

Gestion de cas groupés d'infections invasives à *Kingella kingae* en collectivités d'enfants

Collection
Avis et Rapports

Septembre 2018

Gestion de cas groupés d'infections invasives à *Kingella kingae* en collectivités d'enfants

Les infections ostéo-articulaires chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans sont principalement causées par la bactérie *Kingella kingae*. L'évolution de ces infections est le plus souvent favorable et ne laisse généralement pas de séquelle. Des épisodes de cas groupés d'infections par cette bactérie ont été rapportés dans des crèches de plusieurs pays, dont la France.

Le HCSP constate que les informations sur ces infections sont encore limitées, concernant les techniques de diagnostic biologique, les facteurs favorisant le portage oropharyngé de la bactérie et son évolution chez les enfants, notamment ceux accueillis en collectivités, ainsi que l'efficacité d'une antibioprophylaxie. Du fait des difficultés d'identification de *K. kingae*, il préconise l'identification de laboratoires spécialisés pour aider au diagnostic biologique.

Le HCSP précise les définitions de cas confirmés, probables ou possibles ainsi que celle d'un épisode de cas groupés. Lors de la survenue d'un tel épisode, il recommande de prévenir le médecin de l'établissement et l'Agence régionale de santé pour aider à sa prise en charge.

Après analyse des études portant sur les épisodes de cas groupés, le HCSP propose une conduite à tenir en cas de survenue d'au moins 2 cas d'infections invasives à *K. kingae* dans une collectivité d'enfants ; en particulier, il ne recommande pas la recherche d'un portage oropharyngé chez les enfants et le personnel, ni la prescription d'une antibioprophylaxie en l'absence de facteur de risque.

Infections invasives à *Kingella kingae*.

Gestion d'épisodes de cas groupés en collectivités d'enfants

Collection

Avis et Rapport

Septembre 2018

Ce rapport a été approuvé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du Haut Conseil de la santé publique lors de sa réunion plénière du 7 septembre 2018 : 15 membres qualifiés présents sur 18 membres qualifiés ; aucun conflit d'intérêt identifié ; le texte a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

Il est accompagné d'un avis qui le résume, approuvé en même temps.

Infections invasives à *Kingella kingae*.
Gestion d'épisodes de cas groupés en collectivités d'enfants

Table des matières

1. Introduction	4
2. Rappel bactériologique.....	5
3. Présentation clinique des enfants avec infections à <i>K. kingae</i>	6
3.1 Infections ostéo-articulaires (IOA)	6
3.2 Bactériémies occultes.....	9
3.3 Formes graves : endocardites et méningites	10
3.4 Autres infections.....	10
3.5 Conclusion : évocation du diagnostic chez un nourrisson.....	10
4. Portage oro-pharyngé de <i>K. kingae</i>	11
4.1 Portage oro-pharyngé chez des enfants sains.....	11
4.2 Portage oro-pharyngé chez des enfants ayant une infection invasive à <i>K. kingae</i>	11
5. Diagnostic.....	13
5-1 Diagnostic clinique des infections ostéo-articulaires.....	13
5-2 Diagnostic des IOA par imagerie.....	13
5-3 Diagnostic microbiologique : infection et portage	13
6. Prise en charge des enfants malades	16
6.1 Prise en charge médicale.....	16
6.2 Prise en charge chirurgicale.....	20
7. Epidémiologie des infections en collectivité	21
7-1 - Dans le monde.....	21
7-2 - En France	23
8. Les situations de cas groupés à <i>K. kingae</i> en collectivités d'enfants.....	29
8-1 Données sur le portage oro-pharyngé lors d'un épisode de cas groupés.....	29
8.2 Point sur les autres mesures prises lors de la survenue de cas groupés en collectivités (cf. Tableaux 6A et 6B).....	29
9. Recommandations du HCSP	32

Références bibliographiques

Annexes

1. Introduction

Kingella kingae est un bacille à Gram négatif responsable de la majorité des infections ostéo-articulaires de l'enfant de moins de 4 ans. Le diagnostic biologique reste difficile et nécessite des techniques de biologie moléculaire spécifiques développées dans quelques laboratoires universitaires en France.

Cette bactérie a été responsable en France de dix épidémies en crèche entre 2011 et 2017. La gestion de ces épidémies a conduit à différentes attitudes concernant entre autres la recherche du portage oro-pharyngé, l'utilisation d'une chimioprophylaxie et éventuellement la fermeture de l'établissement.

C'est pourquoi, dans un but d'harmonisation des pratiques, la Direction générale de la santé a sollicité le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en date du 27 novembre 2017 pour disposer de recommandations face à une épidémie de *Kingella kingae* en collectivité d'enfants. Dans ce contexte, le HCSP devra préciser la conduite à tenir concernant :

- le diagnostic,
- le dépistage,
- la prise en charge des patients et des porteurs,
- les mesures d'hygiène.

En effet, la gestion de ces épidémies soulève plusieurs questions.

- Comment définir une épidémie ? En d'autres termes, quel est le nombre minimum de cas rendant une intervention nécessaire ?
- La confirmation biologique des cas suspects d'infection invasive à *K. kingae* étant difficile, comment définir les cas : confirmé, probable ou possible lors de la survenue de cas groupés ?
- Quelles sont les modalités de recherche et de confirmation de l'infection chez les patients symptomatiques ? Mais aussi y-a-t-il une justification à la recherche de portage chez les autres enfants de la collectivité, voire les personnels de cette collectivité ? Et si oui, quelles en sont les modalités ?
- Dans ce contexte de cas groupés, la prise en charge médico-chirurgicale des patients diffère-t-elle ? Les enfants atteints justifient-ils de mesures particulières (éviction de la collectivité par exemple) ?
- Enfin, faut-il proposer des mesures particulières au sein de la collectivité, dans le but de diminuer la circulation bactérienne et d'enrayer l'épidémie (hygiène, antibioprofylaxie...) ?

2. Rappel bactériologique

Elisabeth O. King a décrit en 1960 au CDC (Centers for Disease Control and Prevention) d'Atlanta, Etats-Unis d'Amérique, un nouveau coccobacille à Gram négatif isolé à partir de prélèvements pharyngés, ostéo-articulaires et sanguins. Cette bactérie a été initialement classée dans le genre *Moraxella* et nommée *M. kingii* [1]. En 1976, le nouveau genre *Kingella* a été créé en raison de certaines particularités le distinguant des autres genres de la famille des *Neisseriaceae*, en particulier l'absence d'activité catalase. Elle a alors été renommée *Kingella kingae* [2].

Le genre *Kingella* appartient à la famille des *Neisseriaceae* et comprend 5 espèces : *K. kingae*, *K. denitrificans* [3-5], *K. oralis* [6], *K. potus* [7] et, depuis 2017, *K. negevensis*, initialement considérée comme un variant de l'espèce *K. kingae*, identifiée en portage sain [8] mais également au cours d'une infection ostéo-articulaire [9].

La diversité et l'organisation génétiques de l'espèce ont récemment été décrites grâce à la mise au point d'un schéma de « multi-locus sequence typing » (MLST) [10]. Le génotypage de la plus large collection internationale regroupant plus de 320 souches a permis d'identifier à ce jour 70 séquence types (ST) organisés en séquence types complexes (STc), dont 4 sont majoritaires parmi les souches invasives et internationalement distribués [11]. Toutes les données sont accessibles sur le site de l'Institut Pasteur (<http://bigsd.b.pasteur.fr/kingella/>).

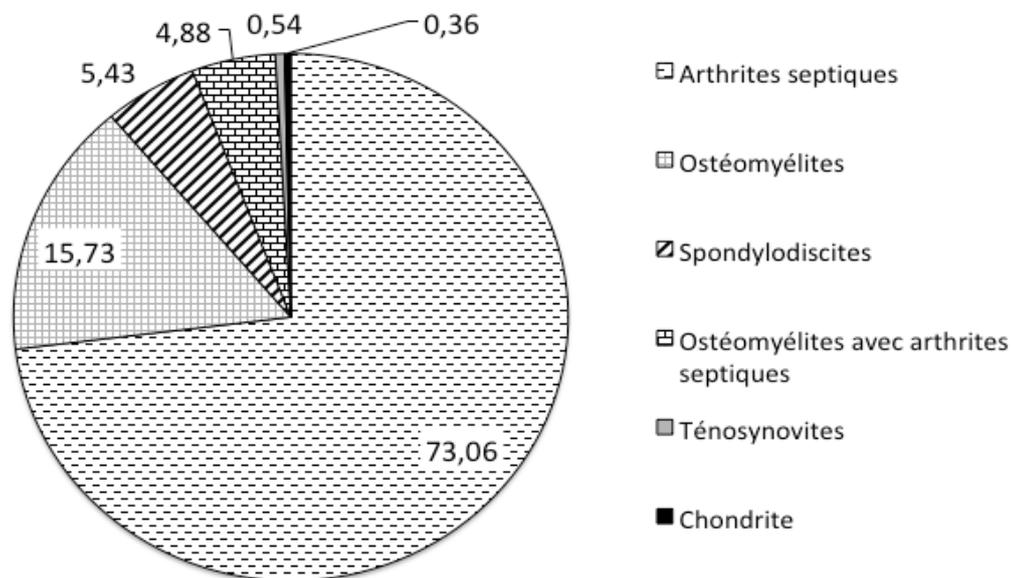
Des facteurs de virulence génétiques ont été décrits chez *K. kingae*, tel qu'un pili de type IV [12], une toxine hémolytique de la famille des toxines RTX [13], et une capsule polysaccharidique, dont 4 sérotypes sont connus à ce jour (les sérotypes a et b sont associés aux souches virulentes, alors que les sérotypes c et d sont plus fréquents parmi les souches de portage) [14].

3. Présentation clinique des enfants avec infections à *K. kingae*

3.1 Infections ostéo-articulaires (IOA)

Ce sont les modes d'infection les plus fréquents. En Israël, les IOA représentent la majorité des infections invasives à *K. kingae* (54,5%) devant les bactériémies occultes (39,2%) [15]. Dans d'autres pays, la prépondérance des IOA est encore plus grande, puisque peu de bactériémies à *K. kingae* ont été rapportées [11]. Une revue de la littérature anglophone a retrouvé 566 cas d'IOA à *K. kingae* rapportés entre 2000 et 2014 [16]. Les arthrites étaient la présentation clinique la plus fréquente (environ 73%), devant les ostéomyélites (15%) et les spondylodiscites (5%) (cf. Figure 1).

Figure 1. Distribution (%) des types d'infections ostéo-articulaires dues à *K. kingae* parmi 566 patients (d'après [16]).

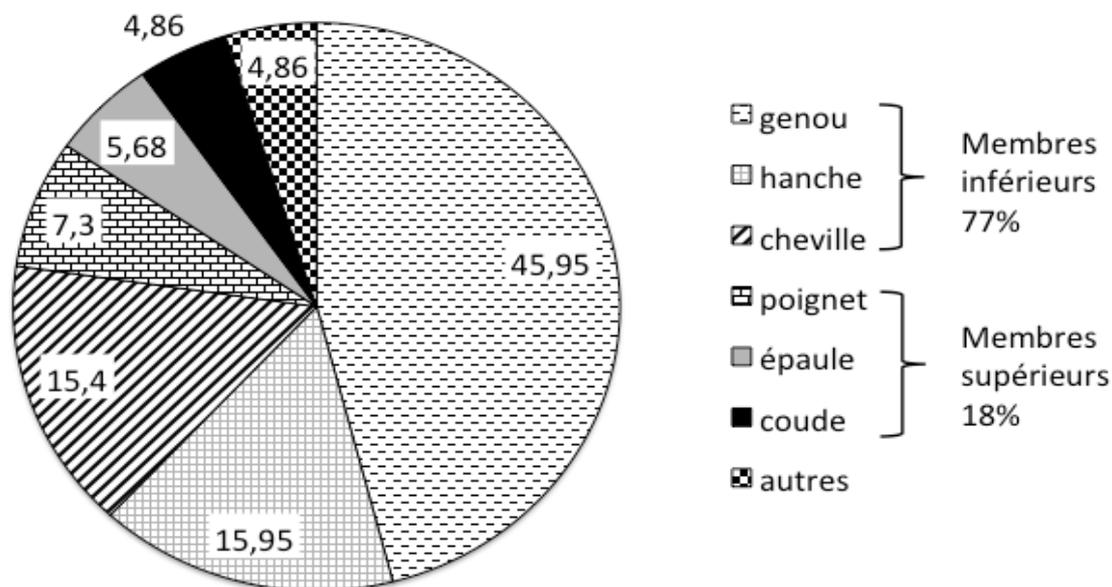


Les IOA à *K. kingae* sont fréquemment précédées ou associées à des infections virales, notamment respiratoires, ce qui peut probablement expliquer la saisonnalité automnale observée [17]. Certains virus ont été incriminés au cours des IOA à *K. kingae*, comme le rhinovirus humain [18] ou les virus Coxsackie (syndrome pieds-mains-bouche, herpangine) [19, 20]. Ainsi, il a récemment été rapporté une corrélation statistiquement significative entre la distribution hebdomadaire des IOA à *K. kingae* et celle du rhinovirus humain en France [19].

3.1.1 Arthrites septiques

Les arthrites à *K. kingae* touchent majoritairement les membres inférieurs. Les localisations préférentielles des arthrites à *K. kingae* sont résumées dans la figure 2 ci-après [16].

Figure 2. Distribution (%) de la localisation des arthrites à *K. kingae* parmi 404 patients (d'après [16]).



Les arthrites à *K. kingae* sont le plus souvent mono-articulaires (environ 5% d'atteinte bi-articulaire dans une série en Israël [21]). Elles touchent des enfants de 15 à 18 mois d'âge moyen (80% des enfants ont entre 6 et 24 mois [17]), peu fébriles et qui présentent un syndrome inflammatoire biologique modéré. Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des arthrites à *K. kingae* rapportées dans les 3 plus grandes études publiées à ce jour, regroupant 270 cas, sont résumées dans le tableau 1 [21-23].

Tableau 1. Principales caractéristiques cliniques et biologiques des arthrites à *K. kingae* rapportées dans les 3 plus grandes séries publiées.

	Dubnov-Raz et al. 2010 (n=140) [21]	Basmaci et al. 2011 (n=64) [22]	Juchler et al. 2018 (n=66) [23] Ceroni et al. 2011. [24]
Caractéristiques	Moyenne +/- ET (min-max)	Médiane (min-max)	Moyenne +/- ET
Age (mois)	15,2 +/- 6,7 (1,1 - 15,9)	17 (6,8 - 66,7)	19,7 +/- 11,5
Garçons	57%	50 %	(53%)
Température (°C)	38,4 +/- 0,9 (36,1-40)	37,7 (36,3 - 39,9)	37,2 +/- 0,9
CRP (mg/L)	37 +/- 38 (20-171)	39 (9 - 151)	24 +/- 22,5
Leucocytes (x10 ³ /mm ³)	14,8 +/- 6,17 (6-28,4)	12,4 (7800 - 27,9)	11,7 +/- 3,7

ET : écart-type

Il est intéressant de noter qu'aucune arthrite à *K. kingae* ne présentait de CRP (protéine C réactive) supérieure à 170 mg/L au moment du diagnostic dans les plus grandes études rapportées à ce jour [21-23].

