

INFECTIONS A *KINGELLA* *KINGAE*

Yves GILLET

Hervé HAAS



12ème Réunion d'Infectiologie Pédiatrique de l'Arc Alpin



En pathologie humaine

Cause importante de **bactériémie** et **d'infections ostéo-articulaires** chez les enfants âgés de 6 à 48 mois.

- Arthrite septique: manifestation la + fréquente (grosses articulations portantes, genou et cheville)
- Ostéomyélite (membres inférieurs ++)
- Clinique: début souvent insidieux. Diagnostic retardé.

Endocardites subaiguës: Point de départ buccal.

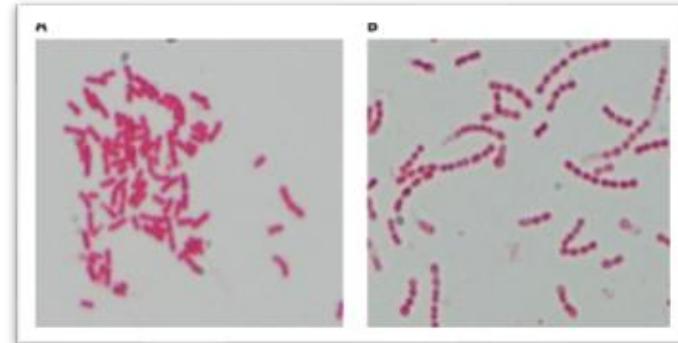
Groupe HACEK (*Haemophilus spp*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)

De manière plus exceptionnelle:

Infections oculaires, respiratoires et méningites.

Kingella kingae : kékséksetruc ?

Découvert en 1960 (Elisabeth O King) et nommée ainsi en 1976 (en hommage et non par mégalomanie : [on rêve tous d'une *Vielesagella vielesageae*...](#))



Classification microbiologique:

- Bacille à Gram négatif, aérobie, lentement fermentant
- Groupe HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*)
- Microorganisme fastidieux avec croissance lente (culture classique: 48-72 heures)

→ Détection par hémocultures automatisées et techniques PCR *in situ*

Distribution écologique:

- Colonisation normale de la flore oropharyngée et des voies respiratoires supérieures
- Transmission probablement par inhalation ou suite à des microtraumatismes oro-pharyngés / infection virale
- Prédilection pour les enfants <4 ans pour les IOA, mais endocardites chez enfants plus âgés et adultes (cause?)

Infection virale précédent/concomitante :

- Pharyngite, stomatite, diarrhées.
- Relation temporelle: symptômes viraux et infection invasive à KK
- Hypothese: Facteurs favorisant sa colonisation puis sa dissémination hématogène.

Positivité des hémocultures = faible, suggérant stade bactériémique transitoire, précédant les symptômes



Cas clinique 1

Réunion d'Infectiologie
Pédiatrique Ambulatoire

Un petit garçon de 18 mois vous est amené pour boiterie fébrile. Pas d'ATCD, vaccins à jour.

Notion de chute le matin même, sans gravité

Fièvre à 38°6 à domicile très bien tolérée, cédant sous paracétamol

Examen : Apyrétique, légère boiterie d'esquive intermittente. Hanches bien mobiles sans limitation. Genou sec, non inflammatoire. Cheville G parfois douloureuse mais pas toujours et examen difficile.

=> RAD avec tt symptomatique et surveillance

Revu 48h plus tard : examen inchangé avec cheville G un peu inflammatoire cependant. Epanchement sous talien modéré à l'écho, pas de signes d'ostéite. CRP 45 mg/L

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Question: Quelle est la bactérie en cause ?

Réponse(s) correcte(s):

- Je ne sais pas, j'attends les hémocultures
- Je demande à l'orthopédiste de ponctionner l'articulation
- C'est probablement une *Kingella kingae* (c'est le thème du topo mais en même temps, ces deux là c'est des vicelards, un piège est possible...)
- Cela risque d'être compliqué d'avoir un diagnostic précis

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Question: Quelle est la bactérie en cause ?

Réponse(s) correcte(s):



- Je ne sais pas, j'attends les hémocultures
- Je demande à l'orthopédiste de ponctionner l'articulation
- C'est probablement une *Kingella kingae* (c'est le thème du topo mais en même temps, ces deux là c'est des vicelards, un piège est possible...)
- Cela risque d'être compliqué d'avoir un diagnostic précis

Corrélations bactério-clinique et IOA de l'enfant

Restent hasardeuses...

