microbial tube for culture of synovial fluid from patients with septic arthritis. *J Clin Microbiol* 1997 ; **35** : 2410-2.
- (66) Yagupsky P, Slonim A, Amit U, Porat N, Dagan R. Beta-lactamase production by *Kingella kingae* in Israel is clonal and common in carriage organisms but rare among invasive strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013 ; **32** (8) : 1049-53.