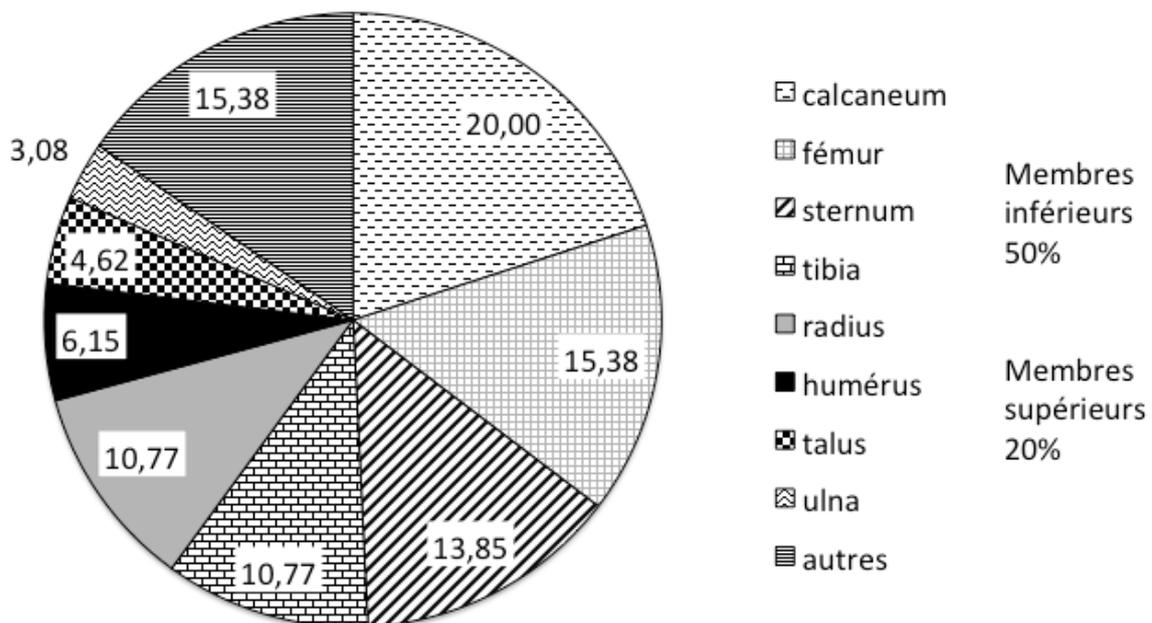
L'intérêt d'un score clinico-biologique prédictif du germe responsable d'une arthrite reste controversé. Un score a été développé en Suisse [24] pour discriminer les IOA dues à *K. kingae* de celles dues aux autres germes (composantes du score : température à l'admission supérieure ou égale à 38°C, leucocytes supérieur à 16 G/L, formes jeunes de polynucléaires neutrophiles (= band forms) supérieures à 500 par mm³, CRP supérieure à 10 mg/L), mais il n'a pas été validé dans une cohorte française [25].

Les arthrites à *K. kingae* évoluent le plus souvent favorablement avec un traitement adapté. Le syndrome inflammatoire clinique et biologique diminue dès le 3^e jour qui suit le début de la prise en charge, la durée d'hospitalisation est courte et les complications exceptionnelles [22].

3.1.2 Ostéomyélites

Les ostéomyélites représentent environ 15% des IOA à *K. kingae* (cf. Figure 1). La répartition des localisations des ostéomyélites à *K. kingae* est montrée dans la figure 3 [16]. Des localisations atypiques, telles que le sternum ou la clavicule, sont particulièrement représentées dans les ostéomyélites à *K. kingae* [26-28].

Figure 3. Distribution (%) de la localisation des ostéomyélites à *K. kingae* parmi 87 patients (d'après [18]).



Le diagnostic d'ostéomyélite aiguë à *K. kingae* est difficile. Le plus souvent, l'enfant présente une fièvre peu élevée et inconstante, des douleurs en regard des os longs proches d'une articulation (ostéo-arthrite très fréquente), et parfois une inflammation des tissus mous en regard du site infecté à type de cellulite, ou un empâtement des parties molles. Une inflammation du tissu sous-cutané et du muscle au contact de l'infection osseuse est classique.

Alors que l'imagerie par radiographies standards est souvent décevante à la phase initiale de l'infection, la scintigraphie osseuse au technétium 99m, et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de confirmer le diagnostic d'ostéomyélite. *Kingella kingae* atteint

de façon préférentielle les épiphyses des os longs, les métaphyses, et les petits os du tarse et du carpe.

Les ostéomyélites subaiguës à *K. kingae* sont souvent insidieuses, avec des enfants moins fébriles, et présentant un syndrome inflammatoire clinique et biologique moins marqué que ceux présentant des arthrites aiguës (température moyenne à l'admission 37,7°C, CRP moyenne à 18 mg/L, nombre moyen de leucocytes de 13,8 G/L). La paucité du tableau clinique est souvent à l'origine d'un retard diagnostique important, pouvant parfois dépasser une semaine après le début des symptômes [21].

Malgré le retard à la prise en charge, les séquelles orthopédiques sont exceptionnelles lorsqu'un traitement antibiotique adapté est mis en place. Des cas d'ostéomyélites plus sévères ont été rapportés avec apparition d'abcès intra-osseux ou d'épiphysiodèse centrale [29]. Cependant, aucune séquelle orthopédique n'a été rapportée à long terme [29, 30].

3.1.3 Spondylodiscites

Dans une publication, *K. kingae* est responsable de plus d'un quart des spondylodiscites hématogènes des enfants de moins de 4 ans [31]. Cependant, le nombre de spondylodiscites à *K. kingae*, comme celui des ostéomyélites causées par ce germe, est probablement sous-estimé, car les biopsies disco-vertébrales à visée microbiologique sont très rarement réalisées.

Les spondylodiscites à *K. kingae* ne concernent en général qu'un seul disque intervertébral, le plus souvent lombaire [32], puis thoraco-lombaire, thoracique, lombo-sacré et cervical [31, 32-35]. Les symptômes évocateurs incluent l'apparition d'une boiterie, de douleurs dorsales, d'un refus de la marche ou de s'asseoir, tandis que les complications neurologiques sont rarissimes. L'IRM met en évidence des signaux évocateurs de spondylite, d'infection des disques intervertébraux, ou de spondylodiscite pouvant affecter plusieurs étages vertébraux. En dehors de rares abcès épiduraux [29], l'évolution clinique est favorable sans séquelle neurologique.

3.1.4 Autres infections du système musculo-squelettique

D'autres infections à *K. kingae* ont également été rapportées, telles que des infections du tissu sous-cutané et des tissus mous (cellulite, ténosynovite, myosite, fasciite, abcès intramusculaire) [29, 36].

Les ténosynovites à *K. kingae* affectent principalement les extrémités de membre avec une prédominance pour les tendons extenseurs des mains, mais peuvent aussi toucher les tendons fléchisseurs des doigts, le tendon biceps brachial, ou encore les tendons fibulaires à la cheville. Toute ténosynovite à *K. kingae* peut être associée à une arthrite, une ostéomyélite ou une ostéo-arthrite dans la région anatomique avoisinante.

3.1.5 Infections spontanément résolutive

Alors que les IOA ne sont pas considérées comme des infections spontanément résolutive, des IOA modérées et transitoires à *K. kingae* ont été rapportées [37-39]. Les enfants présentaient une boiterie, un refus de marcher ou une masse pseudo-tumorale pré-sternale sans signe clinique local d'IOA. La guérison est spontanée en l'absence de traitement, mais le diagnostic d'IOA est réalisé par la positivité de l'hémoculture, par l'imagerie (échographie, IRM) ou par un prélèvement oro-pharyngé.

3.2 Bactériémies occultes

Elles sont définies par la présence de *K. kingae* dans les hémocultures en l'absence de signe focal d'infection autre que des infections des voies aériennes supérieures, des stomatites ou des gastro-entérites [21]. En Israël, elles représentent la deuxième cause d'infection à *K. kingae* [21]. La fièvre est en moyenne aux alentours de 39°C et le syndrome inflammatoire biologique est le plus souvent modéré (CRP moyenne 23 mg/L, leucocytes moyens 14.3 G/L) [21]. L'évolution est en général favorable, sans complication ni localisation septique secondaire. Dans de rares cas,

une éruption érythémateuse, voire purpurique (purpura rhumatoïde), est associée à la bactériémie [40-42].

3.3 Formes graves : endocardites et méningites

K. kingae appartient aux bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus species*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *K. kingae*), responsables de 3 à 5 % des endocardites bactériennes.

En 2014, Foster et coll. ont répertorié 42 cas publiés d'endocardite à *K. kingae* chez les enfants de moins de 18 ans [43]. Les endocardites à *K. kingae* concernent des enfants plus âgés que ceux ayant une IOA (20 % ont plus de 4 ans), et des adultes [43]. Elles peuvent survenir chez des patients présentant des comorbidités cardiaques (cardiopathie congénitale, valvulopathie, rhumatisme articulaire aigu) ou autres (diabète, lupus érythémateux disséminé), mais également, et c'est le plus souvent le cas chez les enfants, chez des sujets sains [21, 44-48]. Chez l'enfant, l'endocardite se développe sur valve native dans 95 % des cas, et la valve mitrale est la plus fréquemment atteinte.

Le tableau clinico-biologique des endocardites à *K. kingae* est beaucoup plus sévère que celui des autres infections invasives, avec la présence d'une fièvre et d'un syndrome inflammatoire biologique plus élevés, des moyennes de température supérieures à 39°C (38,5-40,5°C) et un taux moyen de CRP à 110 mg/L (60-247 mg/L). Les symptômes durent en moyenne 2 semaines et persistent plus longtemps après le diagnostic et l'initiation d'un traitement adapté [21]. Bien que *K. kingae* soit très sensible aux bêta-lactamines et que la plupart des infections invasives soient de bon pronostic après antibiothérapie adaptée, les endocardites à *K. kingae* se compliquent très souvent : anévrysmes mycotiques pouvant être à l'origine de complications graves, accident vasculaire cérébral, abcès cérébral, méningite, choc cardiogénique [43, 48]. La mortalité globale peut atteindre 16 % [49], et il est parfois nécessaire de recourir à une intervention chirurgicale pour pratiquer une thrombectomie, une végétectomie ou une annuloplastie mitrale ou aortique en urgence.

Les méningites à *K. kingae* sont très rares et sont secondaires à une bactériémie ou une endocardite. Les patients présentant une méningite à *K. kingae* sont le plus souvent des adolescents ou des adultes jeunes. L'évolution est sévère, voire fatale, et peut donner lieu à des séquelles neurologiques [50, 51].

3.4 Autres infections

D'autres infections à *K. kingae* ont également été rapportées, telles que des infections respiratoires basses [26], des infections oculaires (kératite, ulcère de cornée, endophtalmie) [52-53], des péricardites [55], des péritonites [56] ou des infections du tractus urinaire [57].

3.5 Conclusion : évocation du diagnostic chez un nourrisson

Toute impotence fonctionnelle chez un enfant âgé de 6 mois à 3 ans, en l'absence de lésion traumatique, doit faire évoquer une IOA à *K. kingae*. Le tableau clinique et biologique initial modéré indique que le diagnostic ne peut être récusé devant l'absence de fièvre ou de syndrome inflammatoire biologique [21-23, 58].

En cas de suspicion d'arthrite septique, une ponction articulaire doit être réalisée afin d'effectuer des examens microbiologiques par culture du liquide articulaire et amplification génique (PCR) spécifique de *K. kingae*.

4. Portage oro-pharyngé de *K. kingae*

Kingella kingae est un commensal du microbiote oro-pharyngé difficile à mettre en évidence par la culture. Son isolement en culture est facilité par l'inhibition des bactéries à Gram positif de la flore oro-pharyngée sur un milieu de culture appelé milieu BAV (gélose au sang et vancomycine). Le prélèvement doit être pratiqué en région oro-pharyngée, idéalement à la surface des amygdales palatines, car il existe très peu de portage naso-pharyngé, et il doit être conservé à température ambiante sur milieu spécifique et ensemencé rapidement [15]. Les techniques de biologie moléculaire (voir infra) augmentent nettement la sensibilité des prélèvements.

4.1 Portage oro-pharyngé chez des enfants sains

En 1995, le portage oro-pharyngé de *K. kingae* a été étudié par culture chez des enfants israéliens. Chez les enfants de plus de 6 mois bénéficiant d'une chirurgie pour un motif non infectieux, le taux de portage était de 8%. Et 27,5% des prélèvements oropharyngés réalisés de façon bimensuelle pendant 11 mois chez des enfants en crèche, étaient positifs [59].

Une autre étude israélienne plus récente [60] a suivi par culture le portage oro-pharyngé de *K. kingae* chez 716 enfants sains de 2 à 30 mois. Elle a montré un taux de portage de 8,7%. Aucun enfant de moins de 6 mois n'était porteur de la bactérie. Entre les âges de 12 et 30 mois, le taux de portage variait de 9,6 à 12%, puis il chutait à 5,3% après l'âge de 30 mois. 39,5% des enfants étaient retrouvés porteurs au moins une fois sur la période, et certains pouvaient avoir plusieurs prélèvements positifs dans le temps. Ceci indiquait la possibilité de recontaminations (d'autant que les génotypes retrouvés n'étaient pas toujours identiques dans le temps chez un même enfant), ou de portages de plusieurs génotypes ayant des durées variables de persistance dans l'oropharynx.

Dans les études récentes, le taux de portage des enfants de 6 à 48 mois varie selon la tranche d'âge et la technique de détection utilisée, entre 0% (Australie, 6-48 mois, par culture [61]), 8,7% (Suisse, 6-48 mois sans différence selon la tranche d'âge, par technique PCR [62]) Le portage chez les nourrissons de moins de 6 mois est extrêmement faible : 0,67% (1/150) dans une étude suisse [63]. Il existe un portage oro-pharyngé chez des adultes soignants en milieu pédiatrique : 2,2%, mais il est de 8,8% chez ceux qui sont de plus, parents d'enfants de moins de 4 ans [64]. Une étude prospective a mis en évidence une augmentation du portage oro-pharyngé chez les enfants d'une même fratrie âgés de 6 mois à 4 ans : 55% de portage trouvé dans la fratrie d'un enfant ayant une IOA à *K. kingae* et 40% seulement dans la fratrie d'un enfant porteur asymptomatique [65].

Il faut noter que certaines PCR de *K. kingae* manquent de spécificité, et notamment détectent également *K. negevensis* ou *Simonsiella muelleri*, ce qui peut majorer les taux de portage. C'est pourquoi l'étude française récente de Basmaci et coll. [66] est intéressante puisqu'elle a visé, en utilisant plusieurs cibles génétiques (*rtxA*, *Knecpn60*, *Kkicpn60*), à augmenter la spécificité des prélèvements positifs. Le taux de portage retrouvé dans la tranche d'âge des 6-36 mois est ainsi de 5,1%, mais il augmente à 11,4% chez les 18-23 mois, et atteint 15,8% chez les 6-36 mois fréquentant une crèche plus de 4 jours par semaine.

En résumé, on peut considérer le taux de portage oro-pharyngé des enfants de 6 à 48 mois de l'ordre de 5 à 10%, il est plus élevé en cas de fréquentation régulière d'une collectivité d'enfants.

4.2 Portage oro-pharyngé chez des enfants ayant une infection invasive à *K. kingae*

Plusieurs études ont évalué le portage oro-pharyngé chez des enfants ayant une infection invasive à *K. kingae*, principalement ostéo-articulaire. Par PCR, il est extrêmement élevé, entre 71% [67] et 100% [68-70].

