PAEDIATRICA Vol. 22 No. 2 2011

Infections ostéo-articulaires à *Kingella kingae* chez le petit enfant

Maruschka Francescato*, Abdessalam Cherkaoui**, Laura Merlini***, Jacques Schrenzel**,****, Dimitri Ceroni*****

Introduction: quid de *Kingella kingae*

Kingella kingae est un coccobacille Gram négatif, immobile, non sporulé et non capsulé, apparaissant au microscope sous la forme de bacilles appariés en paires, voire assemblés en chaînes plus longues *(fig. 1)*. Il existe actuellement 5 espèces connues du genre *Kingella: K. kingae, K. indologenes, K. denitrificans, K. oralis, et K. potus.* Parmi ces espèces, *K. kingae* a été le plus fréquemment signalé comme cause d'endocardites, de pneumonies, de septicémies et d'infections ostéo-articulaires (IOA). *K. kingae* est d'ailleurs inclus dans le groupe HACEK (germes à croissance lente responsables d'endocardites). Ce germe est considéré comme un habitant normal des voies respiratoires supérieures dont la première niche se situe au niveau de l'oropharynx[1]. *K. kingae* n'a jamais été isolé chez les enfants de moins de 6 mois, ce qui laisse présupposer une immunité humorale transmise par la mère. Chez les enfants de moins de 4 ans, on a démontré que 10% des enfants étaient des porteurs sains oropharyngés de ce germe et que *K. kingae* se comportait donc comme une bactérie opportuniste[1]. Ce portage respiratoire asymptomatique est un problème bien connu en pédiatrie où il a déjà été décrit pour des germes plus communs tels que le *Streptococcus pyogenes* ou le *Streptococcus pneumoniae*.

* Faculté de Médecine, Université de Genève, 1211 Genève 14

** Laboratoire de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14.

*** Service de Radiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

**** Laboratoire de Recherche Génomique, Services des Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

***** Service d'Orthopédie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

Mécanismes des infections invasives

Bien que les mécanismes de la pathogénie de *K. kingae* demeurent partiellement inexpliqués, l'évidence d'une interaction avec les infections virales semble définitivement s'imposer[2]. En effet, des infections des voies aériennes supérieures, des stomatites ou des aphtes de cause virale sont fréquemment retrouvés chez les enfants présentant une infection invasive à *K. kingae*. On estime que les dommages causés à la muqueuse respiratoire vont permettre un envahissement et une propagation hématogènes de *K. kingae* vers différents organes, tels que les valves cardiaques, l'endocarde, les os, les articulations, et les disques inter-vertébraux, avec comme résultat une infection suppurative locale[2]. Les raisons de cette prédilection marquée de *K. kingae* pour ces localisations demeure encore inexpliquées. Récemment, la pathogenèse de *K. kingae*, incluant les étapes de colonisation des voies respiratoires, d'invasion de la circulation sanguine, et de dommage aux articulations, a été liée à la production d'une puissante cytotoxine nommée RTX[3]. Cette toxine constitue donc un facteur putatif de virulence et semble essentielle pour induire un effet cytotoxique sur l'épithélium respiratoire, la synoviale articulaire et les macrophages[3].

K. kingae, un germe émergent?

Pendant très longtemps, le rôle de *K. kingae* comme facteur étiologique des IOA a totalement été méconnu, et ce n'est qu'à l'aube des années 90 que son rôle en tant que pathogène a été reconnu. L'augmentation apparente des cas d'IOA à *K. kingae* peut s'expliquer en partie par l'amélioration des méthodes de détection et surtout par une meilleure connaissance de ce pathogène «émergent». *K. kingae* est un germe fastidieux à isoler et, fréquemment, les cultures de liquide articulaire ou d'aspirât osseux demeurent négatives. Le faible inoculum bactérien des prélèvements d'origine ostéo-articulaire explique par ailleurs pourquoi les cultures demeurent généralement négatives[4]. Pour augmenter la sensibilité de détection de cette bactérie, plusieurs méthodes d'amplification moléculaire par PCR (polymerase chain reaction) ont été développées. Les PCR non-spécifiques (broad-range PCR) permettent en théorie de déceler la présence de DNA bactérien dans l'échantillon à analyser, sans préjuger de l'espèce recherchée. Malheureusement, la sensibilité de ces PCR non-spécifiques est réduite: 3 000 à 300 000 colonies bactériennes (CFU,