- *S aureus* = plus bruyant mais pas toujours
- Infection ORL précessive pour *Kk* mais éventualité très fréquente chez l'enfant
- **Prélèvements théoriquement toujours nécessaires**
- **Nécessité de techniques adaptées**
 - Incubation longue des hémocs
 - PCR spécifique si ponction

	<i>K. kingae</i> (n = 64)	<i>S. aureus</i> (n = 26)	P
Age (yr)			
Median (range)	1.43 (0.57–5.56)	7.91 (1.11–15.88)	<0.0001
10th–90th percentile	0.92–3.02	2.3–13.88	
Gender			
Male	32	15	NS
Female	32	11	
Symptom duration before diagnosis (d)			
Median (range)	2 (0.5–10)	2 (0.5–15)	NS
10th–90th percentile	0.5–7.8	0.5–8.8	
Admission temperature (°C)			
Median (range)	37.7 (36.3–39.9)	38 (36.1–40.4)	NS
10th–90th percentile	36.9–38.8	36.8–39.5	
Temperature <38°C (%)	58.7	50	NS
CRP (mg/L)			
Median (range)	39 (9–151)	56 (9–650)	NS
10th–90th percentile	14.4–90.2	9–319.5	
Fibrinogen (g/L)			
Median (range)	5.69 (3.6–9.13)	5.45 (3.36–13.28)	NS
10th–90th percentile	4.54–7.48	3.98–9.13	
WBC count ($\times 10^9/L$)			
Median (range)	12.4 (7.8–27.9)	12.2 (5.1–21.7)	NS
10th–90th percentile	9.4–17.2	7.5–18.5	
Neutrophils count ($\times 10^9/L$)			
Median (range)	5.1 (2–14.8)	7.2 (3.7–18.2)	NS
10th–90th percentile	2.7–10.1	4.6–14.8	
Platelets ($\times 10^9/L$)			
Median (range)	396 (208–702)	302 (177–547)	0.01
10th–90th percentile	274–535	182–518	
Synovial WBC count ($\times 10^3$ cells/mm 3)			
Median (range)	137 (5.9–3200)*	48 (0.2–730) [†]	0.0527
10th–90th percentile	18–580	0.6–473	

Diagnostic *K kingae* dans l'os : dépend de la méthode !

TABLE 1. Distribution of Bacterial Species Detected by Culture and Molecular Methods in Osteoarticular Samples From 131 Hospitalized Children

Species	Culture		Culture and/or Universal PCR		Culture and/or Universal PCR and/or Specific PCR	
	Number	% of Bacteriologically Documented OAI (n = 59)	Number	% of Bacteriologically Documented OAI (n = 80)	Number	% of Bacteriologically Documented OAI (n = 86)
<i>Kingella kingae</i>	17	29	33	41	39	45
<i>Staphylococcus aureus</i> *	25	42	25	31	25	29
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	3	5	4	5	4	4
<i>S. agalactiae</i>	3	5	3	4	3	3
<i>S. pneumoniae</i>	3	5	3	4	3	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	3	2	2	2	2
<i>S. capitis</i>	2	3	2	2	2	2
Enterobacteriaceae	1	2	2	2	2	2
<i>Escherichia coli</i> K1	1	2	1	1	1	1
<i>Kingella kingae</i>	17	<	33	<	39	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	25	=	25	=	25	
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	3	=	4	=	4	
<i>S. agalactiae</i>	3	=	3	=	3	
<i>S. pneumoniae</i>	3	=	3	=	3	

La suite...

L'échographie montre une discrète majoration de l'épanchement, légèrement échogène avec une synoviale un peu inflammatoire. Le radiologue est formel sur le diagnostic d'arthrite (et c'est un bon...)

L'orthopédiste trouve que la ponction est trop compliquée car l'épanchement reste modéré et que les risques sont disproportionnés (et c'est lui aussi un bon...)

L'hémoculture est stérile à 48 heures

L'enfant va toujours aussi bien mais la boiterie persiste...

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire

Question: Que proposez vous ?

Réponse(s) correcte(s):

- Hospitalisation pour Cefazoline IV et relais oral précoce
- Abstension en attente de 5 jours de pousse des hémocultures
- Traitement par Amoxicilline PO
- Traitement par Amoxi/clav PO

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Question: Que proposez vous ?

Réponse(s) correcte(s): Toutes (avec qq nuances...)



Hospitalisation pour Cefazoline IV et relais oral précoce
=> **Conforme aux recommandations mais un peu lourd vu le tableau**



Abstension en attente de 5 jours de pousse des hémocultures
=> **Peu dangereux (cf clinique) mais pousse peu probable et pb persistera**



Traitements par Amoxicilline PO
=> **Totalement hors recos ; Permet un diagnostic plus précis a posteriori (option retenue dans cette histoire...)**



Traitements par Amoxi/clav PO
=> **Option « moderne », conforme aux données récentes mais pas encore complètement validée.
Ne permet pas la distinction *Kingella/S aureus***

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Nino, 1 an, pas d'ATCD

Refus de station assise depuis qq jours, avec douleur à la position assise traité par PARACETAMOL.
Sub fébrile, réveils nocturnes multiples. Pas de déficit moteur, doute sur difficultés à uriner, BU négative

Hospitalisation devant suspicion de spondylodiscite

la CRP à 21mg/L

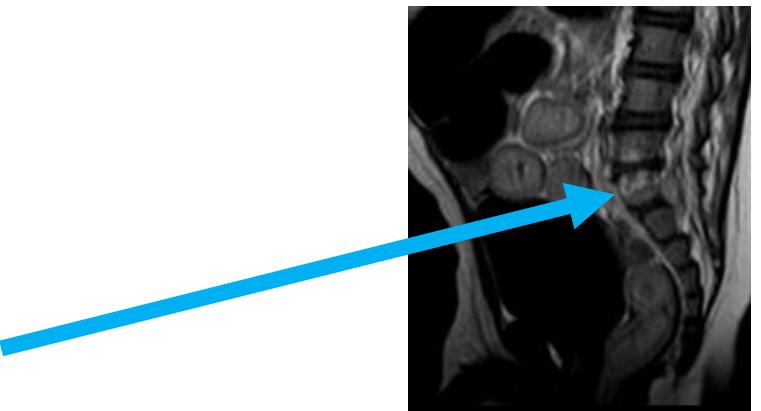
- Radio du rachis : pas de lésion osseuse
- Hémoculture stérile
- Scintigraphie osseuse normale
- Echec d'IRM du bassin sous sédation

Hospitalisation en rhumatologie : amélioration sous AINS

- IRM sous AG pour ses un an: **Spondylodiscite L5/S1**
- Traitement : Cefazoline IV pendant 4 jours puis relais Keforal
 - ⇒ Amélioration clinique rapide, normalisation CRP
 - ⇒ Irrégularité plateau vertébral S1 + Géode s'améliorant lentement

NB : PCR *Kingella kingae* positive dans les sécrétions pharyngées...

Cas clinique 2



Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Question: que pensez-vous des examens complémentaires

Réponse(s) correcte(s):

- La scintigraphie osseuse était trop précoce
- On s'est fait avoir par un « piège » de la scintigraphie
- La scintigraphie ne marche pas avec *Kingella*, rien ne vaut l'IRM
- Heureusement, la PCR affirme le diagnostic d'IOA à *Kingella*

Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

Question: que pensez-vous des examens complémentaires

Réponse(s) correcte(s):



La scintigraphie osseuse était trop précoce
=> Très peu probable, s'il y a des symptômes, il y a de l'inflammation



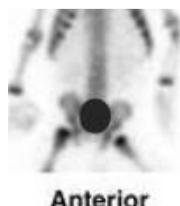
On s'est fait avoir par un « piège » de la scintigraphie
=> Cf infra



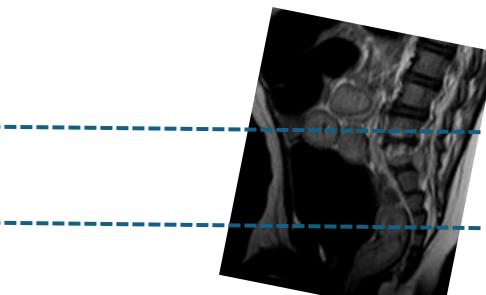
La scintigraphie ne marche pas avec *Kingella*, rien ne vaut l'IRM
=> Pas de raison, permet de localiser les lésions et de guider l'IRM qui reste un examen compliqué chez le jeune enfant (disponibilité, AG...)



Heureusement, la PCR affirme le diagnostic d'IOA à *Kingella*
=> Affirme uniquement le portage pharyngé, très (trop) fréquent



En scinti., la vessie peut « masquer » la charnière lombo-sacrée, notamment chez l'enfant avec trouble mictionnels



Kingella et os en résumé

- Agent n° 1 des IOA du jeune enfant (<4-5 ans...)
- Tableau souvent peu bruyant, ou la clinique n'est pas simple
- Diagnostic microbiologique pas simple non plus, diagnostic souvent présomptif
- Prise en charge simplifiée possible (?) à la condition d'assumer le risque de sortir des recommandations et de partager ce risque avec les parents

Épidémiologie des Infections Cardiaques

- Représente 3-5% des endocardites bactériennes en France et Europe
- Peu de cas publiés d'endocardite à *K. kingae* chez les enfants <18 ans
- Incidence croissante grâce à l'amélioration des techniques de diagnostic (détection PCR, ECBC) => retrait auparavant dans le groupe des « EI à hémodcultures négatives »
- Représenterait environ 20% des EI chez enfants >4 ans (habituellement enfants de moins de 4 ans pour IOA)

Infective endocarditis (IE) caused by HACEK organisms. ESC Guidelines 2023 Guideline on infective endocarditis. European Society of Cardiology.
Foster, A., et al. (2014). *Kingella kingae* endocarditis in children: A literature review and case analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(8), 812-817.
Garrido, G., et al. (2022). Molecular diagnosis of HACEK bacteria in blood cultures using PCR techniques. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(4), e00081-22.

Les infections cardiaques à *K. kingae*

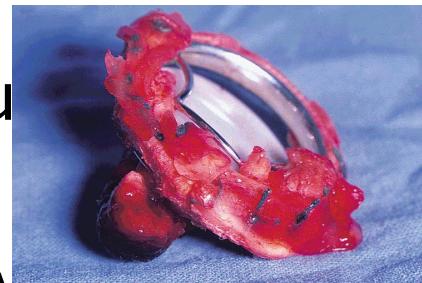
Se distinguent par :

- présentation clinique parfois sévère
- un taux de complications graves élevé, favorisé par diagnostic tardif :
 - anévrismes mycotiques,
 - accidents vasculaires cérébraux,
 - abcès cérébraux, méningite
- une mortalité globale d'environ 16%.

Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide est essentielle mais difficile.

Séquence pathologique des endocardites

- 1) **Bactériémie transitoire** : Colonisation des valves endocardiques
- 2) **Adhérence aux valves** : Via protéines de surface et facteurs d'adhérence
- 3) **Formation de végétations** : Accumulation de fibrine, plaque bactérienne
- 4) **Extension progressive** : Abcès myocardiques, perforation valvulaire
- 5) **Embolisation** : Embols septiques vers le cerveau, poumons, reins (anévrismes « mycotiques »)



TRAITEMENT

- Bactérie naturellement sensible aux pénicillines (bêtalactamines et notamment à l'amoxicilline).
- Rare production clonale de bêtalactamases signalée:
 - 5 cas en Islande, 1 souche résistante décrite en France (23)
- Résistance naturelle: triméthoprime-sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, vancomycine et à la clindamycine (20).

EVOLUTION

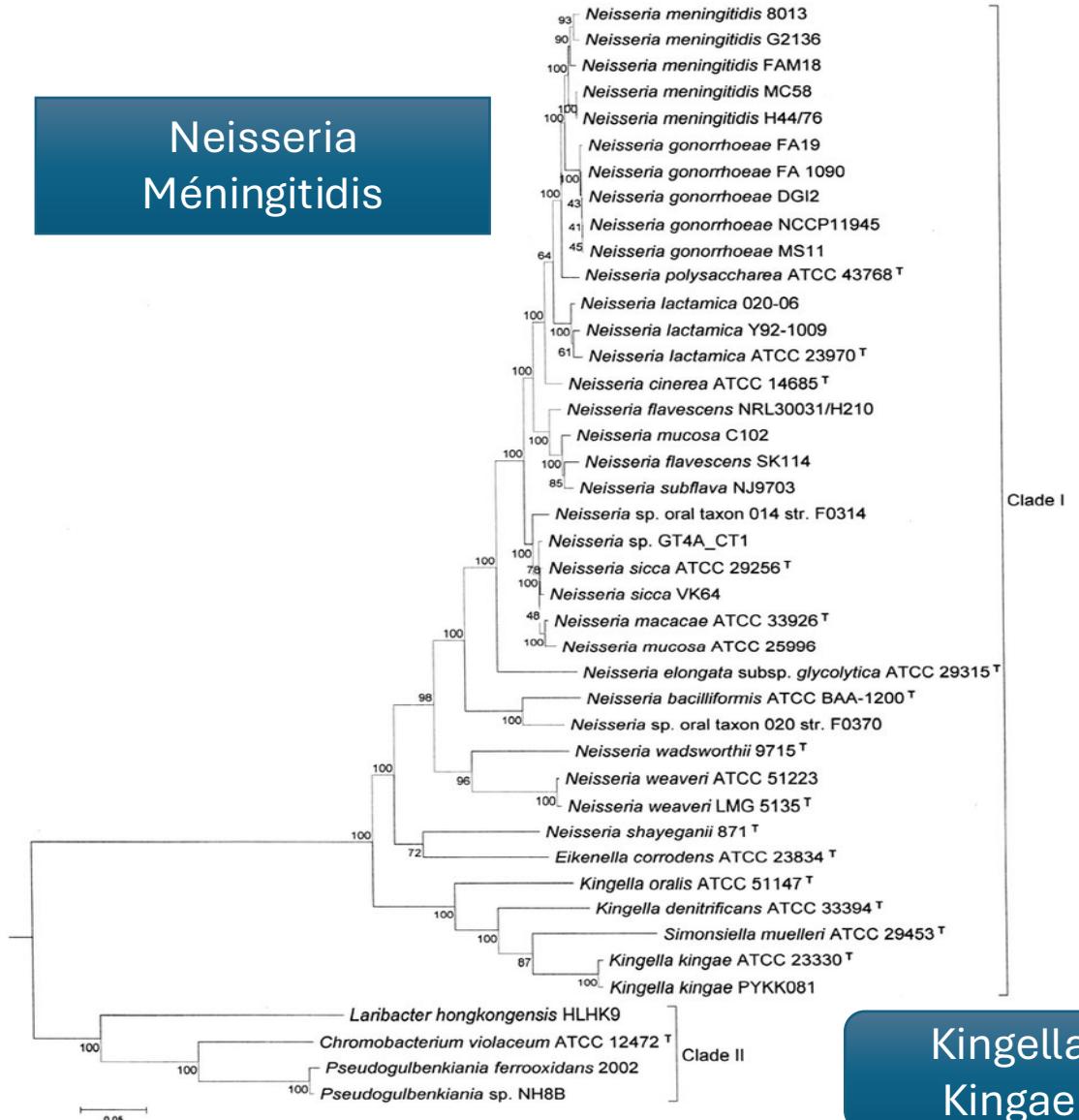
Le plus souvent favorable.

Exception: méningite associée aux endocardites.

Kingella kingae

- *Kingella kingae* (KK) est un bacille Gram négatif aérobie strict de la flore oro-pharyngée
- Famille des *Neisseriaceae*
- proche génétiquement des bactéries du Genre *Neisseria* et *Eikenella*

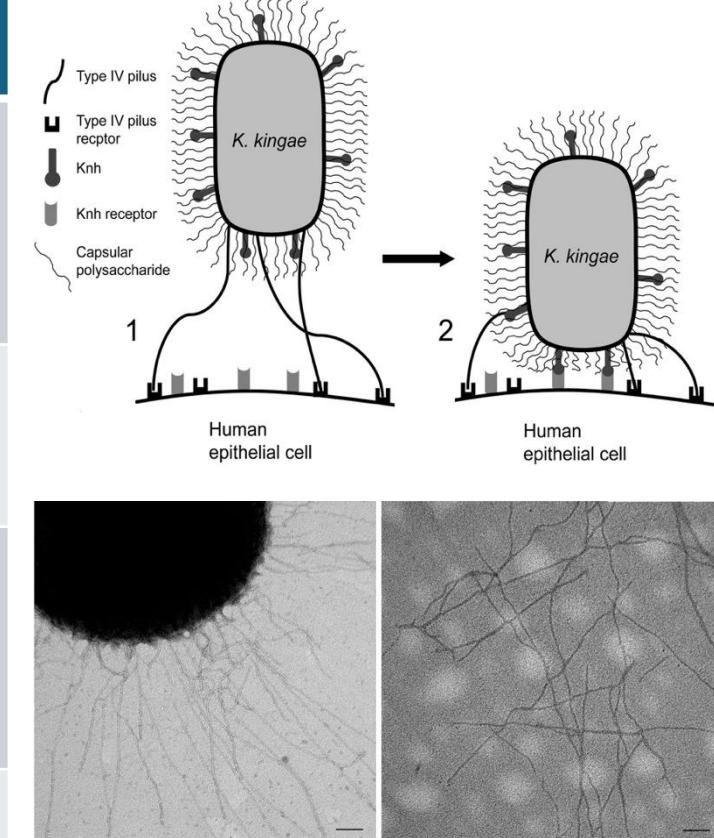
Neisseria
Méningitidis



Kingella
Kingae

Facteurs de virulence de *Kingella Kingae*

Facteur	Mécanisme d'action	Rôle dans l'endocardite
Pili (structures filamenteuses) type IV	Adhérence à l'épithélium, mais diminuent au cours de l'infection invasive	Sélection génotypique au début de l'infection
Capsule polysaccharidique	Protection contre la phagocytose	Évasion du système immunitaire inné
Toxine RTX (Repeat-in-Toxin)	Lyse des cellules épithéliales, synoviocytes et macrophages	Dommage cellulaire extensif
Protéines de surface	Imitation de molécules d'adhésion humaines	Échappement immunitaire



SEQUENÇAGE GENOMIQUE : PORTAGE ET INFECTIONS INVASIVES

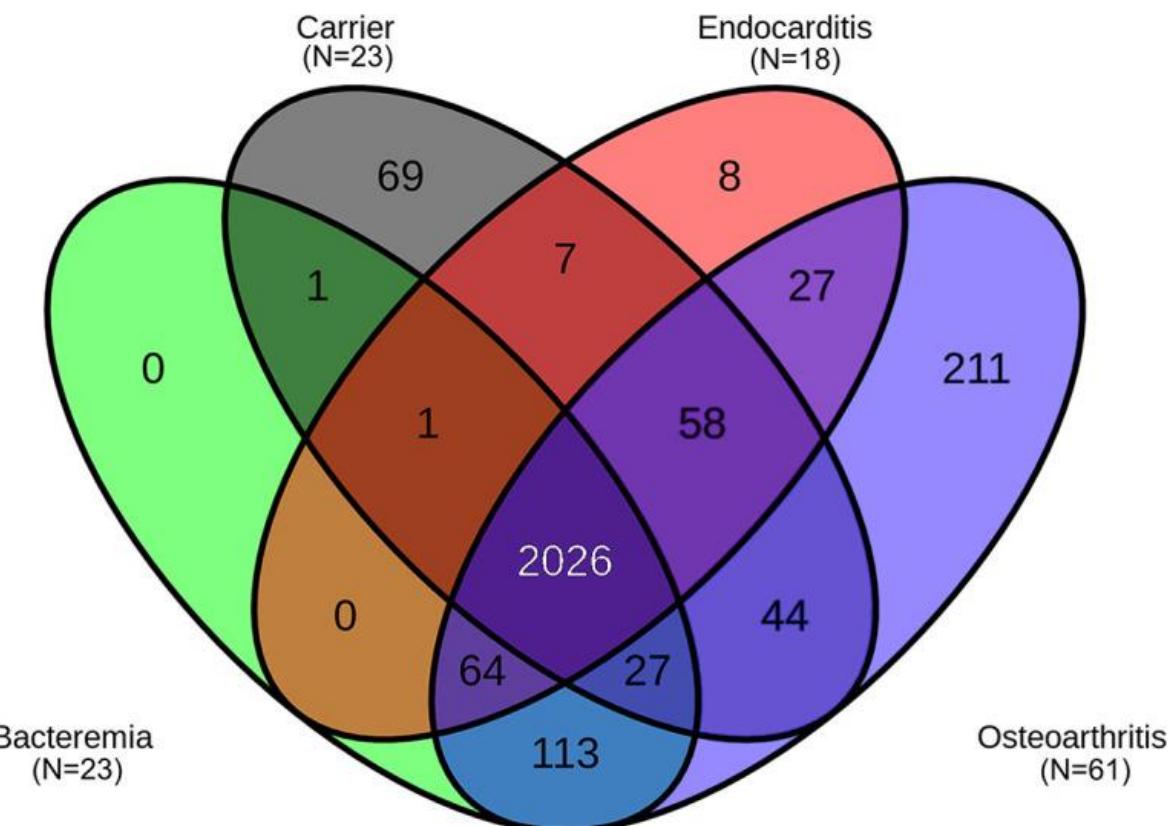
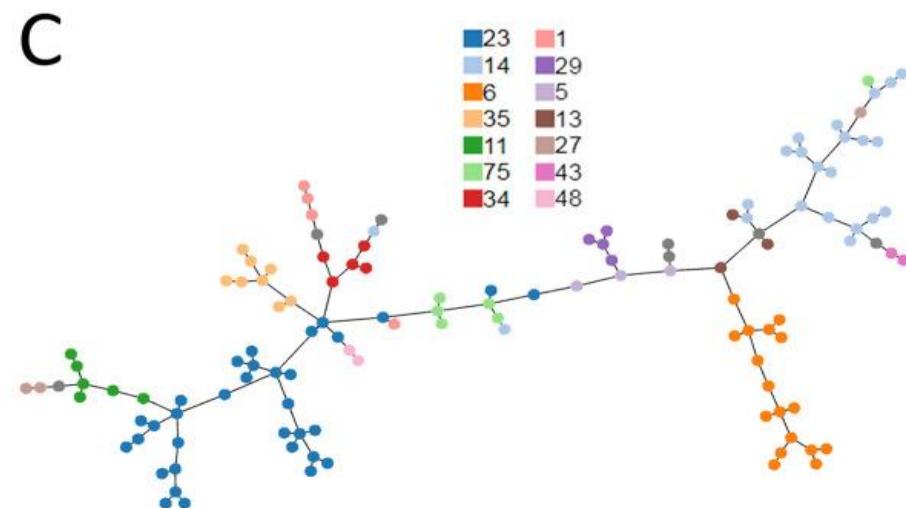
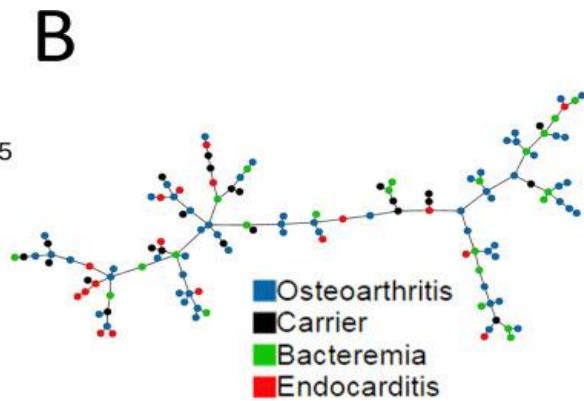
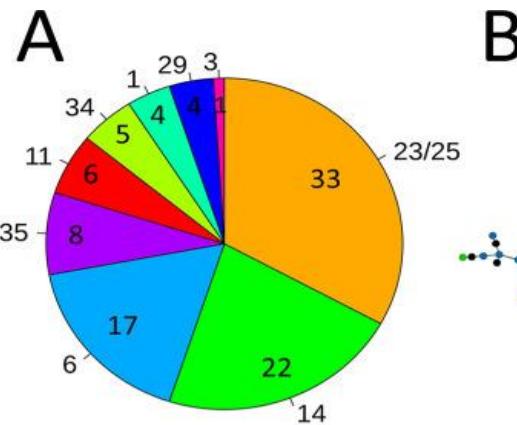


Diagramme de Venn : nombre de gènes du pangénome associés à chacune des quatre affections cliniques, si ≥ 5 isolats.

Différences d'invasivité et de tropisme tissulaire semblent dépendre de combinaisons de multiples déterminants de virulence largement distribués dans le génome.

43 gènes significativement plus fréquents dans les isolats invasifs que dans les organismes asymptomatiques,
Rôle potentiel de l'absence de la protéine FrpC dans la pathogénèse de l'invasion endocardique mérite d'être étudié plus en détail.

CONCLUSION

- On dépasse (à peine) mais fallait pas nous donner un sujet aussi compliqué !



MERCI DE VOTRE ATTENTION