Lorsqu'on dispose de prélèvements à la fois articulaires et pharyngés, les souches sont génétiquement identiques [71].

L'évaluation de la charge bactérienne oro-pharyngée de *K. kingae*, à partir du nombre de cycles d'amplification nécessaires pour la PCR, n'a pas montré de différence entre les patients ayant un simple portage oro-pharyngé asymptomatiques et ceux qui avaient une infection invasive associée au portage [72]. Il faut noter que dans cette étude la cible PCR choisie (*rtxA*) manque de spécificité.

Devant le très fort pourcentage de portage oro-pharyngé en cas d'infection ostéo-articulaire à *K. kingae*, il a été évoqué la possibilité d'utiliser la positivité du prélèvement pharyngé, comme marqueur étiologique de l'infection invasive, lorsqu'aucun autre germe n'était retrouvé ou que le prélèvement profond était impossible. En effet, une étude cas-témoin (appariement infection ostéo-articulaire / traumatisme de membres dans une proportion de 1 pour 4), réalisée chez des enfants de 6 à 48 mois au Canada et en Suisse [66], a montré une positivité du portage (PCR *rtxA* et *rtxB* positives) de 71% en cas de d'infection ostéo-articulaire tous germes confondus et de 91% en cas d'infection ostéo-articulaire à *K. kingae*, contre 6% pour les témoins. Le ratio de risque était ainsi de 38,3 [IC 95% : 18,5-79,1] pour une infection ostéo-articulaire tous germes confondus et de 158 [IC 95% : 44-568] pour une infection ostéo-articulaire à *K. kingae*.

Il est ainsi proposé de considérer une infection ostéo-articulaire prouvée comme « *hautement probablement* » (« highly probable ») causée par *K. kingae* lorsque le prélèvement oro-pharyngé de l'enfant est concomitamment positif pour ce germe [73, 74]. Il convient toutefois d'être prudent dans la confiance à accorder en la valeur prédictive étiologique d'un prélèvement oro-pharyngé positif lorsque l'enfant est gardé en communauté, le pourcentage de patients positifs étant plus élevé en particulier lors de cas groupés d'infections à *Kingella*, entre 84 et 93% [75].

5. Diagnostic

5-1 Diagnostic clinique des infections ostéo-articulaires

Les infections à *K. kingae* peuvent survenir soit dans un contexte de fièvre élevée, soit chez un enfant parfaitement apyrétique et en bon état général. Une perte d'appétit, une hyper-salivation transitoire et une irritabilité sont souvent identifiées à l'anamnèse.

La présence d'une infection virale récente ou d'ulcères buccaux est fréquente.

Le diagnostic d'arthrite est suspecté devant une articulation douloureuse et inflammatoire avec impotence fonctionnelle. En cas de localisation au genou, il peut exister un fessum antalgique. Les arthrites du genou, de la hanche et de la cheville sont généralement associées à une boiterie d'esquive d'intensité variable, voire à une impotence fonctionnelle totale dans les cas les plus sévères.

Le diagnostic d'ostéomyélite est suspecté devant la présence d'une impotence fonctionnelle partielle ou totale d'un membre. Les ostéomyélites à *K. kingae* sont fréquemment associées à une arthrite, constituant dans ce cas un tableau d'ostéo-arthrite.

Toute cellulite en regard d'une articulation ou d'une extrémité de membre fait suspecter une IOA sous-jacente, les syndromes cliniques ne s'excluant pas les uns des autres.

5-2 Diagnostic des IOA par imagerie

Les radiographies sont, dans la très grande majorité des cas, normales dans les infections à *K. kingae*. Elles peuvent parfois mettre en évidence des signes d'ostéomyélite tels qu'une ostéolyse prédominant à la métaphyse ou l'épiphyse. L'échographie des parties molles est très sensible pour le diagnostic d'épanchement articulaire, mais peut être prise en défaut dans certaines arthrites à *K. kingae*. Cet examen est également l'outil de choix pour le diagnostic des cellulites et ténosynovites, en montrant des plages liquidiennes en nappes sous-cutanées, autour des tendons extenseurs ou dans les gaines tendineuses.

La scintigraphie osseuse au technétium 99m peut être indiquée pour rechercher des infections multifocales, ainsi que des arthrites ou ostéomyélites non vues par les techniques de radiographie standard ou d'échographie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen le plus sensible pour le diagnostic des IOA. Étant donné que *K. kingae* présente une affinité particulière pour le cartilage de croissance, l'IRM permet de diagnostiquer des ostéomyélites au stade précoce pour lesquelles les radiographies et l'échographie sont négatives. Une IRM corps entier permet le diagnostic des infections multifocales, dont certaines localisations peuvent être infra-cliniques. Le principal inconvénient de l'IRM est la nécessité d'une anesthésie générale dans cette population de jeunes enfants.

5-3 Diagnostic microbiologique : infection et portage

5.3.1 Modalités du diagnostic microbiologique

K. kingae est un germe exigeant, difficile à cultiver à partir des liquides biologiques. C'est pourquoi son implication en pathologie humaine a longtemps été sous-estimée jusque dans les années 1990.

Sa culture nécessite un milieu enrichi (gélose Columbia au sang, gélose chocolat Isovitalax). Sa croissance est préférentiellement aérobie et est favorisée par une atmosphère enrichie en CO₂. Les colonies, petites en 24 heures, sont de couleur grise en 48 heures, le plus souvent bien rondes en dôme, voire mucoïdes, pouvant s'étaler en coulée de bougie sur la gélose [76]. Parfois, les colonies peuvent apparaître planes pouvant creuser la gélose [76]. La culture sur gélose au sang est caractérisée par la présence d'une hémolyse franche [26, 76].

K. kingae est un coccobacille à coloration de Gram négative se présentant par paires ou en courtes chaînettes, non sporulé. La bactérie est non mobile, 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 galerie type Remel RapID™ NH par exemple (Thermo Fisher Scientific, Remel Products, Lenexa, Kansas, USA), mais aussi par automate VITEK® 2 (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) [77] ou par « matrix-assisted laser desorption ionization - time of flight » (MALDI-TOF) [78].

A partir des années 2000, les techniques de biologie moléculaire (PCR) utilisant la PCR 16S rRNA pan-bactérie et PCR en temps réel spécifique de *K. kingae* ont révolutionné le diagnostic des infections invasives à *K. kingae* [79-84]. La PCR 16S rRNA pan-bactérie a rapidement été supplantée par les techniques de PCR en temps réel ciblant plusieurs gènes de *K. kingae* : le gène domestique *cpn60* (ou *groEL*), ou les gènes de virulence *rtxA*, *rtxB*, et *rtxC*, [82, 84].

Une mise à jour récente des différentes cibles possibles a montré que les techniques de PCR en temps réel ciblant les gènes du locus RTX (*rtxA*, *rtxB*, et *rtxC*) manquaient de spécificité (réactivité croisée avec *Kingella negevensis*). La PCR en temps réel ciblant le gène *groEL* publiée par Illharberde et coll. [81] manque également de spécificité lorsqu'elle est utilisée dans un milieu polymicrobien tel que l'oro-pharynx, car elle présente une réaction croisée avec *Simonsiella muelleri*. De plus, il a été montré que les deux seules PCRs en temps réel ciblant le gène *groEL* de *K. kingae*, qui sont actuellement utilisées dans plusieurs laboratoires de microbiologie clinique à travers le monde, présentent des mismatches nucléotidiques entre les séquences nucléotidiques du gène *groEL*, des séquences-types (ST) hyperinvasifs ST-6 et ST-35, et les amorces et sondes utilisées.

De ce fait, une nouvelle PCR en temps réel ciblant le gène domestique *mdh* (malate déshydrogénase) de *K. kingae* a récemment été développée [85]. La sonde et les amorces de ce nouveau test moléculaire ont été conçues de façon à ne présenter aucun mismatch nucléotidique avec 18 variants de *mdh*, rendant ainsi ce test hautement sensible. De plus, les 18 variants de ce gène ont été identifiés à partir de données de séquençage de 45 souches de *K. kingae* appartenant à 20 STs différents, incluant les 5 STs hyperinvasifs de *K. kingae* (STs -6, -14, -23, -25, -35). Ce nouveau test moléculaire a été testé sur 201 échantillons cliniques pédiatriques, incluant des prélèvements ostéo-articulaires, oro-pharyngés, de sang veineux périphérique et cardiaques. Etant donné son pouvoir discriminant élevé, ce test est applicable en milieu polymicrobien pour l'étude de la prévalence oro-pharyngée de *K. kingae* en situation de cas groupés.

5.3.2 Prélèvements à visée diagnostique

5.3.2.1 Prélèvement ostéo-articulaire :

En inoculant du liquide articulaire directement dans des flacons d'hémoculture au bloc opératoire, la sensibilité des cultures est augmentée [86].

Mais les techniques de PCR ont largement amélioré le rendement des prélèvements ostéo-articulaires réalisés devant une suspicion d'infection. Dans une revue de la littérature de 2015 [15], la culture spécifique de *K. kingae* était positive dans 24,8% des cas, mais la technique PCR spécifique de *K. kingae* l'était dans 99,5% des cas des IOA à culture standard négative.

5.3.2.2 Hémoculture

L'isolement de *K. kingae* dans les hémocultures est très difficile. En dehors d'Israël, où de nombreuses bactériémies à *K. kingae* ont été décrites, le nombre de souches isolées dans les hémocultures est très faible. Il a été montré que les différents systèmes d'hémoculture ne sont pas équivalents entre eux pour la détection de *K. kingae* [87], ce qui pourrait expliquer, en partie, les variations de résultat d'un laboratoire à un autre.

Les résultats des tests par PCR spécifique en temps réel sur échantillons de sang ont été très peu rapportés dans la littérature [20, 88]. Cette approche reste à évaluer.

5.3.2.3 Prélèvements oro-pharyngés

Comme précédemment dit, *K. kingae* est un germe de portage oro-pharyngé [1, 89], difficile à cultiver.

Pour parer à ce problème, Yagupsky et coll. ont mis au point en 1995 un milieu de culture spécifique composé d'une gélose au sang additionnée de vancomycine à 2 µg/mL dans le but d'améliorer la détection de *K. kingae* [90]. Cette méthode a été adaptée récemment en France chez des enfants présentant une arthrite à *K. kingae* et a permis d'isoler dans la gorge la souche de *K. kingae* responsable de l'infection dans 65 à 90% des cas [18, 71].

Bien que les tests moléculaires permettent de faciliter la détection de *K. kingae* dans les échantillons ostéo-articulaires, seule la PCR en temps réel ciblant le gène *mdh* de *K. kingae* est suffisamment spécifique pour être applicable dans l'étude du portage oro-pharyngé de *K. kingae*.

En pratique, il n'est pas recommandé d'effectuer une PCR de *K. kingae* oro-pharyngée en cas d'infection ostéo-articulaire. Cependant, si une PCR ou une culture mettent en évidence *K. kingae* dans l'oro-pharynx d'un enfant ayant une infection ostéo-articulaire prouvée sans autre germe identifié, l'imputabilité de *K. kingae* dans l'infection ostéo-articulaire est probable.

6. Prise en charge des enfants malades

6.1 Prise en charge médicale

6.1.1 Sensibilité de *K. kingae* aux antibiotiques

Depuis 2017, il existe des recommandations européennes pour tester la sensibilité aux antibiotiques de *K. kingae* [91, 92]. *K. kingae* est naturellement résistant à l'oxacilline, à la clindamycine et aux glycopeptides [93]. *K. kingae* est, de plus, de sensibilité diminuée à l'acide nalidixique. De rares souches invasives productrices de β -lactamase ont été décrites en Islande, aux USA et en Israël [38, 92, 94-95], et la première souche française de ce type décrite a été isolée en 2013 [39]. Quelques isolats ont été décrits résistants à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole et à la ciprofloxacine.

La distribution des concentrations minimales inhibitrices des principaux antibiotiques avec leur équivalence en termes de diamètre d'inhibition sur gélose Mueller-Hinton au sang a été étudiée sur 159 souches internationales de *K. kingae* par Matuschek et coll. [92] (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Sensibilité aux antibiotiques de *K. kingae* (159 souches) : distribution des diamètres d'inhibition et des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur gélose Muller-Hinton au sang d'après Matuschek et coll. [92].

Antibiotique	Concentration du disque, μg	Souches sauvages		Souches productrices de β -lactamase	
		Diamètre d'inhibition, mm	CMI ^a , mg/L	Diamètre d'inhibition, mm	CMI, mg/L
Benzylopénicilline	1 unité	24-44	$\leq 0,008-0,03$	13-24	0,016-2
Ampicilline	2	24-43	$\leq 0,008-0,06$	16-26	0,03-2
Amoxicilline	-	-	$\leq 0,008-0,125$		0,125-4
Amoxicilline-acide clavulanique ^b	2-1	23-40	$\leq 0,008$		
Céfotaxime	5	28-48	$\leq 0,016-0,06$		
Ceftriaxone	30	31-48	$\leq 0,016-0,125$		
Céfuroxime	30	30-48	$\leq 0,03-0,25$		
Méropénème	10	30-49	$\leq 0,008-0,016$		
Ciprofloxacine	5	30-46	0,008-0,03		
Levofloxacine	5	29-47	0,016-0,06		
Erythromycine	15	20-37	$\leq 0,06-1$		
Azithromycine	-	-	$\leq 0,06-0,125$		
Clarithromycine	-	-	$\leq 0,03-0,5$		
Clindamycine	2	6-22	0,5- ≥ 4		
Rifampicine	5	20-40	$\leq 0,016-0,5$		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	30-48	$\leq 0,25$	6	4- \geq -

^a CMI : concentration minimale inhibitrice

^b Concentration d'acide clavulanique fixe à 2 mg/L

Ces données ont permis d'établir des seuils de diamètre d'inhibition et de concentrations minimales inhibitrices pour définir les souches sensibles ou résistantes (cf. Tableau 3) [92].

Tableau 3. Seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) et des diamètres d'inhibition équivalents identifiés par l'EUCAST et permettant de définir les souches sensibles et résistantes, d'après Matuschek et coll. [92].

Antibiotique	Concentration du disque, µg	Seuils de diamètre, mm		Seuils de CMI, mg/L	
		S ≥	R <	S ≤	R >
Benzylpénicilline ^a	1 unité	25	25	0,03	0,03
Ampicilline ^a		b	b	0,06 ^c	0,06 ^c
Amoxicilline ^a		b	b	0,125 ^c	0,125 ^c
Amoxicilline-acide clavulanique ^b		d	d	d	d
Céfotaxime	5	27	27	0,125	0,125
Ceftriaxone	30	30	30	0,06	0,06
Céfuroxime iv	30	29	29	0,5	0,5
Méropénème	10	30	30	0,03	0,03
Ciprofloxacine	5	28	28	0,06	0,06
Levofloxacine	5	28	28	0,125	0,125
Erythromycine	15	20	20	0,5	0,5
Azithromycine		e	e	0,25 ^f	0,25 ^f
Clarithromycine		e	e	0,5 ^f	0,5 ^f
Clindamycine		-	-	-	-
Rifampicine	5	20	20	0,5	0,5
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	28	28	0,25	0,25

^a Les souches productrices de bêta-lactamase peuvent être reportées comme résistantes à l'ampicilline et à l'amoxicilline sans inhibiteur. Des tests chromogéniques peuvent être utilisés pour détecter la bêta-lactamase. Les autres mécanismes de résistance aux bêta-lactamines, autres que la production de bêta-lactamase n'ont pas été décrits pour *K. kingae*

^b Déduire des valeurs pour la benzylpénicilline

^c La sensibilité peut être déduite de la sensibilité de la benzylpénicilline

^d L'activité intrinsèque de l'acide clavulanique sur *K. kingae* est telle que la croissance est inhibée à des concentrations d'acide clavulanique de 2 mg/L. Ainsi, aucun seuil de CMI pour l'amoxicilline-acide clavulanique ne peut être donné

^e Déduire la sensibilité de celle de l'érythromycine

^f La sensibilité peut être déduite de celle de l'érythromycine

Cependant, l'EUCAST n'avait pas produit de résultat concernant les céphalosporines de première génération. En 2018, la sensibilité de *K. kingae* à la céfazoline a été montrée sur une collection internationale de souches (CMI₅₀ et CMI₉₀ : 0.38 et 0.5 mg/L respectivement (allant de 0,19 à 0,75 mg/L)) [96].