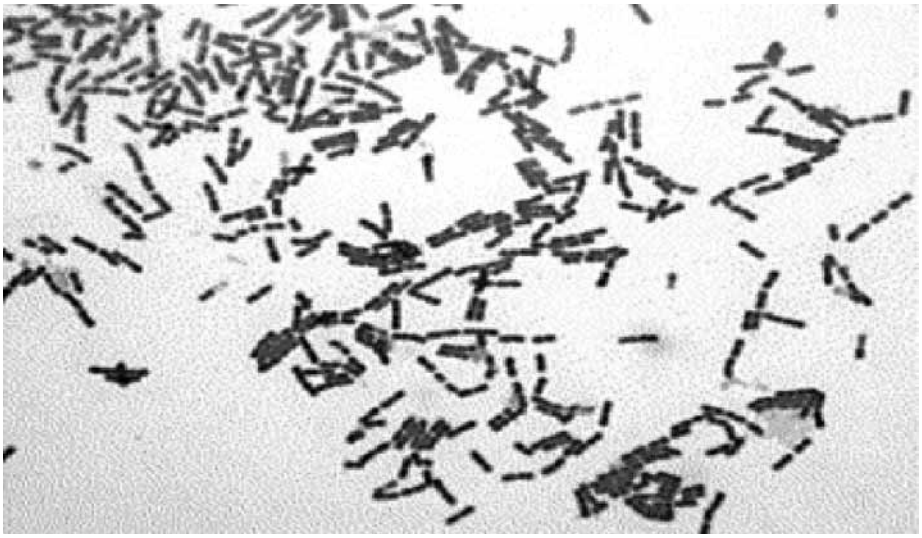


Figure 1: Coloration de Gram d'une souche de *Kingella kingae*. Image tirée à partir de: P. P. Connell, B. Carey, D. Kollpiara and S. Fenton. *Kingella kingae* orbital cellulitis in a 3-year-old. Eye (2006) 20, 1086–1088.



Figure 2[11]: Ostéomyélite métaphysaire distale du radius à *K. kingae*: cet enfant s'est présenté avec une impotence fonctionnelle du membre supérieur droit attribuée à un traumatisme trivial. Après 20 jours d'immobilisation, on notait l'apparition d'une lésion lytique métaphysaire témoignant d'une infection suppurative locale.

colony-forming units) doivent être présentes dans le prélèvement pour être détectées[5]. Une PCR en temps-réel spécifique pour *K. kingae* ciblant les gènes *rtxA* et *rtxB* a récemment été développée[6]. La sensibilité analytique de cette technique (qPCR-rtx) est 100 fois plus sensible qu'une broad-range PCR. Actuellement, il est donc unanimement reconnu que la reconnaissance de *K. kingae* doit passer par la réalisation de méthodes d'amplification moléculaire, et parmi celles-ci la PCR en temps-réel spécifique pour la toxine RTX de *K. kingae* semble être la plus sensible et la plus spécifique.

Infections ostéo-articulaires à *K. kingae*

D'un point de vue épidémiologique, plusieurs germes ont été par le passé prioritairement incriminés lors des IOA aiguës de l'enfant, tels que le *staphylococcus aureus, le streptococcus pyogenes et pneumoniae, ou encore l'Haemophilus influenzae.* Depuis une dizaine d'années, une augmentation du nombre de cas d'infections ostéo-articulaires à *K. kingae* a été rapportée et ce germe est désormais considéré comme la première cause d'arthrites septiques chez le nourrisson. Ce germe est également responsable d'ostéomyélite et constitue une cause importante de spondylodiscite chez le petit enfant. De ce fait, *K. kingae* est actuellement reconnu comme étant le micro-organisme le plus souvent isolé lors des IOA des enfants de moins de 4 ans; à ce propos, plusieurs séries ont démontré que *K. kingae* était responsable de 50 à 80% des IOA du petit enfant lorsque le diagnostic bactériologique était posé[7),8)].

Caractéristiques cliniques des infections ostéo-articulaires à *K. kingae*

La présentation clinique et le bilan biologique des IOA à *K. kingae* sont souvent peu ou pas suggestifs d'une infection ostéo-articulaire[8), 9)]. En effet, les enfants présentant une IOA à *K. kingae* sont souvent pauci symptomatique et l'épargne du membre supérieur ou la boiterie sont souvent attribués à un traumatisme trivial.
D'un point de vue clinique, moins de 10% des enfants présentant une IOA à *K. kingae* sont fébriles lors de leur admission[8)] et l'examen clinique du segment incriminé est souvent pauvre. En effet, les douleurs sont moins marquées que chez les enfants présentant des infections à germes classiques, peu de tuméfaction ou de rougeur sont constatées en regard du site infectieux, l'épanchement intra articulaire est souvent modéré, et la restriction fonctionnelle est souvent moins sévère et cela grâce à la prise d'AINS. La formule sanguine n'apporte que peu d'aide au diagnostic; moins de 10% des patients présentent une leucocytose, la déviation gauche n'est quasiment jamais observée, la CRP est normale dans près 50% des cas et une absence de thrombocytose est observée chez 40% des patients. Seule la VS semble constituer un marqueur des IOA à *K. kingae* puisque ce paramètre apparaît perturbé dans plus de 80% des cas[8)]. Les enfants avec une IOA à *K. kingae* peuvent donc être afébriles avec une formule sanguine tout à fait normale; ces éléments concourent donc à rendre le diagnostic difficile à poser[8)].

Caractéristiques radiologiques des IOA à *K. kingae*

Comme cela est classiquement le cas, la radiographie conventionnelle est décevante au stade précoce des infections à *K. kingae*, les signes étant très souvent absents. Tout au plus peut-elle montrer un œdème péri-osseux effaçant les pourtours musculaires ou un épanchement intra-articulaire. A la phase d'état, les infections à *K. kingae* peuvent engendrer des irrégularités des corticales, voire de véritables abcès métaphysaires ou épiphysaires *(figure 2)*. Le recours toujours plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique a pu définir une sémiologie radiologique spécifique à ce germe. En effet, il a été constaté que l'œdème osseux était relativement peu marqué lors des ostéomyélites à *K. kingae* comparativement à celui constaté lors des atteintes à germes cocci gram positifs. De plus, l'atteinte des parties molles adjacentes au site infectieux était modérée comparativement à celle constatée lors d'infections à germes cocci gram positifs. Toutefois, l'élément le plus troublant réside dans la propension de ce germe à produire des lésions épiphysaires ou apophysaires.

Traitement des infections ostéo-articulaires à *K. kingae*

La difficulté à traiter les IOA à *K. kingae* réside essentiellement dans leur diagnostic bactériologique. En effet, *K. kingae* est en lui-même un germe relativement peu virulent et la faible charge bactérienne font que les IOA ont tendance à s'autolimiter. Il a même été démontré que les IOA pouvaient guérir spontanément sans l'utilisation d'antibiotique[9)]. Ce nonobstant, le traitement antibiotique accélère drastiquement la guérison, et évite probablement des complications telles que la survenue d'abcès osseux. Plusieurs études ont montré qu'un traitement débuté par voie parentérale aboutit très rapidement (en 48h) à une résolution des symptômes cliniques et qu'un traitement adjuvant visant à consolider le résultat peut être administré par voie orale durant une quinzaine de jours supplémentaires[7), 8)]. Le germe est fortement susceptible à la pénicilline, à l'ampicilline, aux céphalosporines de seconde et de troisième-génération, aux macrolides, au cotrimoxazole, à la ciprofloxacine, aux tétracyclines, et au chloramphenicol[10)]. Sa susceptibilité est diminuée vis à vis de l'oxacilline, et le germe semble entièrement résistant au triméthoprime et à la vancomycine[10)]. Enfin, les gestes chirurgicaux de lavage articulaire ou de décompression métaphysaire semblent moins indispensables que lors des IOA à germes cocci gram positifs et cela notamment lorsque le diagnostic est fait rapidement.