6.1.2 Traitement antibiotique

6.1.2.1 Infections ostéo-articulaires (IOA)

La prise en charge initiale d'une infection invasive à *K. kingae* doit être réalisée lors d'une hospitalisation.

Devant un tableau d'infection ostéo-articulaire, l'antibiothérapie initiale est souvent probabiliste et repose sur un traitement injectable. Elle est secondairement adaptée au germe isolé sur les hémocultures, et/ou le prélèvement ostéo-articulaire, lorsqu'il est disponible. Même si la probabilité d'une IOA à *K. kingae* peut être évoquée d'emblée devant un tableau clinico-biologique fruste chez un nourrisson ou un enfant de moins de 3 ans, l'antibiothérapie initiale présomptive vise à couvrir les principaux germes communautaires que sont *Staphylococcus aureus* (en France, dans l'immense majorité des cas, sensible à la méthicilline ou SASM), *K. kingae*, et *Streptococcus pyogenes*. Avec la généralisation des vaccinations contre *Haemophilus influenzae* sérotype b et *Streptococcus pneumoniae* (vaccin conjugué à 13 valences), les IOA causées par ces deux germes sont devenues très rares.

La céfazoline est une céphalosporine de 1^{ère} génération utilisée de longue date aux Etats-Unis pour traiter les IOA par voie intraveineuse. Une dose de 100 à 150 mg/kg/j (en 3 injections toutes les 8 heures) a les caractéristiques pharmacodynamiques requises pour une action bactéricide sur SASM [97]. Les autres antibiotiques intraveineux actifs sur SASM sont la nafcilline, l'oxacilline, l'association ampicilline-sulbactam. La forme intraveineuse de l'association amoxicilline-acide clavulanique (ratio 5:1) ou le cefuroxime ne sont pas utilisés aux Etats-Unis, alors qu'ils sont proposés en France en présomptif, en première intention devant une infection ostéo-articulaire communautaire de l'enfant de plus de 3 mois (tous deux à la dose de 150 mg/kg/j en 3 ou 4 injections toutes les 6-8 heures) [98-99]. Le céfamandole est actuellement en rupture.

K. kingae est sensible à la céfazoline avec des CMI allant de 0,19 à 0,75 mg/L [97]. Une dose comparable à celle utilisée dans le cadre des IOA causées par SAMS est efficace en pratique clinique (soit 100-150 mg/kg/j en 3 injections toutes les 8 heures). En l'absence de production de β -lactamase, la CMI de *K. kingae* vis-à-vis de l'amoxicilline reste basse (seuil de sensibilité à 0,125 mg/L), permettant probablement d'utiliser des doses de 80-90 mg/kg/j. En France cependant, la dose d'amoxicilline proposée pour traiter une IOA à *K. kingae* est de 150 mg/kg/j en 3 injections. Les données de pharmacodynamie disponibles dans le cadre du traitement des otites moyennes aiguës de l'enfant, montrent qu'une administration d'une dose d'amoxicilline de 80-90 mg/kg/j, en deux prises espacées de 12 heures, permet d'atteindre dans plus de 90% des cas, un temps supérieur à la CMI de 50% pour une CMI de 0,5 mg/L. En d'autre terme, une dose de 80-90 mg/kg/j en deux injections espacées de 12 heures devrait couvrir la majeure partie des IOA à *K. kingae*.

Une antibiothérapie intraveineuse prolongée expose à des difficultés de mise en place à domicile, ainsi qu'à des complications liées à la voie d'abord (infections sur cathéter, thromboses...). Aussi, un relais oral est habituellement entrepris. Le timing du relais peut s'appuyer sur une réduction de la valeur de la CRP, par rapport aux chiffres d'entrée hospitalière. Celle-ci se produit habituellement dans la 1^{ère} semaine de traitement. La vitesse de sédimentation diminue plus lentement. En pratique, une amélioration clinique (apyrexie, amélioration des douleurs) et une réduction du chiffre de CRP permettent d'envisager un relais oral au bout de quelques jours.

Les antibiotiques disponibles par voie orale pour le traitement des IOA lorsque le germe n'est pas connu sont la cefalexine, le cefadroxil, l'amoxicilline-acide clavulanique :

- La cefalexine doit être administrée à la dose de 100 à 150 mg/kg/j, mais elle doit être donnée en 4 prises orales espacées de 6 heures, pour obtenir un temps supérieur à la CMI suffisant ;
- Le cefadroxil a une demi-vie plus longue permettant trois prises par jours, mais sa dose optimale n'est pas bien connue (probablement 120-150 mg/kg/j en 3 prises orales espacées de 8 heures) ;

- L'amoxicilline-acide clavulanique à la dose de 90 mg/kg/j en 3 prises orales espacées de 8 heures permet d'obtenir dans plus de 60% des cas, un temps supérieur à la CMI de 50%, pour une CMI de 4 mg/L (seuil maximum de sensibilité des SAMS). Une administration d'amoxicilline-acide clavulanique toutes les 12 heures ne permet pas de d'obtenir ces valeurs. En France, la dose d'amoxicilline orale proposée pour traiter une IOA à *K.kingae* est de 150 mg/kg/j en 3 prises espacées de 8 heures.

La durée de traitement des infections à *K. kingae* est de 10 jours pour les arthrites et 3 semaines pour les ostéomyélites [98].

En pratique, le tableau 4 ci-dessous présente les propositions de traitements des infections ostéo-articulaires communautaires de l'enfant de plus de 3 mois (d'après les recommandations du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique [98-99]).

	<u>1ère intention en intraveineux</u>	<u>Relais oral</u>	<u>Alternatives si allergie</u>
<u>Germe inconnu</u>	<u>Cefazoline</u> 100-150 mg/kg/j en 3 injections ou <u>Amoxicilline-acide clavulanique</u> 150 mg/kg/j en 3 injections	<u>Amoxicilline-acide clavulanique</u> 80-90 mg/kg/j en 3 prises ou <u>Cefalexine</u> 100-150 mg/kg/j en 4 prises ou <u>Cefadroxil</u> 120-150 mg/kg/j en 3 prises	<u>Trimethoprime-sulfamethoxazole</u> 60 mg/kg/j en 3 injections ou <u>Clindamycine</u> 40 mg/kg/j en 3 injections
<u>Kingella kingae identifiée</u>	<u>Cefazoline</u> 100-150 mg/kg/j en 3 injections ou <u>Amoxicilline</u> 150 mg/kg/j en 2-3 injections ou <u>Amoxicilline-acide clavulanique*</u> 150 mg/kg/j en 3 injections	<u>Amoxicilline</u> 150 mg/kg/j en 2-3 prises Ou <u>Cefalexine</u> 100-150 mg/kg/j en 4 prises ou <u>Cefadroxil</u> 120-150 mg/kg/j en 3 prises ou <u>Amoxicilline-acide clavulanique*</u> 80-90 mg/kg/j en 3 prises	<u>Ciprofloxacine</u> 30 mg/kg/j en 3 injections ou <u>Trimethoprime-sulfamethoxazole</u> 60 mg/kg/j en 3 injections

* L'amoxicilline-acide clavulanique peut être donnée à la place de l'amoxicilline si suspicion de *K. kingae* producteur de β -lactamase.

6.1.2.2 Autres infections

Les bactériémies occultes à *K. kingae* sont de diagnostic difficile puisque la culture de *K. kingae* est fastidieuse. Le plus souvent, une antibiothérapie présomptive par une β -lactamine (habituellement une céphalosporine de 3^{ème} génération), parfois associée à un aminoside, est mise en place devant un tableau septique. L'évolution est favorable avec une antibiothérapie de 7 à 14 jours.

Les endocardites à *K. kingae* (groupe HACEK) nécessitent un traitement prolongé de 4 semaines avec une céphalosporine de 3^{ème} génération, sauf si la sensibilité de *K. kingae* à l'amoxicilline est prouvée. Les aminosides ne sont en général pas recommandés. L'alternative peut être la ciprofloxacine. [100].

Enfin, les rares méningites à *K. kingae* ont été traitées par céphalosporine de 3^{ème} génération [47, 101-102] ou par une combinaison d'amoxicilline et de chloramphénicol [103] pendant 10 jours à 4 semaines.

6.2 Prise en charge chirurgicale

Les infections à *K. kingae* à l'origine d'arthrite septique abondante, abcès sous-périosté, et collection importante dans les tissus mous (muscle, graisse sous-cutanée) nécessitent un drainage chirurgical dans les meilleurs délais [104-105]. Cela permet de diminuer la charge bactérienne du site infecté en complément du traitement médical, et de réaliser des prélèvements pour confirmer le diagnostic.

En cas d'ostéomyélite aiguë, de spondylodiscite aiguë [106], de ténosynovite [107] ou d'une autre infection des tissus mous non compliquées, un geste chirurgical n'est souvent pas nécessaire [104]. La majorité des infections à *K. kingae* peuvent guérir par un traitement médical seul.

7. Epidémiologie des infections en collectivité

7-1 - Dans le monde

Les cas groupés à *K. kingae* sont un problème de santé publique émergent dans les collectivités de jeunes enfants. Depuis leur première description aux États-Unis dans une crèche du Minnesota en 2003 [108], 22 autres épisodes de cas groupés, incluant au total 63 cas, ont été identifiés aux États-Unis (n=3), ainsi que dans d'autres pays tels qu'Israël (n=6) [109-111], la France (n=10) [20, 75], l'Espagne (n=1), et le Luxembourg (n=2) [données non publiées] jusqu'à ce jour (cf. Tableaux 6A et 6B ci-après).

Dans le but d'harmoniser l'étude de ces épisodes de cas groupés à travers différents pays (France, Suisse, Israël), une définition des cas a été publiée et validée dans trois revues de la littérature principales sur le sujet [73-74, 109]. Elles s'appliquent à une population d'enfants de 6 mois à 48 mois, dans le cadre d'une suspicion de cas groupés d'infections à *K. kingae* en collectivités.

Un épisode de cas groupés à *K. kingae* est défini par l'apparition dans un délai d'un mois, au sein d'une même collectivité d'enfants, d'au moins deux cas connectés épidémiologiquement d'infection invasive à *K. kingae* dont un confirmé ou hautement probable.

Un cas confirmé est défini par l'identification de *K. kingae* par culture ou par un ou plusieurs tests de biologie moléculaire à partir d'un prélèvement provenant d'un site anatomique normalement stérile tel que le sang, le liquide articulaire, le tissu osseux ou cartilagineux, la ténosynoviale ou une gaine tendineuse, l'endocardie, ou autre, chez une personne présentant un tableau clinique compatible avec une infection à *K. kingae*.

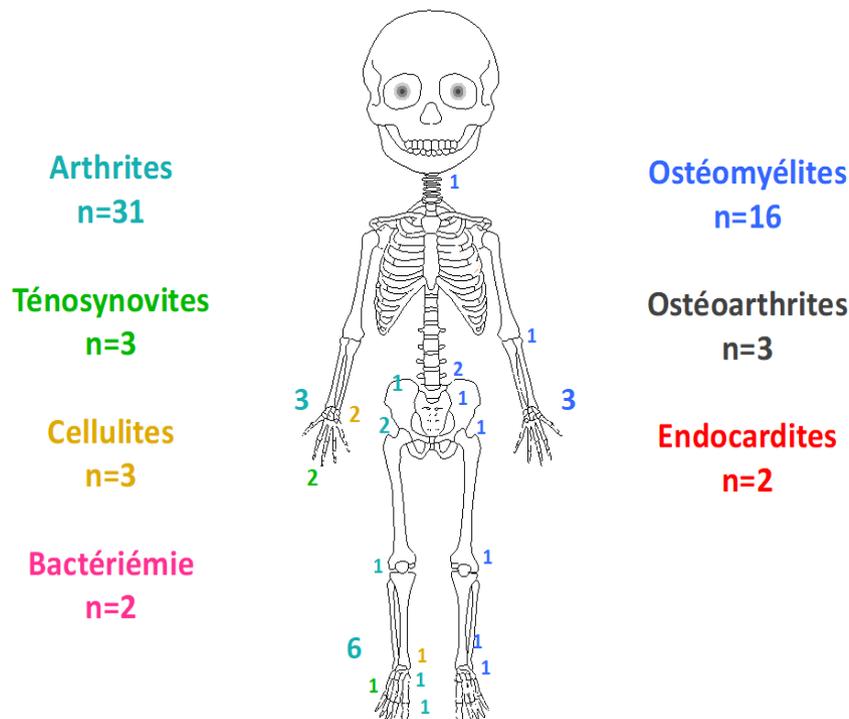
Un cas hautement probable est défini par l'identification de *K. kingae* par culture et/ou par un ou plusieurs tests de biologie moléculaire à partir d'un prélèvement provenant de l'oropharynx, chez une personne présentant un tableau clinique compatible avec une infection à *K. kingae*.

Un cas probable est défini par l'identification d'une personne présentant un tableau clinique compatible (principalement tableau d'infection ostéo-articulaire) en contact avec un autre cas confirmé ou hautement probable d'infection à *K. kingae* dans la même collectivité, apparu dans un délai d'un mois.

Tous les enfants impliqués dans des foyers de cas groupés en collectivité étaient âgés de 8 à 32 mois. Les infections en cause étaient une infection ostéo-articulaire dans 96,7% et une endocardite dans 3,2%. Les deux syndromes cliniques les plus fréquents étaient l'arthrite (50,8%) et l'ostéomyélite (26%), tandis que les ténosynovites des extrémités (mains et pieds), les cellulites isolées et les bactériémies ont été plus rarement diagnostiquées (3 à 5 %) (cf. Figure 4 ci-dessous).

Dans plus de 60% des cas, l'infection ostéo-articulaire siégeait au niveau des extrémités de membres, soit en regard des poignets et des mains, soit au niveau de la cheville et des pieds. Des infections multifocales ont été diagnostiquées dans 8% des cas.

Figure 4. Localisations anatomiques des infections à *K. kingae* au cours des épisodes de cas groupés dans le monde de 2013 à 2018 pour lesquels les données sont disponibles (soit 17 sur 23).



Courbes épidémiques

Les épidémies à *K. kingae* rapportées ont duré de 3 à 30 jours, avec une moyenne de 11 jours. Le taux d'attaque moyen au sein d'une même section s'est élevé à environ 17%. Un seul décès sur les 63 cas est rapporté ; il s'agissait d'un enfant ayant souffert d'une endocardite compliquée de méningite dans les suites d'un syndrome pieds-mains-bouche.

Bien que ces événements aient été décrits tout au long de l'année, les épisodes de cas groupés à *K. kingae* ont surtout été rapportés de mars à mai (n=7), et durant le mois d'octobre (n=7).

Facteurs de risque

Des épidémies d'infection virale respiratoire et de syndrome pieds-mains-bouche (SPMB), ont été identifiées soit de façon concomitante soit dans le mois précédent les épidémies à *K. kingae*.

Parmi les 23 épisodes de cas groupés répertoriés dans le monde de 2003 à 2018, la recherche active d'infection virale associée a été rapportée 9 fois. On a alors toujours retrouvé une épidémie d'infection virale dans la crèche, correspondant soit à un épisode de syndrome pieds-mains-bouche, herpangine ou ulcères oraux dans 88,9% (8/9) des cas, soit à une épidémie d'infection respiratoire haute aspécifique dans 11,1% (1/9).

7-2 - En France

Depuis 2011 en France, 10 épisodes de cas groupés d'infections à *K. kingae* survenus en crèche ont été signalés aux ARS qui ont ensuite sollicité Santé publique France pour une analyse des signalements et une aide à la gestion. Ils sont plus spécifiquement présentés ci-après.

Ces épisodes concernaient entre 2 et 5 cas avec un total de 32 cas confirmés ou probables.

Le tableau 6 ci-dessous résume certaines caractéristiques des signalements des épisodes de cas groupés survenus en France de 2011 à 2017.

Tableau 5 - Caractéristiques des signalements d'infections à *K. kingae* en France.

Région	Année	Nombre de cas	Localisation	Mois	Délai de survenue des cas secondaires après le diagnostic du cas index
IdF	2011	5	4 ostéomyélites	nov	J3 J7 J22 J23
			1 arthrite septique		
IdF	2013	3	ostéomyélites	mai	J1 J4
IdF	2017	3	ostéomyélites	sept	J12 J21
PACA	2013	5	Ostéo-articulaire	avril	J1 J1 J8 J15
PACA	2016	2	1 endocardite	mars	
			Suspicion arthrite		
PACA	2016	2	2 arthrites	juin/ juillet	J29
PdL	2014	3	2 ostéomyélites	juillet	J11 J11
PdL	2016	2	2 arthrites	sept	-
HdF	2016	4	arthrites septiques	nov	J11 J22 J30
Grand Est	2014	3	arthrites genou	octobre	-

Ces infections étaient majoritairement des ostéomyélites et des arthrites septiques ; deux endocardites ont été également signalées. Ces épisodes sont survenus dans les régions suivantes : Ile-de-France (IdF : 3), Pays-de-la-Loire (PdL : 3), Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA : 2), Hauts-de France (HdF : 1) et Grand Est (1).

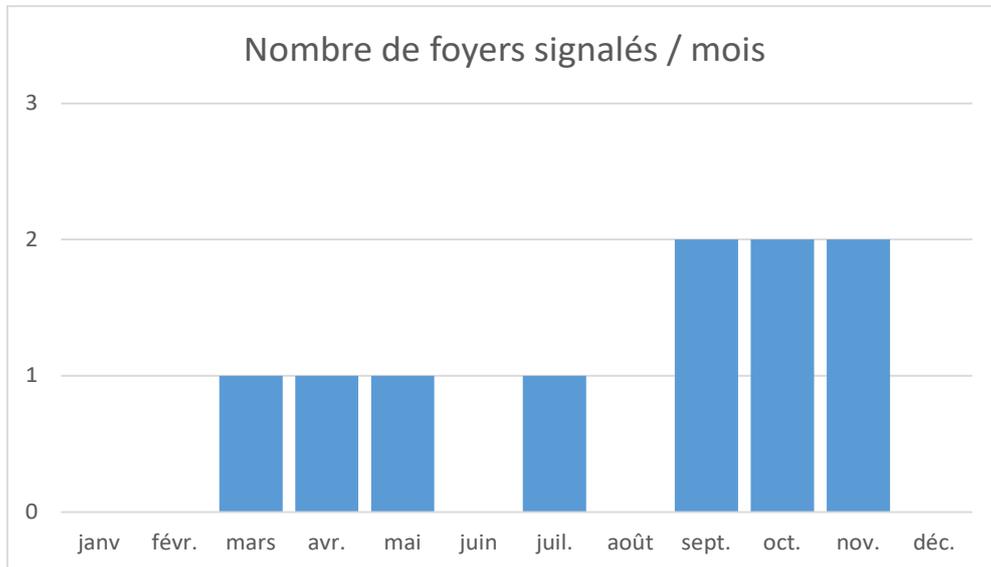
Motifs de signalement

Les signalements reçus par les ARS étaient motivés par les cliniciens sur la notion de la survenue d'au moins 2 cas dans une même collectivité ou d'un seul cas d'endocardite.

Saisonnalité

Six foyers sur 10 sont survenus pendant les mois de septembre à novembre. Cette saisonnalité est cohérente avec celle observée pour les infections sporadiques à *K kingae* en France [17].

Figure 5.- Nombre de cas groupés signalés selon le mois de survenue.



Délai de survenue de cas secondaires

Dans 6 foyers de cas groupés, le délai de survenue des cas secondaires après le cas index a pu être identifié. Parmi les 17 cas secondaires, les 2/3 sont survenus dans les 2 semaines suivant le diagnostic du cas index et 95% dans les 4 semaines.

Figure 6 : délai de survenue des cas secondaires après le cas index.

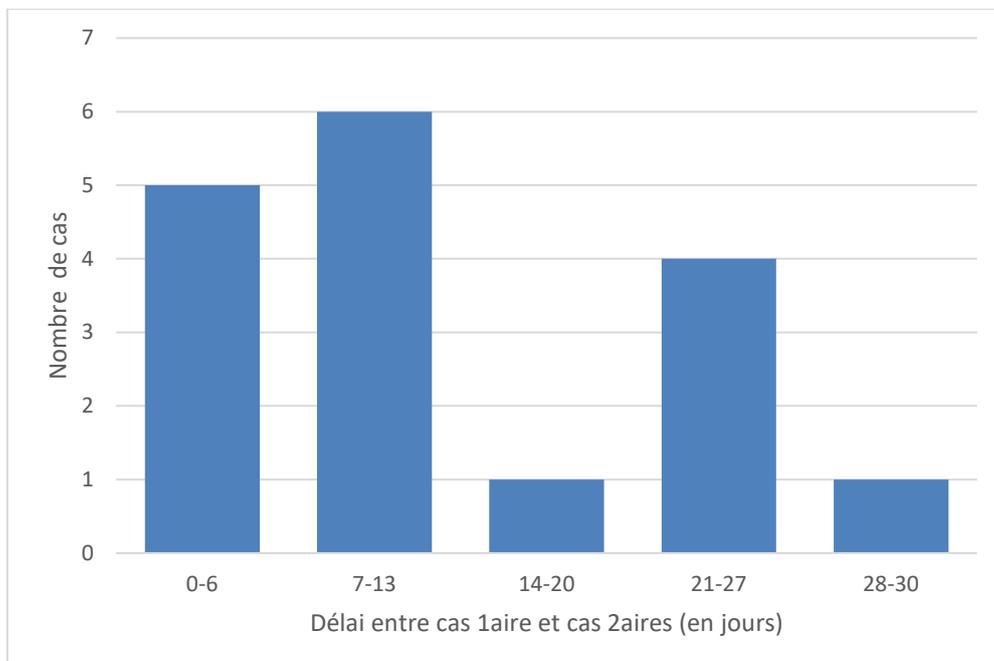


Tableau 6 A – Profil des épidémies mondiales à *Kingella kingae* de 2003 à 2018 et mesures de santé publique décidées pour chaque pays. (1^{ère} partie)

No. Episode [Référence]	Nombre de Cas (n)									Signes cliniques						
	Année	Mois	Pays	Ville / Région	Total cas	Confirmés	Hautement probables	Probables	Tranche d'âge (mois)	Taux d'attaque	Arthrite	Ostéo- myélite	Teno- synovite	Cellulite, boiterie —non précisé	Bacté- riémie	Endo- cardite
1 [108]	2003	Mi Octobre	USA	Minneapolis, MN	3	2	0	1	17–21	3/21 (14%)	2	3	0	0	0	0
2 [110]	2005	Mars	Israël	Military base A	3	1	0	2	8–12	3/14 (21%)	0	3	0	0	0	0
3 [50]	2007	Octobre	USA	Durham, NC	3	1	1	1	11–25	3/14 (21%)	0	1	0	1	0	1
4 [75]	2011	Octobre	France	Paris	5	1	0	4	10–16	5/24 (21%)	1	4	0	0	0	0
5 [111]	2012	Octobre	Israël	Eilat	2	1	0	1	10–16	2/36 (6%)	1	0	0	0	1	0
6 [111]	2013	Juillet	Israël	Umm-el-Fahm	2	2	0	0	12	2/13 (15%)	2	0	0	0	0	0
7 [20]	2013	avril- mai	France	Marseille	5	3	1	1	11–16	5/21 (24%)	2	1	3	0	0	0
8 [SPF]	2013	Mai	France	Ile-de-France	3	0	0	3	13-15	ND	0	3	0	0	0	0
9 [73]	2014	Mars	Israël	Military base B	2	0	0	2	11–14	2/14 (14%)	2	0	0	0	0	0
10 [73]	2014	Juin	Israël	Nir-Itzhak	2	1	1	0	8–16	2/12 (17%)	1	0	0	0	1	0
11 [73]	2014	Octobre	Israël	Military base C	2	0	2	0	17–19	2/12 (17%)	0	2	0	0	0	0
12 [SPF]	2014	Juillet	France	Loire-Atlantique	3	1	0	2	12–26	ND	0	2	0	1	0	0
13 [SPF]	2014	Octobre	France	Grand-Est	3	2	0	1	ND	ND	3	0	0	0	0	0
14 [19]	2016	Mars	France	Nice	2	1	0	1	14–14	2/15 (13%)	0	0	0	1	0	1

No. Episode [Référence]	Nombre de Cas (n)									Signes cliniques						
	Année	Mois	Pays	Ville / Région	Total cas	Confirmés	Hautement probables	Probables	Tranche d'âge (mois)	Taux d'attaque	Arthrite	Ostéo- myélite	Teno- synovite	Cellulite, boiterie —non précisé	Bacté- riémie	Endo- cardite
15 [1.12]	2016	Juin-Juillet	France	Châteauneuf-les- Martigues	2	0	1	1	17–19	2/15 (13%)	2	0	0	0	0	0
16 [SPF]	2016	Septembre	France	Pays-de-Loire	2	1	0	1	12-18	ND	2	0	0	0	0	0
17 [SPF]	2016	Novembre	France	Hauts-de-France	4	2	0	2	16-24	ND	4	0	0	0	0	0
18 [P Yagupsky Données personnelles]	2016	Novembre- Décembre	Espagne	Madrid	2	1	0	1	16–16	2/...	2	0	0	0	0	0
19 [R Seligmann Données personnelles]	2016	Mars	Luxembourg	Luxembourg	2	1	0	1		ND	1	0	0	1	0	0
20 [SPF]	2017	Septembre	France	Ile-de-France	3	2	0	1	8-16	ND	0	3	0	0	0	0
21 [P Yagupsky Données personnelles]	2017	Octobre	USA	New York, NY	2	1	0	1	15–15	2/15 (13%)	1	1	0	0	0	0
22 [NDDOH]	2017	Décembre	USA	Valley City, ND	2	1	0	1	ND	ND	0	2	0	0	0	0
23 [N El Houmami Données personnelles]	2018	Mars	Luxembourg	Luxembourg	3	1	1	1	22–32	3/10 (30%)	2	2	0	1	0	0

ND : non disponible

SPF : Santé publique France (Données de SPF)

NDDOH : North Dakota department of Health (<https://www.health.nd.gov/media/1947/20171220-kingella-han.pdf>)

Tableau 6 B – Profil des épidémies mondiales à *Kingella kingae* de 2003 à 2018 et mesures de santé publique décidées pour chaque pays. (2^{ème} partie)

No. Episode [Réf.]	Année	Génotypage	Génotypage		Antibioprophylaxie		Fermeture de la collectivité d'enfants	Portage oro-pharyngé			Délai entre la survenue des cas groupés et l'antibioprophylaxie
			Co-infection virale	PFGE	MLS T	Rifampicine		Amoxicilline	Avant antibioprophylaxie	Après antibioprophylaxie	
1 [108]	2003	Ulcères buccaux chez 2/3 enfants	Mn	23	10mg/12 h pdt 2 jours	-	non	52.9% (9/17)	23.5% (4/17) (-6 +1)*	culture	Antibiothérapie : ND – 2 ^{ème} contrôle : +10-14 jours
2 [110]	2005	ND	K	6	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	36.4% (4/11)	0% (0/11) (-4)	culture	J 21 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) – J 24 (2 ^{ème} contrôle)
3 [50]	2007	syndrome PMB	B	14	10mg/12 h pdt 2 jours	-	non	0% (0/26)	Non réalisé	culture	J 15 (antibiothérapie – 2 ^{ème} contrôle non réalisé)
4 [75]	2011	infection virale respiratoire	ND	25	10mg/12 h pdt 2 jours	-	non	84.6% (11/13)	84.6% (11/13) (-1 +1)	PCR <i>groEL</i>	J 33 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) J 48 (2 ^{ème} contrôle)
5 [111]	2012	ND	uw	6	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	11.8% (4/34)	5.6% (2/36) (-2)	culture	J 12 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) J 32 (2 ^{ème} contrôle)
6 [111]	2013	ND	c	6	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	45.5% (5/11)	0% (0/11) (-5)	culture	J 16 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) J 28 (2 ^{ème} contrôle)
7 [20]	2013	Syndrome PMB	ND	25	10mg/12 h pdt 2 jours	-	non	93.3% (14/15)	80% (12/15) (-3 +1)	PCR <i>groEL</i>	J 24 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) J 37 (2 ^{ème} contrôle)
8 [SPF]	2013	ND	ND	ND	-	-	non	ND	ND	ND	NA
9 [73]	2014	Syndrome PMB	C	6	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	40% (4/10)	0% (0/1) (-1)	culture	ND
10 [73]	2014	ND	E	6	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	70% (7/10)	10% (1/10) (-7 +1)	culture	J 24 (antibiothérapie, 1 ^{er} contrôle) J 42 (2 ^{ème} contrôle)
11 [73]	2014	ND	H	16	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	58.3% (7/12)		culture	ND
12 [SPF]	2014	Ulcères buccaux - Herpangine	ND	ND	-	-	Oui*	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
13 [SPF]	2014	ND	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
14 [19]	2016	Syndrome PMB	ND	67	-	50 mg/kg/12 h pdt 6 jours	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA (donnée en prévention, car nouvelle épidémie de SPMB 1 mois après une endocardite à <i>K. kingae</i>)

épidémique)

No. Episode [Référence]	Génotypage				Antibioprophylaxie		Fermeture de la collectivité d'enfants	Portage oro-pharyngé			Méthode utilisée
	Année	Co-infection virale	PFGE	MLS T	Rifampicine	Amoxicilline		Avant antibioprophylaxie	Après antibioprophylaxie		
15 [112]	2016	Herpangine	ND	6	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
16 [SPF]	2016	ND	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
17 [SPF]	2016	Syndrome PMB	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
18 [P Yagupsky Données personnelles]	2016	ND	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
19 [R Seligmann Données personnelles]	2016	ND	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
20 [SPF]	2017	ND	ND	ND	-	-	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA
21 [P Yagupsky Données personnelles]	2017	ND	ND	ND	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	ND
22 [NDDOH]	2017	ND	ND	ND	10mg/12 h pdt 2 jours	40 mg/kg/12 h pdt 4 jours	non	Non réalisé	Non réalisé	ND	3 jours
23 [N EI Houmami Données personnelles]	2018	coxsackie virus B => herpangine	ND	ND	-	-	1 semaine*	Non réalisé	Non réalisé	ND	NA

SPF : Santé publique France (Données de SPF)

NDDOH : North Dakota department of Health (<https://www.health.nd.gov/media/1947/20171220-kingella-han.pdf>)

ND : non disponible - NA : non applicable

* fermeture de l'établissement liée à une période de congés

8. Les situations de cas groupés à *K. kingae* en collectivités d'enfants

Ces épisodes de cas groupés en collectivités motivent fréquemment l'organisation de réunions d'expertise pluridisciplinaires pour répondre à plusieurs questions restant en suspens (étude de portage, antibioprophylaxie chez les contacts,...) :

- À partir de combien de cas d'infections invasives dans une crèche faut-il envisager des mesures de santé publique ?
- Des prélèvements systématiques de l'oropharynx des sujets contact sont-ils nécessaires ?
- Est-il licite de proposer une prophylaxie à base de rifampicine et/ou ampicilline aux enfants fréquentant la même section de crèche ou à la famille ?
- Des recommandations d'hygiène générales plus strictes sont-elles à prévoir ?
- Est-il nécessaire d'informer les généralistes et pédiatres des enfants de la crèche ?
- Comment recenser les nouveaux cas éventuels ?