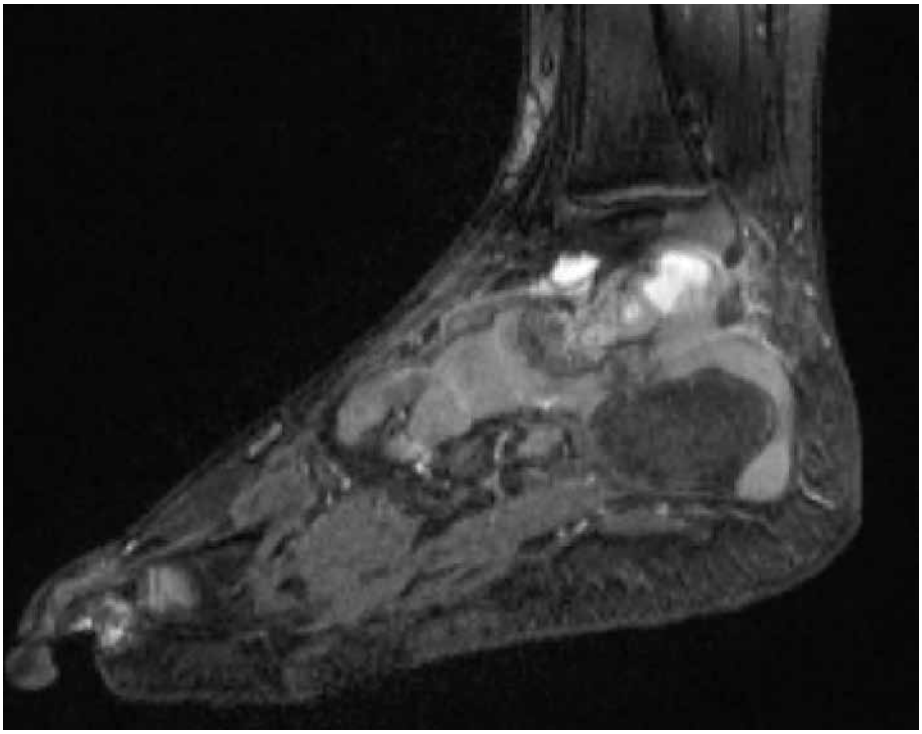


Figure 3: Ostéo-arthrite de la cheville à *K. kingae*; dans ce cas de figure, on note que l'atteinte infectieuse siège essentiellement dans la partie cartilagineuse de l'astragale et que la réaction inflammatoire sur le reste de l'os est modérée.

Perspectives pour l'avenir

Nous nous trouvons très certainement à l'aube d'une ère nouvelle, où la prise en charge des IOA risque de changer de façon draconienne. L'avènement et l'amélioration des techniques de biologie moléculaire d'amplification de l'ADN et de l'ARN bactérien vont certainement conduire dans un très proche avenir à une meilleure reconnaissance du germe causal et libérer le thérapeute de la frustration des infections «sans germe». L'extrême sensibilité des tests d'amplification moléculaire et surtout leur meilleure spécificité conduiront très certainement à la réalisation de diagnostics bactériologiques toujours plus rapides sur la base de prélèvements sanguins uniquement. On peut donc légitimement espérer que, dans un futur proche, les prélèvements articulaires ou osseux (de même que les lavages articulaires ou les fenestrations osseuses) ne devront être réalisés que chez les enfants présentant des IOA avec des germes pyogènes. De plus, cette meilleure connaissance du profil étiologique des infections ostéoarticulaires aboutira très certainement à une détection précoce des IOA du petit enfant, et surtout à leur prise en charge circonstanciée en fonction du germe incriminé.

Conclusions

K. kingae constitue actuellement le germe causal le plus souvent impliqué dans les infections ostéoarticulaires du petit enfant. Les IOA à *K. kingae* se traduisent par une pauvreté du tableau clinique, alors que le bilan biologique est la plupart du temps peu perturbé. *K. kingae* est difficile à mettre en évidence avec les méthodes bactériologiques conventionnelles, et c'est souvent par le biais des techniques moléculaires que le diagnostic peut être établi. D'un point de vue thérapeutique, ce germe est relativement peu virulent, il est fortement susceptible à la plupart des antibiotiques, et la charge bactérienne est souvent faible. De ce fait, le traitement antibiotique des IOA à *K. kingae* est relativement aisé avec des schémas thérapeutiques qui autorisent rapidement une antibiothérapie orale. Contrairement aux IOA dues aux germes pyogènes, le bénéfice du traitement chirurgical des infections à *K. kingae* demeure incertain.

Références

1) Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of Kingella kingae among healthy children. The Pediatric infectious disease journal 1995; 14: 673–8.
2) Yagupsky P. Kingella kingae: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Lancet Infect Dis 2004; 4: 358–67.
3) 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.
4) Moumile K, Merckx J, Glorion C, Berche P, Ferroni A. Osteoarticular infections caused by Kingella kingae in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis. The Pediatric infectious disease journal 2003; 22: 837–9.
5) Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, et al. 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. The Pediatric infectious disease journal 2005; 24: 692–6.
6) 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.
7) Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, et al. 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.
8) Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. Kingella kingae osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. Journal of pediatric orthopedics; 30: 301–4.
9) Lebel E, Rudensky B, Karasik M, Itzchaki M, Schlesinger Y. Kingella kingae infections in children. J Pediatr Orthop B 2006; 15: 289–92.
10) Yagupsky P, Katz O, Peled N. Antibiotic susceptibility of Kingella kingae isolates from respiratory carriers and patients with invasive infections. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2001; 47: 191–3.

Correspondance
Dr D. Ceroni
Service d'Orthopédie Pédiatrique
Hôpitaux Universitaires de Genève
1211 Genève 14
dimitri.ceroni@hcuge.ch