8-1 Données sur le portage oro-pharyngé lors d'un épisode de cas groupés

En contexte de cas groupés, un taux de portage oro-pharyngé de *K. kingae* de 84,6% à 93,3% a été trouvé par les techniques PCR en temps réel ciblant le gène *cpn60* (*groEL*) chez les personnes (adultes et enfants) en contact avec les cas au sein d'une même section de crèche. Ces chiffres [74] surestiment probablement le taux portage, du fait du manque de spécificité de la cible PCR.

Par culture, les taux de portage oro-pharyngé en cas de cas groupés s'échelonnent de 0 et 70%. L'absence de portage retrouvé au cours de l'investigation de cas groupés aux Etats-Unis en 2007 [50] est probablement liée à un défaut technique de culture (ensemencement sur des géloses inadéquates).

8.2 Point sur les autres mesures prises lors de la survenue de cas groupés en collectivités (cf. Tableaux 6A et 6B)

8.2.1. Information

Une information sur la maladie et son contexte a été fournie aux parents et aux professionnels de la collectivité. Pour certaines, une lettre type d'information a été donnée aux parents afin de la transmettre au médecin traitant si leur enfant présentait des signes d'appel (cf. annexe 2).

8.2.2. Antibioprophylaxie

Au sein de ces épisodes de cas groupés, il n'y a pas eu d'étude randomisée comparant l'efficacité de l'antibioprophylaxie sur le portage et/ou la fin de l'épisode épidémique. Aussi, nous ne pouvons que décrire les résultats.

Parmi les 23 épidémies mondiales analysées, une tentative d'éradiquer la bactérie dans l'oropharynx des personnes en contact avec un enfant malade, à l'aide d'amoxicilline et/ou de la rifampicine a été pratiquée 12 fois, aux États-Unis (n=44/4), en Israël (n=6/6), et en France (n=2/10).

Dans 11 autres épidémies, aucune antibiothérapie n'a été donnée.

Chez les sujets contacts recevant une antibioprophylaxie par amoxicilline et rifampicine en raison de la survenue de cas groupés dans leur collectivité, une diminution du nombre d'enfants porteurs asymptomatiques au niveau oro-pharyngé lors des contrôles effectués par culture 10 à

15 jours après le début du traitement a toujours été observée. En revanche, la détection moléculaire de la bactérie par PCR en temps réel ciblant le gène *groEL* de *K. kingae* dans l'oro-pharynx de sujets contacts ayant reçu une antibioprophyllaxie, étudiée dans deux études, n'apporte pas de résultats probants (cf. tableaux 7 et Figure 2). Cependant, cette méthode de détection par PCR en temps réel ne permet pas de conclure à la présence d'une bactérie « vivante ». Aussi, bien que le taux élevé de portage oro-pharyngé retrouvé dans ces deux études reflète l'excellente sensibilité de la technique à détecter cette bactérie, il ne présage pas néanmoins de son caractère viable.

L'analyse de ces études montre aussi qu'après l'administration d'une antibioprophyllaxie par rifampicine, aucun cas d'infection à *K. kingae* n'est survenu. Cependant, la rifampicine n'a pas été introduite très rapidement (généralement après le troisième cas) ; aussi on ne peut pas éliminer l'hypothèse d'un arrêt spontané de l'épidémie, ce qui est constaté dans les cas groupés sans antibioprophyllaxie distribuée.

En France, il faut noter que la rifampicine et l'amoxicilline n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « prévention des infections à *K. kingae* ». Cependant, la mention suivante dans ces AMM : "*Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.*" permet une telle prescription quand elle correspond à une recommandation nationale.

Au total, bien que les résultats du portage oro-pharyngé de *K. kingae* obtenus par culture parmi les enfants contact ayant reçu une antibioprophyllaxie par amoxicilline et/ou rifampicine montrent une diminution de ce taux dans tous les cas [74], il n'est pour le moment toujours pas possible d'évaluer de façon scientifique l'efficacité de cette mesure de santé publique, étant donné qu'aucune étude prospective n'a été réalisée. De plus, ces antibioprophyllaxies ont été administrées à des périodes variables de temps s'échelonnant de 3 à 33 jours (moyenne : 18,5 jours) après l'apparition du premier cas épidémique, tandis que le second contrôle de portage oro-pharyngé a eu lieu 3 à 20 jours après la prise de l'antibioprophyllaxie (moyenne de 12,5 jours).

Etant donné que dans tous les cas, les épidémies à *K. kingae* se sont arrêtées après une période de 31 jours, avec ou sans antibioprophyllaxie, cela laisse supposer que d'autres facteurs épidémiologiques ont participé à cet arrêt spontané. Parmi eux, la cinétique de clairance oro-pharyngée des co-infections virales pourrait jouer un rôle dans l'arrêt des épidémies à *K. kingae* [109]. Une des hypothèses actuelles est que la cinétique des cas groupés d'infections à *K. kingae* pourrait suivre l'évolution spontanée de celle des infections virales qui les précèdent.

8.2.3. Mesures d'hygiène

La difficulté à cultiver la bactérie dans les laboratoires et la nécessité de milieux de culture très riches, laissent à penser que cette bactérie ne doit pas survivre facilement et longtemps à l'extérieur de l'organisme.

Lors des cas groupés en collectivités, les mesures d'hygiène ont été rappelées, voire renforcées, notamment lorsque les cas groupés d'infections à *K. kingae* surviennent en même temps que des épidémies virales (cf. annexe 3) :

- renforcer l'hygiène des mains :
 - désinfection des mains par friction avec un produit hydro-alcoolique, ou à défaut fréquent lavage des mains avec un savon doux ;
 - ongles courts et propres.
- éviter le partage d'objets personnels entre les enfants (jouets,...) ;
- renforcer l'entretien de l'environnement, des objets et des surfaces : nettoyage et désinfection (avec un produit détergent-désinfectant).

Au cours de certains épisodes, les regroupements d'enfants entre plusieurs sections d'une crèche ont été déconseillés.

8.2.4 -Fermeture de crèche

Parmi les 10 épisodes de cas groupés où il n'y a pas eu de prescription d'antibiothérapie, une fermeture de la crèche pendant une durée de 8 jours, liée à une période de congés, a été effectuée une fois en France en 2014 et une fois au Luxembourg en 2018.

Aucun nouveau cas d'infection à *Kingella kingae* n'a été diagnostiqué à l'issue des mesures prises (antibiothérapie ou fermeture de crèche). Dans 2 situations de cas groupés, cette donnée n'est pas connue.

9. Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

Le HCSP constate que les infections à *K. kingae* présentent actuellement encore un certain nombre d'inconnues, concernant en particulier :

- les sensibilité et spécificité des techniques de diagnostic microbiologique (culture, PCR) et les modalités de ce diagnostic (place de la recherche d'un portage oro-pharyngé en cas d'infection invasive par exemple) ;
- la cinétique du portage oro-pharyngé asymptomatique dans la classe d'âge cible et dans une collectivité d'enfants ;
- les facteurs concourant au portage et à l'invasivité du germe ainsi que la physiopathologie de l'infection ;
- l'efficacité et les modalités d'une antibioprophylaxie en cas de cas groupés en collectivité d'enfants.

Le HCSP reprend les définitions suivantes qui s'appliquent à une population d'enfants de 6 mois à 48 mois, dans le cadre d'une suspicion de cas groupés d'infections à *K. kingae* en collectivités.

- **Un cas confirmé** est défini par l'identification de *K. kingae* par culture ou par un ou plusieurs tests de biologie moléculaire à partir d'un prélèvement provenant d'un site anatomique normalement stérile tel que le sang, le liquide articulaire, le tissu osseux ou cartilagineux, la ténosynoviale ou une gaine tendineuse, l'endocardie ou autre, chez une personne présentant un tableau clinique compatible avec une infection à *K. kingae*.
- **Un cas probable** est défini par l'identification de *K. kingae* par culture ou par un ou plusieurs tests de biologie moléculaire réalisés dans un laboratoire spécialisé à partir d'un prélèvement provenant de l'oro-pharynx, chez une personne présentant un tableau clinique compatible avec une infection à *K. kingae*.
- **Un cas possible** est défini par l'identification d'une personne présentant un tableau clinique compatible (principalement tableau d'IOA) en contact avec un autre cas confirmé ou probable d'infection à *K. kingae* dans la même collectivité, apparu dans un délai d'un mois.
- **Un épisode de cas groupés à *K. kingae*** est défini par l'apparition dans un délai d'un mois, au sein d'une même collectivité d'enfants, d'au moins 2 cas, reliés de façon épidémiologique, d'infection invasive à *K. kingae*, dont au moins un confirmé ou probable.

Le HCSP recommande, en l'absence de centre national de référence (CNR), l'identification de laboratoires spécialisés dans la recherche de *K. kingae*, pouvant apporter une aide technique, en raison des difficultés de culture du germe et des modalités complexes de recherche de génome bactérien par biologie moléculaire.

Le HCSP recommande de se rapprocher du médecin de l'établissement d'accueil ou, à défaut, du médecin responsable du service départemental de protection maternelle et infantile (PMI) **ainsi que de l'ARS** lors de la survenue de cas groupés, pour aider à la prise en charge.

En l'absence d'étude scientifique permettant de juger de l'efficacité à la fois du dépistage des enfants contact et de l'antibioprophylaxie mais considérant que celle-ci a été utilisée dans certaines épidémies, que les épidémies semblent s'éteindre spontanément en un mois, et que les personnes ayant une cardiopathie valvulaire ou congénitale pourraient être plus à risque d'endocardite en cas de portage oro-pharyngé de *K. kingae*, **le HCSP recommande la conduite à tenir suivante.**

Lors du premier signalement de cas groupés d'infection à *K. kingae* en collectivités d'enfants (soit au moins 2 cas d'infection invasive),

- il n'est pas utile de rechercher un portage oro-pharyngé de la bactérie chez les autres enfants de la section ou de la collectivité, ni chez le personnel en contact avec les cas index ;
- une information sur la maladie et son contexte doit être donnée au personnel de la crèche et aux parents des enfants la fréquentant, notamment sous forme d'une lettre à remettre au médecin traitant (cf. exemple de lettre-type en annexe 2 du rapport) ;
- la survenue de nouveaux cas d'infection invasive dans la collectivité doit être surveillée ;
- les mesures d'hygiène au sein de la collectivité sont à rappeler (cf. annexe 3 du rapport) : lavage des mains, lavage des surfaces, et des jouets, etc. Une suppression des regroupements d'enfants entre plusieurs sections peut être envisagée, mais il n'est pas nécessaire de fermer l'établissement d'accueil ;
- en l'absence de facteur de risque identifié chez les enfants ou le personnel de l'établissement d'accueil, il n'y a pas lieu de prescrire une antibioprophylaxie ;
- si un enfant de la crèche présente une cardiopathie valvulaire ou congénitale, il pourrait être plus à risque d'endocardite. Dans ce cas, une antibioprophylaxie pourrait lui être proposée pour réduire un éventuel portage, accompagnée de son retrait de la collectivité pour 30 jours à compter de la date d'identification du 1^{er} cas (pour lui éviter une recontamination). Cette éventualité doit s'apprécier au cas par cas, car le niveau de preuve est faible. L'antibioprophylaxie proposée est la rifampicine (10 mg/kg, 2 fois/j, pendant 2 jours) et l'amoxicilline (40 mg/kg, 2 fois/jour pendant 4 jours) en s'assurant de la sensibilité de la souche si une culture a été possible.

Il n'y a pas de mesure particulière à prendre pour la fratrie d'un enfant ayant une infection à *K. kingae*, en-dehors d'une vigilance sur l'apparition de signes d'appel infectieux.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de ce rapport et de l'avis qui le résume, sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Références bibliographiques

1. Henriksen SD, Bovre K. *Moraxella kingii* sp.nov., a haemolytic, saccharolytic species of the genus *Moraxella*. J Gen Microbiol. 1968 ;51(3):377-85.
2. Henriksen SD, Bovre K. Transfer of *Moraxella kingae* Henriksen and Bovre to the Genus *Kingella* gen. nov. in the Family *Neisseriaceae*. Int J Syst Bacteriol. 1976 ;26(4):447-50.
3. Hassan IJ, Hayek L. Endocarditis caused by *Kingella denitrificans*. J Infect. 1993 ;27(3):291-5.
4. 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(9):685-7.
5. 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(7):395-6.
6. 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(3):490-9.
7. Lawson PA, Malnick H, Collins MD, Shah JJ, Chattaway MA, Bendall R, et al. Description of *Kingella potus* sp. nov., an organism isolated from a wound caused by an animal bite. J Clin Microbiol. 2005 ;43(7):3526-9.
8. El Houmami N, Bakour S, Bzdrenga J, Rathored J, Seligmann H, Robert C, et al. Isolation and characterization of *Kingella negevensis* sp. nov., a novel *Kingella* species detected in a healthy paediatric population. Int J Syst Evol Microbiol. 2017 ;67(7):2370-6.
9. El Houmami N, Bzdrenga J, Durand GA, Minodier P, Seligmann H, Prudent E, et al. Molecular Tests That Target the RTX Locus Do Not Distinguish between *Kingella kingae* and the Recently Described *Kingella negevensis* Species. J Clin Microbiol. 2017 ;55(10):3113-22.
10. Basmaci R, Yagupsky P, Ilharreborde B, Guyot K, Porat N, Chomton M, et al. Multilocus Sequence Typing and *rtxA* Toxin Gene Sequencing Analysis of *Kingella kingae* Isolates Demonstrates Genetic Diversity and International Clones. PLoS One. 2012 ;7(5):e38078.
11. Basmaci R, Bidet P, Yagupsky P, Munoz-Almagro C, Balashova NV, Doit C, et al. Major Intercontinentally Distributed Sequence Types of *Kingella kingae* and Development of a Rapid Molecular Typing Tool. J Clin Microbiol. 2014 ;52(11):3890-7.
12. KehI-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(21):7157-63.
13. KehI-Fie TE, St Geme JW, 3rd. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. J Bacteriol. 2007 ;189(2):430-6.
14. Porsch EA, Starr KF, Yagupsky P, St Geme JW, 3rd. The Type a and Type b Polysaccharide Capsules Predominate in : an International Collection of Invasive *Kingella kingae* Isolates. mSphere. 2017 ;2(2). Doi: 10.1128/mSphere.00060-17.
15. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. Clin Microbiol Rev. 2015 ;28(1):54-79.
16. Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae*-Associated Pediatric Osteoarticular Infections: An Overview of 566 Reported Cases. Clin Pediatr (Phila). 2016 ;55(14):1328-1337. doi: 10.1177/0009922816629620
17. Droz N, Enouf V, Bidet P, Mohamed D, Behillil S, Simon AL, et al. Temporal Association Between Rhinovirus Activity and *Kingella kingae* Osteoarticular Infections. J Pediatr. 2018 ;192:234-9 e2.
18. Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. Future Microbiol. 2015 ;10(1):9-14.
19. El Houmami N, Cointat V, Mirand A, Fouilloux V, Bzdrenga J, Bakour S, et al. An Outbreak of *Kingella kingae* Infections Complicating a Severe Hand, Foot, And Mouth Disease Outbreak in Nice, France, 2016. Pediatr Infect Dis J. 2017 ;36(5):530-532.

20. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Martin-Laval A, Lafont E, Jouve JL, et al. An outbreak of *Kingella kingae* infections associated with hand, foot and mouth disease/herpangina virus outbreak in Marseille, France, 2013. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 ;34(3):246-50.
21. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 ;29(7):639-43.
22. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Pennecot G, et al. Comparison of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 ;30(10):902-4.
23. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, Merlini L, Dhouib A, Manzano S, et al. The Contemporary Bacteriologic Epidemiology of Osteoarticular Infections in Children in Switzerland. *JPediatr.* 2018 ;194:190-6 e1.
24. 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(10):906-9.
25. 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(12):1120-1.
26. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(6):358-67.
27. 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(6):443-7.
28. Rotbart HA, Gelfand WM, Glode MP. *Kingella kingae* osteomyelitis of the clavicle. *J Pediatr Orthop.* 1984 ;4(4):500-2.
29. Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, Dubois-Ferriere V, Lorrot M, Bonacorsi S, et al. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 ;33(1) :1-4.
30. Basmaci R, Ilharreborde B, Doit C, Presedo A, Lorrot M, Alison M, et al. Two atypical cases of *Kingella kingae* invasive infection with concomitant Human Rhinovirus infection. *J Clin Microbiol.* 2013 ;51(9):3137-9.
31. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bollini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop.* 2002 ;22(3):321-8. Epub 2002/04/19.
32. Amir J, Shockelford PG. *Kingella kingae* intervertebral disk infection. *J Clin Microbiol.* 1991;29(5):1083-6.
33. Clement JL, Berard J, Cahuzac JP, Gaubert J. *Kingella kingae* osteoarthritis and osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop.* 1988;8(1):59-61.
34. Bining HJ, Saigal G, Chankowsky J, Rubin EE, Camlioglu EB. *Kingella kingae* spondylodiscitis in a child. *Br J Radiol.* 2006;79(947):e181-3.
35. Petrus M, Rance F, Clement JL, Prere MF, Ibanez MH, Netter JC. Spondylodiscite cervicale a *Kingella kingae*. A propos d'un cas. *Ann Pediatr (Paris).* 1990 ;37(3):170-2..
36. Ceroni D, Merlini L, Salvo D, Lascombes P, Dubois-Ferriere V. Pyogenic flexor tenosynovitis of the finger due to *Kingella kingae*. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(6):702-3.
37. Yagupsky P, Press J. Unsuspected *Kingella kingae* infections in afebrile children with mild skeletal symptoms: the importance of blood cultures. *Eur J Pediatr.* 2004 ;163(9):563-4.
38. 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(5):495-8.
39. Basmaci R, Bidet P, Berçot B, Jost C, Kwon T, Gaumetou E, et al. First Identification of a Chromosomally Located Penicillinase Gene in *Kingella kingae* Species Isolated in Continental Europe. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ;58(10):6258-9.

40. 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(1):81-5.
41. Redfield DC, Overturf GD, Ewing N, Powars D. Bacteria, arthritis, and skin lesions due to *Kingella kingae*. *Arch Dis Child*. 1980 ;55(5):411.
42. Gauthier M, Chevalier I, Tapiero B. Henoch-Schonlein purpura associated with *Kingella kingae* bacteremia. *Acta Paediatr*. 2004;93(5):717-8.
43. Foster MA, Walls T. High Rates of Complications Following *Kingella kingae* Infective Endocarditis in Children: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 ;33(7):785-6.
44. Bagherirad M, Entesari-Tatafi D, Mirzaee S, Appelbe A, Yap C, Athan E. A case of *Kingella kingae* endocarditis complicated by native mitral valve rupture. *Australas Med J*. 2013 ;6(4):172-4.
45. Elyes B, Mehdi G, Kamel BH, Hela Z, Imen BS. *Kingella kingae* septic arthritis with endocarditis in an adult. *Joint Bone Spin*. 2006 ;73(4):472-3.
46. Odum L, Jensen KT, Slotsbjerg TD. Endocarditis due to *Kingella kingae*. *Eur J Clin Microbiol*. 1984 ;3(3):263-6.
47. Lewis MB, Bamford JM. Global aphasia without hemiparesis secondary to *Kingella kingae* endocarditis. *Arch Neurol*. 2000 ;57(12):1774-5.
48. Le Bourgeois F, Germanaud D, Bendavid M, Bonnefoy R, Desnous B, Beyler C, et al. *Kingella kingae* Sequence Type 25 Causing Endocarditis with Multiple and Severe Cerebral Complications. *J Pediatr*. 2016 ;169:326-e1.
49. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW. *Kingella kingae*: An Emerging Pathogen in Young Children. *Pediatrics*. 2011 ;127(3):557-65.
50. Seña 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(1):86-8.
51. Walterspiel JN. *Kingella kingae* meningitis with bilateral infarcts of the basal ganglia. *Infection*. 1983 ;11(6):307-9.
52. Munoz-Egea MC, Garcia-Pedrazuela M, Gonzalez-Pallares I, Martinez-Perez M, Fernandez-Roblas R, Esteban J. *Kingella kingae* keratitis. *J Clin Microbiol*. 2013 ;51(5):1627-8.
53. Mollee T, Kelly P, Tilse M. Isolation of *Kingella kingae* from a corneal ulcer. *J Clin Microbiol*. 1992 ;30(9):2516.
54. Carden SM, Colville DJ, Gonis G, Gilbert GL. *Kingella kingae* endophthalmitis in an infant. *Aust. N Z J Ophthalmol*. 1991 ;19(3):217-20.
55. Matta M, Wermert D, Podglajen I, Sanchez O, Buu-Hoi A, Gutmann L, et al. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* pericarditis by amplification and sequencing of the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol*. 2007 ;45(9):3133-4.
56. Bofinger JJ, Fekete T, Samuel R. Bacterial peritonitis caused by *Kingella kingae*. *J Clin Microbiol*. 2007 ;45(9):3118-20.
57. Ramana K, Mohanty S. An adult case of urinary tract infection with *Kingella kingae*: a case report. *J Med Case Rep*. 2009 ;3:7236.
58. Basmaci R, Ilharborde B, Bonacorsi S, Kahil M, Mallet C, Aupiais C, et al. Arthrite septique de l'enfant à protéine C-reative initialement normale : description clinique et biologique. *Arch Pediatr*. 2014 ;21(11):1195-9.
59. Yagupski P et al. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 ; 14(8):673-678
60. Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, Porat N, Yagupsky P. Age-dependent carriage of *Kingella kingae* in young children and turn-over of colonizing strains. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014 ; 3(2):160-162.
61. Khatami A, Rivers BR, Outhred AC, Kesson AMI. Low prevalence of *Kingella kingae* carriage in children aged 6–48 months in Sydney, Australia. *J Paediatric Child Health*. 2017 ;53(2) :170-172.

62. Anderson de la Llana R, Dubois-Ferriere V, Maggio A, Cherkaoui A, Manzano S, Renzi G et al. Oropharyngeal *Kingella kingae* carriage in children: characteristics and correlation with osteoarticular infections. *Pediatr Res.* 2015 ;78(5) :574-579.
63. Spyropoulou V, Brändle G, Maggio ABR, Anderson Della Llana R, Cherkaoui A, Renzi G, et al. A transversal pilot study of oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* in healthy children younger than 6 months. *World J Pediatr.* 2017 ;13(6) :615-617.
64. Brändle G, Spyropoulou V, Maggio AB, Anderson Della Llana R, Cherkaoui A, Renzi G, 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(8):869-871.
65. Kampouroglou G et al. A prospective study of intrafamilial oropharyngeal transmission of *Kingella Kingae*. *Pediatr Inf. Dis.J.* 2014 ; 33 (4): 410-411.
66. Basmaci R, Deschamps K, Levy C, Matthy V, Corrad F, Thollot F et al. Prevalence of *Kingella kingae* oropharyngeal carriage and predominance of type a and type b polysaccharide capsules among French young children. *Clin Microbiol Infect.* 2018. (sous presse). doi : 10.1016/j.cmi.2018.07.033.
67. Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, Renaud C, Grimard G, Samara E et al. Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: a case–control study. *CMAJ.* 2017 ; 189(35):E1107-11.
68. Ceroni D, Dubois-Ferrière V, Anderson RM, Combescure C, Lamah L, Cherkaoui A et al. Small Risk of Osteoarticular Infections in Children With Asymptomatic Oropharyngeal Carriage of *Kingella Kingae*. *Pediatric Infect Dis J.* 2012 ;31(9):983-985.
69. Ceroni D, Belaieff W, Kanavaki A, Della Llana RA, Lascombes P, Dubois-Ferriere V et al. Possible Association of *Kingella kingae* With Infantile Spondylodiscitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ;32(11):1296-1298.
70. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Gesuele R, Combescure C, Lamah L et al. Detection of *Kingella kingae* Osteoarticular Infections in Children by Oropharyngeal Swab PCR. *Pediatrics.* 2013 ;131(1):e230-5.
71. Basmaci R, Ilharreborde B, Bidet P, Doit C, Lorrrot M, Mazda K, et al. Isolation of *Kingella kingae* in the oropharynx during *K. kingae* arthritis in children. *Clin Microbiol Infect.* 2012 ;18(5):E134-6.
72. Ceroni D; Llana RA; Kherad O, Dubois-Ferriere V, Lascombes P, Renzi G et al. Comparing The Oropharyngeal Colonization Density Of *Kingella Kingae* Between Asymptomatic Carriers And Children With Invasive Osteoarticular Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ;32(4):412-414.
73. Yagupsky P, Ben-Ami Y, Trefler R, Porat N. Outbreaks of Invasive *Kingella kingae* infections in closed communities. *J Pediatrics.* 2016 ; 169 : 135-139..
74. Yapusky P, El Houmami N, Fournier PE. Outbreaks of invasive *Kingella kingae* infections in daycare facilities : Approach to investigation and management. *J Pediatrics.* 2017 ; 182: 14-20.
75. Bidet P, Collin E, Basmaci R, Courroux C, Prisse V, Dufour V. 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. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182867f5e.
76. Basmaci R, Bidet P, Bonacorsi S. *Kingella kingae* : premier germe des infections ostéo-articulaires de l'enfant. *Feuillets de Biologie.* 2013 ;54(315):15-23.
77. Valenza G, Ruoff C, Vogel U, Frosch M, Abele-Horn M. Microbiological evaluation of the new VITEK 2 *Neisseria-Haemophilus* identification card. *J Clin Microbiol.* 2007 ;45:3493-3497
78. Couturier MR, Mehinovic E, Croft AC, Fisher MA.. Identification of HACEK clinical isolates by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2011 ; 49:1104-1106
79. 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(5):1328-9.

80. Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejín Z, Glorion C, et al. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods*. 2007 ;68(1):88-93.
81. 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(6):1837-41.
82. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Berard J, 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(5):377-81.
83. 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(Pt 1):65-8.
84. Lehours P, Freydiere AM, Richer O, Burucoa C, Boisset S, Lanotte P, et al. The *rtxA* Toxin Gene of *Kingella kingae*: a Pertinent Target for Molecular Diagnosis of Osteoarticular Infections. *J Clin Microbiol*. 2011 ;49(4):1245-50.
85. El Houmami N, Durand GA, Bzdrenga J, Darmon A, Minodier P, Seligmann H, Raoult D, Fournier PE. A new highly sensitive and specific real-time PCR assay targeting the malate dehydrogenase gene of *Kingella kingae* and application to 201 pediatric clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2018 ;56(8). pii: e00505-18. doi: 10.1128/JCM.00505-18.
86. 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(5):1278-81.
87. 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(8):608-11.
88. 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(2):173-5.
89. Henriksen SD. Corroding bacteria from the respiratory tract. 1. *Moraxella kingii*. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1969 ;75(1):85-90.
90. 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(5):1426-7.
91. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 7.1, 2017. Available from http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf (Last accessed April 27 2017). 2017.
92. Matuschek E, Ahman J, Kahlmeter G, Yagupsky P. Antimicrobial susceptibility testing of *Kingella kingae* with broth microdilution and disk diffusion using EUCAST recommended media. *Clin Microbiol Infect*. 2018 ;24(4):396-401. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.019
93. Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 ;31(2):212.
94. 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(4):818-9.
95. 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.
96. Tran Quang V, Bidet P, Birgy A, Caseris M, Basmaci R, Bonacorsi S. Susceptibility testing of *Kingella kingae* to cefazolin. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(3):312-3.
97. DeRonde JK, Giroto JE et Nicolau DP. Management of Pediatric Acute Hematogenous Osteomyelitis, Part I: Antimicrobial Stewardship Approach and Review of Therapies for Methicillin-

Susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Kingella kingae*. *Pharmacotherapy* 2018. doi : 10.1002/phar.2160

98. Lorrot M, Gillet Y, Gras C, Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires en 2015 : propositions du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). *Arch Pediatr* 2016 ;23[3]: S32-S37.
99. Lorrot M, Y. Gillet, C. Gras Le Guen, E. Launay, R. Cohen, E. Grimprel. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pédiatr.* 2017 ; 24(12S): 36-41. Doi : 10.1016/S0929-693X(17)30517-1
100. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016 ;14(5):523-30.
101. Reekmans A, Noppen M, Naessens A, Vincken W. A rare manifestation of *Kingella kingae* infection. *Eur J Intern Med.* 2000 ;11(6):343-4.
102. Hay F, Chellun P, Romaru A, d'Auzac P, Vidal MP, Zelinsky A. *Kingella kingae* : une cause rare de méningite *Arch Pediatr.* 2002 ;9(1):37-40.
103. Namnyak SS, Quinn RJ, Ferguson JD. *Kingella kingae* meningitis in an infant. *J Infect.* 1991 ;23(1):104-6.
104. Paakkonen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: Moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 ;38(4):273-80.
105. Lorrot M, Doit C, Ilharreborde B, Vitoux C, Le Henaff L, Sebag G, et al. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'enfant : ce qui a changé. *Arch Pediatr.* 2011 ;18(9):1016-1018.
106. Dayer R, Alzahrani MM, Saran N, Ouellet JA, Journeau P, Tabard-Fougère A, Martinez-Álvarez S, Ceroni D. Spinal infections in children. *Bone Joint J.* 2018 ; 1;100-B(4):542-548
107. El Houmami N, Yagupsky P, Ceroni D. *Kingella kingae* hand and wrist tenosynovitis in young children. *J Hand Surg Eur Vol.* 2018; 1:1753193418764818. doi: 10.1177/1753193418764818.
108. Kiang KM et al. Outbreak of Osteomyelitis/Septic Arthritis Caused by *Kingella kingae* Among Child Care Center Attendees. *Pediatrics.* 2005 ;116(2):e206–e213.
109. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve JL, Basmaci R et al. Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. *Pediatr Inf Dis J.* 2016 ; 35(3): 340-346.
110. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N. Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 ;25:526–32.
111. Yagupsky P. Outbreaks of *Kingella kingae* in daycare facilities. *Emerg Infect Dis.* 2014 ; 20(5) : 746-753. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2005.131633>
112. El Houmami N, Bzdrenga J, Pons JC, Minodier P, Durand GA, Oubraham A et al. A modified multilocus sequence typing protocol to genotype *Kingella kingae* from oropharyngeal swabs without bacterial isolation. *BMC Microbiol.* 2017 ; 17(1):200.

Annexes

Annexe 1 – Modèle de physiopathologie proposé pour expliquer l'apparition des épidémies à *Kingella kingae* chez les jeunes enfants en collectivité

Annexe 2 – Exemple de lettre-type pouvant être remise aux parents

Annexe 3 – Mesures d'hygiène préconisées en collectivités d'enfants

Annexe 4 - Saisine de la DGS

Annexe 5 – Composition du groupe de travail

ANNEXE 1

Modèle de physiopathologie proposé pour expliquer l'apparition des épidémies à *Kingella kingae* chez les jeunes enfants en collectivité [109].

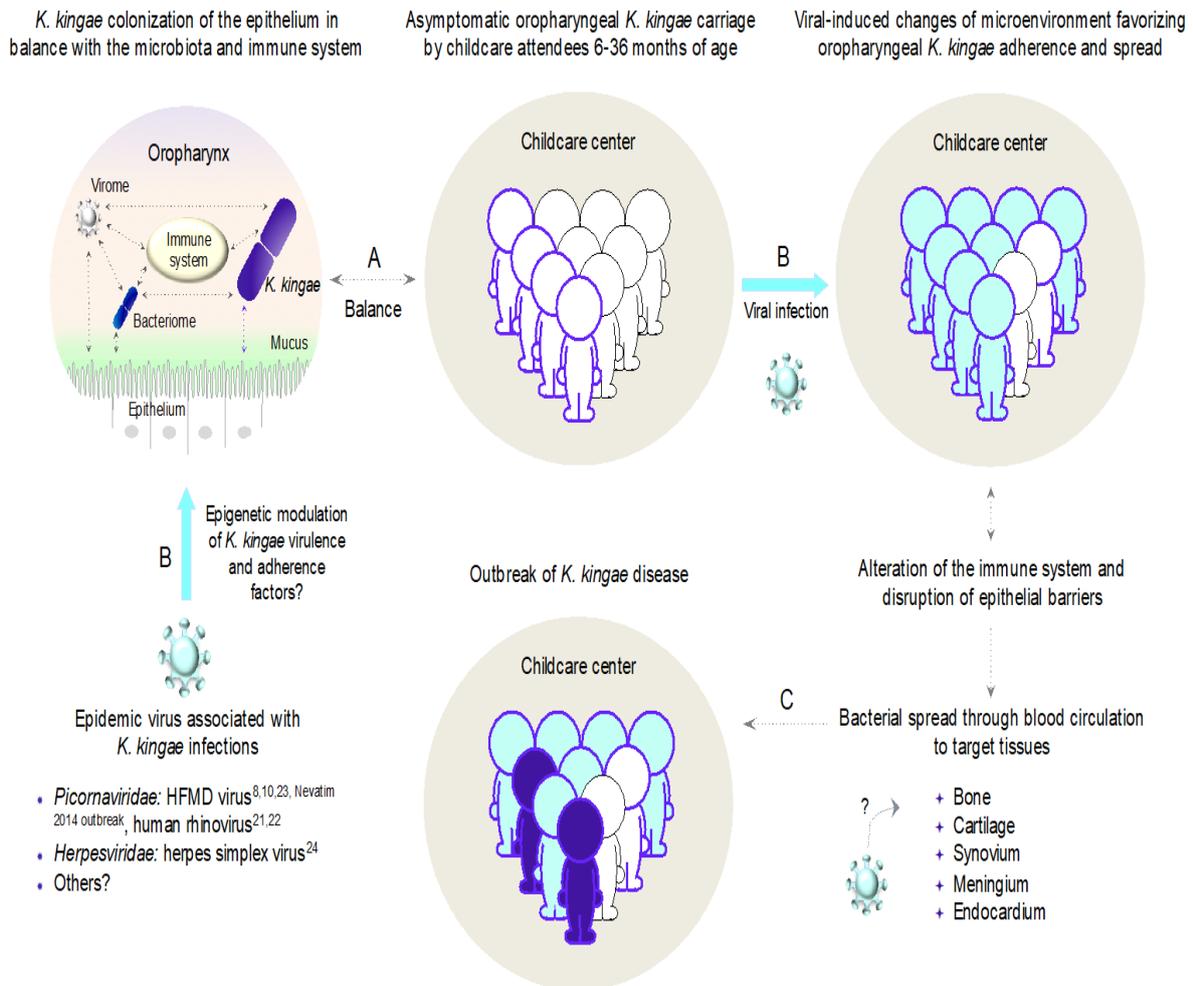


Figure 2. Proposed model for pathogenesis of *K. kingae* outbreaks in childcare centers. Interplays between specific epidemic viruses, invasive *K. kingae* strains (ST-6, ST-14, ST-16, ST-23, ST-25) and host cells in the oropharynx might favor *K. kingae* colonization among childcare attendees aged 6-36 months. Clusters of vulnerable children may develop *K. kingae* disease. Avatars surrounded by a purple line represent asymptomatic *K. kingae* carriers, those colored in plain blue represent childcare attendees affected by epidemic viral infection, and those colored in plain purple represent those with *K. kingae* disease.

ANNEXE 2 – Exemple de lettre-type

Cachet de l'établissement*

Ville, le . . / . . / 201

Lettre circulaire destinée aux parents d'enfants contacts

Madame, Monsieur,

Infection ostéo-articulaire à *Kingella Kingae*

Votre enfant (Nom), (Prénom), a été en contact avec un enfant présentant une Infection ostéo-articulaire (qui implique un os ou une articulation) liée à une bactérie appelée *Kingella kingae*. Cette bactérie est responsable de la majorité des infections ostéo-articulaires de l'enfant de moins de 3 ans et des cas groupés ont pu être observés dans des collectivités de jeunes enfants. Ces infections répondent très bien aux antibiotiques et guérissent sans séquelles dans la très grande majorité des cas.

Même si le risque pour votre enfant de développer ce type de maladie est faible, dans ce contexte, toute impotence fonctionnelle chez un enfant âgé de 6 mois à 3 ans, en l'absence de lésion traumatique, doit faire évoquer le diagnostic.

Donc, si votre enfant se plaint de douleur des membres, boite ou refuse de se servir de ses mains avec ou sans fièvre alors qu'il n'est pas tombé et n'a pas reçu de choc, je vous demande de prendre contact avec votre médecin traitant et de lui faire part de ce courrier ou de lui remettre.

Celui-ci pourra se mettre en lien avec moi, par l'intermédiaire de la crèche, ou avec le Médecin Inspecteur de Santé Publique de l'Agence Régionale de Santé du département (pour Paris DT75 de l'ARS) pour plus d'information.

Je reste, ainsi que la responsable de l'établissement et son adjoint le cas échéant, à votre disposition pour répondre à vos questions.

Docteur

Médecin responsable de l'établissement

Ce document peut être transmis au médecin traitant de l'enfant.

* Le tampon doit contenir la dénomination, le nom, l'adresse complète et N° de téléphone.

ANNEXE 3 – Mesures d'hygiène préconisées en collectivités d'enfants

- Hygiène individuelle - Lavage des mains

Le lavage des mains est un temps essentiel, car la contamination manu portée est responsable de nombreuses infections pour les enfants et les adultes dans les collectivités.

Les professionnels comme les enfants ne doivent pas porter de bijoux : montre, bracelet, bague, alliance...

Les **ongles** doivent être coupés courts et brossés régulièrement avec une brosse nettoyée et rincée. Ils ne sont pas vernis ni recouvert de faux ongles

Quand ?

Il doit être pratiqué avant chaque repas, après chaque passage aux toilettes, après manipulation des objets possiblement contaminés et après s'être mouché.

Il est à renouveler chaque fois qu'il y a un contact avec un produit biologique (selles, urines, sang), tout au long de la journée.

Comment ? (cf. Fiche INPES¹ « Hygiène des mains simple et efficace »)

Le lavage des mains se fait avec un **savon liquide et de l'eau**.

En l'absence d'accès immédiat à un point d'eau, les produits hydro-alcooliques (PHA) peuvent être utilisés en n'oubliant pas de tenir le flacon de PHA hors de portée des enfants.

L'utilisation de PHA pour l'hygiène des mains doit être privilégiée dans les établissements hébergeant des jeunes enfants (populations « à risque »), lorsque les mains ne sont pas souillées visuellement ni humides. La friction remplace le lavage des mains (après un mouchage notamment).

Le **séchage** des mains doit être soigneux, par tamponnement, de préférence avec des serviettes en **papier jetables**. Les torchons ou serviettes à usage partagé sont à proscrire.

Qui ?

Ce lavage régulier des mains doit être pratiqué **par les professionnels et par les enfants**

- Hygiène des locaux, du matériel et du linge

Aération régulière des locaux, obligatoire dans toute collectivité d'enfants.

Nettoyage quotidien des surfaces lavables en insistant sur les surfaces les plus souvent touchées : poignées de porte, téléphone, clavier, digicode... Une attention particulière sera apportée à l'entretien des sanitaires adultes et enfants sans omettre les robinets, chasse d'eau, loquets..., selon les méthodes préconisées.

Changement du linge dès que nécessaire. Les bavettes ou serviettes seront individuelles et lavées dès qu'elles sont visiblement souillées. Le matériel utilisé pour transporter le linge sale doit être distingué de celui utilisé pour le linge propre et nettoyé après chaque utilisation.

Le linge doit être lavé à plus de 55°C.

Lavage quotidien des matériels et des jouets et lavage régulier des peluches. Dans certaines situations les peluches devront être retirées (épidémie, impossibilité d'un lavage à température suffisante).

Approvisionnement régulier **de savon, de papier essuie main** et de papier de toilette.

¹ Document disponible avec le lien suivant :

<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1240>

Vidage quotidien des **poubelles** et autres conditionnements recommandés selon la nature des déchets.

- **Mesures d'hygiène renforcées**

En cas de survenue de cas d'infection invasive à *K. Kingae* dans l'établissement ou en période d'épidémie virale (en particulier pieds-mains-bouches) le risque de survenue d'un autre cas dans la collectivité doit inciter à vérifier que ces mesures sont bien **respectées, voire à les renforcer**.

Dans tous les cas, la première mesure à respecter est l'**hygiène des mains par lavage simple** au savon, ou par friction avec un PHA si les mains ne sont pas souillées visuellement ni humides.

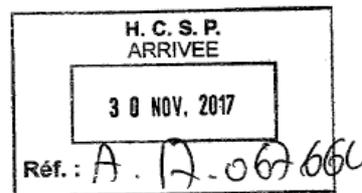
Laver soigneusement les **surfaces, jouets et autres objets présents**, notamment dans les lieux fréquentés par la personne malade.

En cas de contact possible avec des sécrétions nasales ou des liquides biologiques (vomissements) il est conseillé d'absorber les fluides avec du papier à usage unique qui sera jeté puis de **décontaminer la surface avec un nettoyant-désinfectant** ou, si ce n'est pas possible, le nettoyer avec un produit nettoyant puis le désinfecter avec un produit désinfectant.

S'il s'agit de surface susceptible d'être mise en contact avec la bouche des enfants (jouets, mobilier, etc....) ne pas oublier de **rincer à l'eau claire** après la désinfection.

Nettoyer soigneusement les **matelas de change ou de lit souillés** entre chaque change ou chaque usage avec un produit nettoyant-désinfectant.

ANNEXE 4– Saisine de la Direction générale de la santé (DGS)



DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-direction de la Santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau SP1 : Santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier
Dr Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr

Sous direction veille et sécurité sanitaire
Bureau VSS1
Personne chargée du dossier
Dr Christine Ortmans
Mail : Christine.ortmans@sante.gouv.fr

Pégase D-17-027275

à Paris, le 27 NOV. 2017

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président du Haut conseil
de la santé publique

Objet : saisine relative à la gestion d'épidémie d'infections invasives à *Kingella kingae* en collectivités d'enfants

La bactérie *Kingella kingae* est devenue la première cause d'infections ostéoarticulaires de l'enfant de moins de 3 ans.

La prévalence du portage oropharyngé est élevée en particulier au sein des collectivités de jeunes enfants telles que les crèches. Cette prévalence peut atteindre 85 % chez les enfants fréquentant une même crèche lors de situations épidémiques¹.

Lors des épidémies survenant sporadiquement de façon saisonnière dans ces établissements, les mesures de gestion sont adoptées à l'issue de réunions téléphoniques associant les acteurs locaux et nationaux.

Afin de faciliter et d'harmoniser la conduite à tenir lors de tels épisodes, il me paraît souhaitable de pouvoir disposer de recommandations issues d'une expertise.

¹ *Kingella kingae* premier germe des infections ostéo-articulaires de l'enfant. R. Basmaci, P. Bidet, S. Bonacorsi
Feuille de Biologie, VOL. LIV N° 315- NOVEMBRE 2013

En conséquence, je sollicite votre avis relatif à la conduite à tenir lors de la survenue d'épidémie d'infections invasives à *Kingella kingae* en collectivité d'enfant, en particulier en ce qui concerne :

- le diagnostic
- le dépistage
- la prise en charge des sujets malades et des porteurs sains
- les mesures d'hygiène (désinfection des surfaces, mesures de protection, fermeture d'établissements...),

Je souhaite obtenir cet avis d'ici le 30 juin 2018.

Le Directeur Général de la Santé.



Professeur Benoît VALLET

ANNEXE 5

Composition du groupe de travail

Yannick AUJARD, HCSP, CS 3SP

Romain BASMACI, MCU-PH, service de pédiatrie, Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Stéphane BONACORSI, PU-PH, service de microbiologie, Hôpital Robert Debré, Paris

Céline CAZORLA, HCSP, vice-présidente CS MIME, pilote du groupe de travail

Nawal EL HOUMAMI, Médecin, service de chirurgie pédiatrique, Centre hospitalier, Luxembourg

Adeline FENIERES, Médecin de PMI, Direction des familles et de la petite enfance, Paris

Daniel FLORET, Professeur émérite, Université Claude Bernard Lyon1

Bruno HUBERT, Santé publique France, CIRE Pays de la Loire

Philippe MINODIER, HCSP, CS MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, CS MIME

Nathalie VAN DER MEE-MARQUET, HCSP, CS 3SP

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER