



Thèse

2018

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Evolution de l'épidémiologie bactérienne dans les infections ostéo-articulaires pédiatriques à Genève

Juchler, Céline

How to cite

JUCHLER, Céline. Evolution de l'épidémiologie bactérienne dans les infections ostéo-articulaires pédiatriques à Genève. Doctoral Thesis, 2018. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:118574

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:118574>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:118574](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:118574)

Section de *médecine Clinique,*
Fondamentale, ou Dentaire
Département : Pédiatrie
Service : Orthopédie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Dimitri Ceroni

"Evolution de l'épidémiologie bactérienne dans les infections ostéo-articulaires pédiatriques à Genève"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Céline JUCHLER

(Prénom(s) en minuscule(s) et nom en majuscules)

de

St-Livres (VD)

(lieu d'origine)

Thèse n° 10917

Genève

(lieu de publication)

2018

(année)

Table des matières

1. Résumé	
2. Introduction	1
3. Bibliographie de l'introduction	11
4. « The Contemporary Bacteriologic Epidemiology of Osteoarticular Infections in Children in Switzerland » avec bibliographie (publié dans <i>Journal of Pediatrics</i>)	13
5. Discussion	21
6. Bibliographie de la discussion	25

Résumé

Ce travail avait pour objectif d'étudier l'épidémiologie actuelle des infections ostéo-articulaires (IOA) pédiatriques, avec une attention particulière aux différences constatées en fonction de l'âge.

Pour ce faire, une étude rétrospective des dossiers d'enfants âgés de 0 à 15 ans hospitalisés à l'Hôpital des Enfants de Genève entre 2007 et 2015 pour une IOA a été réalisée (217 cas) ; les informations épidémiologiques, biologiques, bactériologiques et radiologiques ont été colligées.

L'identification du germe causal a été possible dans 63.6% des cas, soit par hémocultures, soit par culture ou PCR des prélèvements opératoires. De façon inattendue, *Kingella kingae* constitue le principal microorganisme identifié (47.8%), devant *Staphylococcus aureus* (35.5%), démontrant qu'il s'agit désormais de la cause bactérienne principale d'IOA, notamment chez les enfants de moins de 4 ans. *K. kingae* étant un germe fastidieux et difficile à cultiver, notre étude souligne l'importance de l'utilisation de routine de la PCR pour améliorer la performance diagnostique.

Evolution de l'épidémiologie bactérienne dans les infections ostéo-articulaires pédiatriques à Genève : Introduction

Généralités :

Les infections ostéo-articulaires de l'enfant sont des infections sévères qui peuvent être responsables de séquelles à long terme et qui nécessitent une prise en charge en urgence afin de diminuer le risque de complications. Leur incidence est estimée à 5.5-12 cas pour 100'000¹ enfants mais elle varie en fonction des différentes études, certaines ayant montré une diminution du nombre de cas² ces vingt dernières années alors que d'autres ont montré une augmentation³. Cette augmentation apparente peut cependant également être due à une meilleure détection de ces infections, que ce soit grâce aux techniques radiologiques ou microbiologiques actuelles. La distribution entre garçons et filles est quasiment égale.

Types d'infection :

Les deux principaux types d'infections ostéo-articulaires sont l'ostéomyélite aiguë hématogène et l'arthrite septique, la première étant approximativement deux fois plus fréquente que la deuxième⁴. A côté de ces infections classiquement décrites, d'autres moins connues entrent néanmoins dans le groupe des infections ostéoarticulaires comme l'ostéarthrite, la spondylodiscite, l'ostéomyélite subaiguë, les ténosynovites infectieuses, et les pyomyosites.

L'ostéomyélite se définit comme une inflammation de la moelle osseuse et du tissu osseux adjacent, généralement causée par une bactérie, touchant principalement les os longs (fémur, tibia, fibula, humérus). On parle d'ostéomyélite aiguë lorsque la symptomatologie date de moins de 2 semaines au moment du diagnostic. L'infection est considérée comme subaiguë si les symptômes ont duré entre 2 semaines et 3 mois, et chronique s'ils persistent depuis plus de 3 mois.⁵

Si elle n'est pas traitée correctement, l'ostéomyélite peut conduire à une nécrose osseuse avec, en fonction de la topographie de la lésion, un risque d'atteinte du cartilage de croissance, avec des conséquences sur la croissance osseuse potentiellement graves.

L'arthrite septique est une infection articulaire causée par une bactérie. Elle touche principalement les grosses articulations (genou, hanche, cheville, épaule.) En l'absence de traitement, elle engendre rapidement un état inflammatoire qui peut conduire à la destruction du cartilage articulaire.

Dans la très grande majorité des arthrites septiques et des ostéomyélites aiguës, la dissémination est hématogène. Plus rarement, on trouve une inoculation directe dans le contexte d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'une extension depuis les tissus mous.

Présentation clinique :

Typiquement, le motif de consultation est une douleur et une épargne du membre touché. Chez le jeune enfant, la localisation de la douleur peut être difficile avec, comme seul signe clinique, une boiterie ou une impotence fonctionnelle. Des signes inflammatoires locaux, tels qu'œdème, rougeur, chaleur et/ou épanchement articulaire sont observés dans environ 70% des cas et plus fréquemment dans les arthrites que dans les ostéomyélites. La fièvre est un signe classique mais inconstant, qui n'est retrouvé que dans 60% des cas. En particulier, elle est souvent absente dans les infections ostéo-articulaires du nouveau-né et celles causées par *Kingella kingae*.

Etiologie bactérienne des IOA :

Le type de germe varie en fonction de l'âge de l'enfant. Le *Staphylococcus aureus* est classiquement décrit comme la bactérie la plus souvent retrouvée. La forme résistante à la méthicilline (MRSA) du *Staphylococcus aureus* est de plus en plus fréquemment mise en évidence, avec cependant d'importantes variations géographiques. Ainsi, si elle reste rare chez les enfants en Suisse, elle est impliquée dans 30-40% des infections ostéo-articulaires aux Etats-Unis. Certaines formes de *S. aureus*, qu'ils soient sensibles à la méthicilline (MSSA) ou non (MRSA) sécrètent également une toxine nécrosante, la leucocidine de Panton-Valentine. Cette toxine est associée à une atteinte plus invasive avec une augmentation du risque du choc septique et une durée d'hospitalisation prolongée⁴.

On trouve ensuite le *Streptococcus pyogenes* ainsi que le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae*. L'incidence de ces deux derniers germes a cependant significativement diminué au cours des dernières années grâce à la vaccination.

Chez l'enfant de moins de 2 mois, en plus du staphylocoque et du streptocoque pyogène, on retrouve les entérobactéries et le streptocoque du groupe B.

Les ostéomyélites à *Salmonella spp* sont fréquemment retrouvées chez les patients drépanocytaires. Finalement, dans 33 à 55% des cas, aucun pathogène n'est identifié.

Kingella kingae : un germe émergent ?

Pendant très longtemps, le rôle de *Kingella kingae* comme facteur étiologique des infections ostéo-articulaires a été totalement méconnu et ce n'est qu'à l'aube des années 90 que son rôle en tant que pathogène a été reconnu. Il s'agit d'un coccobacille Gram négatif, immobile, non sporulé et non capsulé. Ce germe est considéré comme un habitant normal des voies respiratoires supérieures dont la première niche se situe au niveau de l'oropharynx⁶. Cette bactérie n'a jamais été isolée chez les nourrissons de moins de 6 mois, ce qui laisse supposer une immunité humorale transmise par la mère. Il a été démontré que 10% des enfants de moins de 4 ans étaient des porteurs sains oropharyngés de ce germe. Bien que les mécanismes de la pathogénie de *K. kingae* demeurent partiellement inexpliqués, l'évidence d'une interaction avec les infections virales semble définitivement s'imposer. En effet, des infections des voies aériennes supérieures, des stomatites ou des aphtes de cause virale sont fréquemment retrouvés chez les enfants présentant une infection invasive à *K. kingae*. On estime que les dommages causés à la muqueuse respiratoire vont permettre un envahissement et une propagation hématogènes de *K. kingae* vers différents organes, tels que les valves cardiaques, l'endocarde, les os, les articulations, et les disques intervertébraux, avec comme résultat une infection suppurative locale. Cette pathogénicité a été liée à la production d'une puissante cytotoxine, nommée RTX, qui semble essentielle pour induire un effet cytotoxique sur l'épithélium respiratoire, la synoviale articulaire et les macrophages. Les infections ostéo-articulaires à *Kingella kingae* touchent typiquement les enfants de 6 mois à 4 ans. Ce germe représente une

cause majeure d'ostéomyélite et d'arthrite, mais son incidence a longtemps été sous-estimée, car la culture « standard » de sang, de liquide articulaire ou d'aspirât osseux est souvent négative et la PCR est alors nécessaire pour poser le diagnostic. . En 1998, l'équipe de Stähelin et al.⁷ a pour la première fois décrit les bénéfices potentiels d'une PCR broad range dans un case-report d'une arthrite septique à *Kingella kingae* avec une culture négative. Plusieurs séries récentes ont démontré que *K. kingae* était responsable de 50 à 80% des cas dans cette tranche d'âge lorsque le diagnostic bactériologique était posé. De façon générale, les infections à *K. kingae* se présentent moins bruyamment que celles causées par des bactéries pyogènes (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*), avec des douleurs moins marquées, peu de tuméfaction ou de rougeur, un épanchement intra articulaire souvent modéré et une restriction fonctionnelle moins sévère, souvent attribuée à un traumatisme trivial. Une étude observationnelle pédiatrique suisse incluant 30 patients a montré que la température à l'admission, la CRP et la VS étaient significativement moins élevées dans les infections ostéo-articulaires à *Kingella kingae*⁸. Une étude similaire réalisée en France et incluant uniquement des cas d'arthrites septiques chez des enfants a montré une tendance similaire pour la CRP et la fièvre mais la différence n'était pas significative⁹. Elle a par contre démontré que l'arthrite à *K. kingae* se manifestait chez des enfants significativement plus jeunes et que la durée d'hospitalisation et les complications associées étaient moindres. L'infection à *Kingella kingae* est exceptionnelle chez les enfants de plus de 4 ans.

Diagnostic :

1) Bilan sanguin :

Le bilan sanguin initial doit comprendre un bilan inflammatoire (FSC, CRP, VS) et des hémocultures. Une élévation de la CRP et/ou de la VS est généralement présente. Dans une revue systématique de la littérature de 2012, 91% des enfants avec une ostéomyélite présentaient une élévation de la VS et 81% une élévation de la CRP¹⁰. L'absence de syndrome inflammatoire (VS <20mm/h et CRP <20mg/l) avec une symptomatologie persistant depuis plus de 48h rend le diagnostic d'arthrite septique/ostéomyélite à germe pyogène improbable. Une infection ostéo-articulaire à *Kingella*

kingae reste par contre possible en l'absence de signes biologiques d'inflammation. La formule sanguine joue un rôle mineur dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires, car la leucocytose est fréquemment absente. Elle peut néanmoins être utile dans le diagnostic différentiel (notamment oncologique).

La CRP est un marqueur important et fiable pour le suivi du patient, contrairement à la VS qui reste élevée pendant plusieurs semaines.

2) Bilan microbiologique :

Le diagnostic microbiologique va permettre de guider le traitement et représente donc une étape essentielle. Les hémocultures sont positives dans 40% des cas, et doivent systématiquement faire partie du bilan initial même en l'absence de fièvre. L'arthrite septique nécessite une ponction articulaire. L'indication à une ponction doit également être discutée dans l'ostéomyélite. Elle est fortement recommandée en cas d'abcès (sous-périosté, intramusculaire) ou de non réponse au traitement sans germe identifié.

Une répartition, une coloration Gram et une culture seront demandées sur les prélèvements. Pour le liquide synovial, la cellularité et la répartition doivent également être mesurées.

K. kingae doit être systématiquement recherché dans les ostéomyélites de l'enfant entre 6 mois et 4 ans. La PCR spécifique pour *K. kingae*, ciblant les gènes *rtxA* et *rtxB*, est la méthode la plus sensible et doit être préférée si disponible. Alternativement, une PCR broad range, permettant de détecter la présence d'ADN bactérien dans l'échantillon à analyser sans préjuger de l'espèce recherchée, peut être demandée mais est beaucoup moins sensible que la PCR spécifique. Enfin, *K. kingae* peut également être isolé par culture. Au vu de sa croissance lente et fastidieuse, on optera pour un milieu de culture liquide et les prélèvements seront incubés au minimum 10 jours.

Dans le cas d'une antibiothérapie préalable, le bilan doit être complété par une PCR broad range dans le prélèvement osseux et/ou le liquide articulaire.

De façon optionnelle, un frottis de gorge avec culture ou PCR *K. kingae* (si disponible) peut également être demandé. L'association d'un frottis de gorge positif pour *K. kingae* et d'une infection

ostéo-articulaire chez un enfant entre 6 mois et 4 ans est hautement suggestif d'une infection à *K. kingae*, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90.5% ¹¹.

Dans le contexte d'une infection à staphylocoques dorés, une recherche de toxine de Pantone-Valentine peut être demandée. Sa présence n'implique pas de changement thérapeutique mais représente un facteur de risque pour une infection plus sévère ou compliquée.

3) Bilan radiologique :

En ce qui concerne les investigations radiologiques, la radiographie est systématiquement indiquée en cas de suspicion d'ostéomyélite, permettant surtout d'exclure d'autres pathologies (fracture, processus oncologique, etc.). Par contre, les signes radiologiques d'infection ostéo-articulaire sont tardifs et la radiographie est peu contributive si la symptomatologie évolue depuis moins de deux semaines. Même une fois ce délai passé, sa sensibilité reste très médiocre.

L'IRM montre la sensibilité et la spécificité la plus élevée et représente l'examen de choix. Elle permet de confirmer le diagnostic, d'évaluer la gravité et de planifier une ponction osseuse si nécessaire. Elle met également en évidence une éventuelle atteinte articulaire associée, que l'on peut retrouver chez le nourrisson. Elle devrait idéalement être réalisée dans un délai de 48h. Une étude de 2012 a montré que l'IRM pouvait également permettre d'aider à différencier les infections dues à *Kingella kingae* de celles dues à d'autres pathogènes. En effet, dans cette étude, des abcès du cartilage épiphysaire ont été trouvés uniquement chez les patients avec une infection à *K. kingae*, avec des réactions osseuses et des tissus mous moins marquées que chez les patients atteints par d'autres germes ¹².

La sensibilité et la spécificité de l'échographie dans l'ostéomyélite est faible. Elle peut cependant mettre en évidence les complications (collection sous-cutanée, intramusculaire ou sous-périostée et/ou épanchement articulaire qui peuvent affecter la prise en charge.

Si une IRM ne peut pas être effectuée avant le début de l'antibiothérapie, une échographie devrait systématiquement être réalisée.

Lorsque la localisation de la douleur n'est pas clairement définie ou en cas de suspicion d'atteinte multiple, une IRM du corps entier est utile. La scintigraphie au technétium représente une alternative, mais elle n'a pas d'avantage sur l'IRM et expose le patient au rayonnement. Son usage est donc de plus en plus exceptionnel.

En cas de suspicion d'arthrite septique, une radiographie permet d'exclure d'autres pathologies (fractures, tumeurs). Elle est facultative lorsque la présentation clinique est claire.

L'échographie est en revanche incontournable. Elle permet de mettre en évidence l'épanchement articulaire (s'il n'est pas détectable à l'examen clinique) et de guider sa ponction.

L'examen échographique doit être complété par une IRM chez le nourrisson ou en cas de situation peu claire.

Traitement

1) Prise en charge chirurgicale

De façon générale, toute arthrite à bactéries pyogènes nécessite un lavage articulaire, et dans le cas d'un enfant fébrile ou septique, le lavage chirurgical est une urgence. L'état du patient peut cependant guider la prise en charge. Dans le cas d'un enfant en bon état général et afébrile, on peut généralement se contenter initialement d'une ponction à visée diagnostique.

Le lavage articulaire peut se faire soit par arthrotomie soit par arthroscopie, en fonction de la sévérité de l'atteinte et de la qualification de l'opérateur. Ces traitements peuvent être répétés plusieurs fois au besoin.

Une technique alternative, sous forme d'arthrocentèse est décrite dans plusieurs études, notamment dans le contexte d'arthrite septique de la hanche ^{4, 13, 14}. Selon, les études, il peut s'agir soit d'arthrocentèses quotidiennes avec aspiration du pus et irrigation de l'articulation ¹³, soit, dans une approche encore moins invasive, d'une arthrocentèse unique avec un traitement antibiotique approprié ¹⁴. Cette procédure se déroule sous contrôle ultrasonographique, et peut être réalisée sous anesthésie locale ou sédation, permettant d'éviter une anesthésie générale. Le recours à la chirurgie ne s'avère alors nécessaire qu'en cas de mauvaise réponse clinique et biologique après

quelques jours. Ces études ont démontré de bons résultats, avec une chirurgie qui peut être évitée dans 75-81% des cas ^{13, 14}.

A noter que dans les arthrites septiques à *Kingella kingae*, le rôle des gestes de décompression métaphysaires et de lavage articulaire est moins clair que lors des atteintes à germes Cocci gram positifs. Ceci en raison du caractère peu virulent de *Kingella kingae* et de la faible charge bactérienne, qui font que les infections ostéo-articulaires ont tendance à s'auto-limiter ⁶.

La prise en charge chirurgicale de l'ostéomyélite est à discuter au cas par cas. Elle est clairement nécessaire en cas d'abcès intramédullaire, sous-périosté ou intramusculaire, en cas de bactériémie soutenue et/ou de non réponse au traitement.

2) Antibiothérapie

Le traitement antibiotique empirique initial permet de couvrir les bactéries les plus souvent retrouvées selon les classes d'âge.

Les recommandations actuelles pour le traitement empirique sont :

- 0-2 mois : amoxicilline/clavulanate + gentamicine
- 2 mois-4 ans : amoxicilline/clavulanate ou cefuroxime
- >4 ans : flucloxacilline ou en 2^{ème} choix amoxicilline/clavulanate

Au vu de l'incidence faible de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) chez les enfants en Suisse (environ 5%), une couverture empirique d'emblée pour le MRSA n'est pas recommandée. Elle doit cependant être discutée pour les patients provenant de pays à haut risque.

L'antibiothérapie empirique chez les patients connus pour une immunosuppression, pour des pathologies sous-jacentes (p.ex. drépanocytose) ou connus pour des bactéries multirésistantes, ou lors de la présence de bactéries gram négatif à l'examen direct, devrait être discutée avec une équipe d'infectiologie pédiatrique.

L'antibiothérapie définitive est décidée en fonction du germe retrouvé, de son antibiogramme et des caractéristiques des antibiotiques (pénétration osseuse).

La flucloxacilline est le traitement intraveineux de choix en cas d'infection ostéo-articulaire à *S. aureus* sensible à la méthicilline (MSSA). Pour *K. kingae*, on choisira de préférence le cefuroxime ou l'association amoxicilline+clavulanate.

Alors que par le passé des traitements antibiotiques prolongés étaient préconisés, plusieurs études menées cette dernière décennie ont permis de diminuer la durée des traitements. Les évidences restent cependant réduites, en particulier pour la période néonatale, où l'on retrouve plus fréquemment des infections mixtes (ostéomyélite et arthrite) et sévères. Une attention particulière doit être portée à cette période en s'adaptant à l'évolution clinique et biologique des patients.

Pour l'arthrite septique, une étude randomisée a comparé une antibiothérapie (incluant un traitement IV court et un relai rapide PO) de 30 jours versus 10 jours chez des enfants souffrant d'arthrite septique en Finlande. Une amélioration clinique et une CRP <20mg/l étaient nécessaires pour arrêter le traitement. Aucune différence significative dans l'évolution n'a pu être démontrée entre les deux groupes ¹⁵.

La durée totale de l'antibiothérapie dans l'ostéomyélite a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée en 2010 ayant inclus 131 enfants présentant une ostéomyélite aiguë et traités par 4 jours en moyenne de traitement IV puis 16 ou 26 jours de traitement PO. Elle a montré qu'une durée de traitement totale de 20 jours donnait des résultats comparables à un traitement total de 30 jours, avec thérapie intraveineuse initiale courte ¹⁶.

Les recommandations actuelles des groupes suisses d'infectiologie pédiatrique, d'orthopédie pédiatrique et de chirurgie pédiatrique sont les suivantes :

- arthrite septique : (10)-14 jours

- ostéomyélite aiguë : (3)-4 semaines

Un passage per os est possible après 3-5 jours de traitement IV chez les enfants >3 mois, avec une bonne évolution clinique initiale (bon état général, résolution de l'état fébrile depuis >48h, nette diminution de la douleur), une CRP à la baisse (<50% de la valeur initiale ou <20mg/l), chez qui une prise orale du traitement et un suivi ambulatoire sont possibles.

En cas d'hémoculture positive accompagnée de signes de sepsis, un traitement intraveineux est nécessaire pendant 10-14 jours à compter de la première hémoculture négative.

Des hémocultures positives à plus d'une reprise après le début du traitement (avec minimum 24h d'intervalle entre chaque hémoculture positive) évoque un abcès ou un séquestre et justifie une reprise chirurgicale.

De manière générale, la persistance de l'état fébrile ou l'absence d'amélioration de l'état clinique après 5 jours d'antibiothérapie requièrent une réévaluation complète du patient.

Le suivi ambulatoire doit comprendre un contrôle clinique à 10 jours, soit 5-7 jours après le relais per os, afin de vérifier la disparition des symptômes cliniques et la normalisation de la CRP. La suite du suivi est à définir en fonction de la présentation initiale.

3) Corticothérapie

Quelques études ont montré que l'ajout d'un traitement par corticoïdes à l'antibiothérapie pourrait être bénéfique dans la prise en charge de l'arthrite septique de l'enfant, avec une amélioration clinique plus rapide et une réduction de la durée d'hospitalisation^{17,18}. Les évidences ne sont cependant pas encore suffisantes pour que des recommandations formelles soient élaborées.

Buts de l'étude réalisée :

La présente étude permet de montrer clairement que *S. aureus* ne peut plus être considéré comme la principale cause d'infection ostéo-articulaire chez l'enfant. Grâce aux techniques actuelles de PCR, on démontre sur une grande série de cas la prépondérance des infections à *K. kingae*, qui est la bactérie la plus fréquemment retrouvée, en particulier chez les enfants de moins de 4 ans. La PCR devrait donc être utilisée d'office lors des investigations microbiologiques. De plus, au vu des caractéristiques cliniques et biologiques des infections à *Kingella kingae*, plus modérées qu'avec d'autres pathogènes, les médecins de premier recours devraient garder un haut degré de suspicion afin de ne pas passer à côté de ce diagnostic. Finalement, au vu du nombre de cas dans lesquels aucun germe n'a été retrouvé, nous émettons également l'hypothèse que de nombreuses infections pourraient être causées par d'autres germes fastidieux qui n'ont pas encore été mis en évidence.

Bibliographie :

1. Chen W-L, Chang W-N, Chen Y-S, Hsieh K-s, Chen C, Peng N-J. Acute community-acquired osteoarticular infections in children: high incidence of concomitant bone and joint involvement. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010; 43(4) : p. 332-338
2. Blyth M.J.G, Kincaid R., Craigen M.A.C., Bennet G.C. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 ;83-B :p.99-102
3. Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, Browne RH, Thornton LA, Crawford SE. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop.* 2008 ;28(7) :777-85
4. Dodwell E. Osteomyelitis and septic arthritis in children : current concepts. *Curr Opin Pediatr.* 2013; 25(1) : p. 58-63.
5. Wagner N, Ceroni D, Niederer A, Ritz N, Rely C. Prise en charge des infections ostéo-articulaires aiguës de l'enfant. *Paediatrca.* 2017; 28(1)
6. Francescato M, Cherkaoui A, Merlini L, Schrenzel J, Ceroni D. Infections ostéo-articulaires à *Kingella kingae* chez le petit enfant. *Paediatrca.* 2011; 22(2) : p. 6-8
7. 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):1328-1329
8. 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. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2011; 30(10) : p. 906-909
9. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, Doit C, Vitoux C, Penneçot G. Comparision of clinical and biologic features of *Kingella kingae* and *Staphylococcus aureus* arthritis at initial evaluation. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2011; 30(10) : p. 902-904
10. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis : a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94 : p. 584-595.
11. Ceroni D, Dubois-Ferrière V, Cherkaoui A, Renzi G, Combescure C, Lamah L et al. Detection of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children by oropharyngeal swab PCR. *Pediatrics.* 2013;131:e230-e235
12. Kanavaki A, Ceroni D, Tchernin D, et al. Can early MRI distinguish between *Kingella kingae* and Gram-positive cocci in osteoarticular infections in young children? *Pediatr Radiol.* 2012; 42: p. 57-62.
13. Givon U, Liberman B, Schindler A, Blankstein A, Ganel A. Treatment of septic arthritis of the hip joint by repeated ultrasound guided aspirations. *J Pediatr Orthop.* 2004; 24(3) : 266-70
14. Pääkkönen M, Kallio M, Peltola H, Kallio P. Pediatrics septic hip with or without arthrotomy : retrospective analysis of 62 consecutive nonneonatal culture-positive cases. *J Pediatr Orthop.* 2010; 19(3) : 264-9
15. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio M. Propsective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(9) : p. 1201-10
16. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio M. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(12) : p. 1123-8
17. Harel L, Prais D, Bar-On E, Livni G, Hoffer V, Uziel Y et al. Dexamethasone therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(2):211-5

18. Odio CM, Ramirez T, Arias G, Abdelnour A, Hidalgo I, Herrera ML et al. Double-blind, randomized, , placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(10):883-8

Epidémiologie bactérienne actuelle des infections ostéo-articulaires

pédiatriques en Suisse : Discussion

Dans la présente étude, nous avons rétrospectivement passé en revue les cas d'enfants de 0-15 ans hospitalisés à l'Hôpital des Enfants de Genève entre 2007 et 2015 pour une infection ostéo-articulaire (IOA). Nous avons particulièrement étudié le profil bactériologique ainsi que les caractéristiques cliniques des IOA en fonction de l'âge, ce qui a mis en évidence que *K. kingae* est actuellement la principale cause d'IOA chez les enfants de 6-48 mois dans notre région, comme dans d'autres pays européens ¹. Selon nos résultats, 87.7% des cas d'IOA avec une microbiologie positive sont dus à *K. kingae* dans cette tranche d'âge, ainsi que presque la moitié (47.8%) des IOA tous âges confondus. Nous suspectons cependant que l'incidence réelle de *K. kingae* est encore sous-estimée : en effet, dans 14.2% des cas étudiés, une infection à *K. kingae* a été suspectée, que ce soit suite à un résultat de PCR oropharyngée avec une clinique compatible, ou rétrospectivement sur la base de la clinique et des résultats biologiques. Ces cas ont été respectivement décrits dans l'article comme « hautement probables » et « suspects » d'une infection à *K. kingae*.

Le nombre de cas d'IOA associés à *K. kingae* a nettement augmenté depuis les années 1980 et plusieurs études ont démontré qu'il s'agit dorénavant de la principale cause bactérienne d'IOA chez les enfants de 6-48 mois (entre 30 et 93.8% des IOA avec microbiologie positive) ¹⁻⁸. Ces résultats expliquent le fait qu'avant l'usage des PCR aucun germe n'était retrouvé dans 20-70% des cas, malgré les hémocultures et les cultures standards de liquide articulaire et de prélèvements osseux ⁹⁻¹⁰. Les changements épidémiologiques mis en évidence peuvent être attribués à une amélioration des techniques de culture (inoculation des prélèvements osseux et articulaires directement dans les milieux de culture sanguins) ¹¹ et à l'utilisation de méthodes moléculaires ¹².

Les résultats de la présente étude ne corroborent cependant pas ceux de publications précédentes, qui montrent que *S. aureus* est toujours la cause la plus fréquente d'IOA tous âges confondus, responsable de 25 à 90% de tous les cas ¹³⁻¹⁹. De plus, les IOA causées par des MRSA sont devenues

un problème de plus en plus important depuis les années 2000, notamment aux Etats-Unis, où les infections à MRSA acquis dans la communauté (community-acquired MRSA, CA-MRSA) représentent jusqu'à 30% des cas d'IOA^{10,20}. Dans une étude réalisée sur une période de 10 ans, de 2001 à 2010, Kaplan a relevé que 52% des *S. aureus* isolés chez des enfants avec une ostéomyélite acquise dans la communauté étaient des MRSA²¹. Il est actuellement établi que les CA-MRSA sont en augmentation dans plusieurs parties du monde, mais l'Europe semble pour le moment épargnée par ce phénomène¹⁶. Nous ne considérons cependant pas que l'émergence de CA-MRSA puisse expliquer les différences d'épidémiologie bactériologique entre ces séries et la nôtre. En effet, la plupart de ces études n'utilisaient pas de PCR, avec de nombreux cas (44-55%) où aucun pathogène n'était identifié^{10, 22}. On peut donc émettre l'hypothèse que ces nombreux cas sans germe identifié pourraient possiblement être dus à *K. kingae*.

Le second point qui ressort de notre étude est que l'incidence des IOA dans les populations pédiatriques a probablement été sous-évaluée par le passé. L'incidence des infections ostéo-articulaires est actuellement estimée à moins de 15 pour 100'000 enfants par année (avec une incidence d'ostéomyélite et d'arthrite septique variant de 1 à 13 pour 100'000^{17,23-25} et de 1 à 4 pour 100'000²⁶ respectivement). La présente étude rapporte une incidence de 30.8 cas pour 100'000 enfants par année, ce qui semble confirmer les conclusions d'autres études ayant rapporté une augmentation significative des IOA^{18, 27-29}. Néanmoins, nous pensons que l'incidence des IOA n'a probablement pas beaucoup changé au cours des dernières années, et que l'augmentation mise en évidence pourrait en partie refléter les avancées dans le diagnostic microbiologique²². Notre étude souligne également que l'incidence des IOA varie en fonction de l'âge du patient. Elle est en effet plus importante chez les enfants de 6 à 48 mois, atteignant 87.8 cas pour 100'000 enfants par année, que chez les nourrissons de moins de 6 mois ou les enfants de 4 à 15 ans (respectivement 68.2 et 13.1 cas pour 100'000 enfants par année). L'augmentation de l'incidence des IOA chez les jeunes enfants peut être expliquée par plusieurs facteurs. Dans ce groupe d'âge, le portage de *K. kingae* est très fréquent, et l'on sait que les germes oro-pharyngés peuvent facilement se disséminer via une

transmission par gouttelettes entre les jeunes enfants, notamment par le partage de jouets ou d'objets contaminés par les sécrétions respiratoires ou la salive ⁷. Les jeunes enfants sont également immatures sur le plan immunologique et donc sujets à des infections virales, qui peuvent endommager la surface des voies respiratoires supérieures et faciliter la dissémination hématogène des pathogènes responsables des IOA.

Il faut noter qu'aucun microorganisme n'a été détecté dans plus de 20% des cas dans notre étude, malgré la fréquente utilisation des PCR. Cette observation nous amène à penser que ces infections pourraient être causées par d'autres microorganismes fastidieux, qui ne peuvent pas encore être détectés par les techniques moléculaires, soulignant l'importance de poursuivre les recherches afin de les caractériser.

Finalement, notre étude démontre que le diagnostic d'IOA à *K. kingae* nécessite un haut degré de suspicion, car ces infections ont souvent une présentation clinique et biologique légère à modérée ³⁰, d'où la nécessité de développer de nouveaux tests diagnostiques. Par exemple, il a été démontré qu'un simple frottis oro-pharyngé permettant de détecter les gènes de la toxine RTX de *K. kingae* permettait d'incriminer ce germe dans une IOA avec une haute valeur prédictive positive et négative^{31, 32}. Une telle approche diagnostique non-invasive permet d'améliorer la sécurité et le confort du patient et de réduire les coûts de la santé.

Les limitations de la présente étude sont son caractère rétrospectif avec des données manquantes ou incomplètes dans certains dossiers, et le fait que les données proviennent d'un seul centre européen. En effet, comme noté précédemment, les IOA à CA-MRSA restent relativement peu fréquentes en Europe, ce qui confirme les différences d'épidémiologie bactériologiques des IOA entre différentes régions du monde.

En conclusion, les résultats actuels de notre étude ne sont pas généralisables ni applicables à d'autres populations dans le monde. Des investigations complémentaires par des études prospectives dans de multiples centres sont nécessaires pour confirmer si *K. kingae* est bien le principal pathogène responsable des IOA.

Il est important pour les pédiatres d'être conscients de l'incidence significative des infections à *K.*

kingae chez le jeune enfant, ainsi que de leurs présentations cliniques différentes de celles des autres micro-organismes.

Finalement, nous pensons que d'autres micro-organismes fastidieux pourraient être impliqués dans les IOA, avec la nécessité de développer de nouvelles techniques d'identification.

Bibliographie :

1. Chometon S., Benito Y., Chaker M., Boisset S., Ploton C., Berard J., Vandenesch F., Freydiere A.M. Specific real-time polymerase chain reaction places *K. kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26 : 377-381
2. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, Vitoux C, Lefevre Y, Doit C, Fitoussi F, Penneçot G, Bingen E, Mazda K, Bonacorsi S. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: Application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology;* 2009 Jun;47(6):1837-41
3. Jackson MA, Nelson JD. Etiology and medical management of acute suppurative bone and joint infections in pediatric patients. *J Pediatr Orthop.* 1982;2(3):313-23.
4. Ceroni D, Cherkaoui A, Combescure C, François 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 Oct;30(10):906-9.
5. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop.* 2010 Apr;30(3):301-4
6. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Anderson R, Combescure C, Lamah L, Cherkaoui A, Schrenzel J. Small risk of osteoarticular infections in children with asymptomatic oropharyngeal carriage of *Kingella kingae*. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Sep;31(9):983-5.
7. Yagupsky P. *Kingella kingae*: From medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infectious Diseases.* 2004. p. 358-67
8. Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejin Z, Glorion C, Berche P, Ferroni A. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods.* 2007;68(1):88-93
9. Gutierrez K. Bone and joint infection. Long SS PL, Prober CG, eds *Princ Pract Pediatr Infect Dis* 2nd ed Philadelphia, PA Churchill Livingstone. 2003;467-74.
10. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(6):703-8.
11. 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.
12. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae*: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(8):692-6.
13. Chen WL, Chang WN, Chen YS, Hsieh KS, Chen CKH, Peng NJ, et al. Acute community-acquired osteoarticular infections in children: high incidence of concomitant bone and joint involvement. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(4):332-8.
14. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatric Clinics of North America.* 2005. p. 779-94
15. Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(9):760-8.
16. Calvo C, Núñez E, Camacho M, Clemente D, Fernández-Cooke E, Alcobendas R, et al. Epidemiology and Management of Acute, Uncomplicated Septic Arthritis and Osteomyelitis.

- Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Oct 11];35(12):1288–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455444>
17. Dahl LB, Hoyland AL, Dramsdahl H, Kaaresen PI. Acute osteomyelitis in children: A population-based retrospective study 1965 to 1994. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(6):573–7.
 18. Blyth MJ, Kincaid R, Craigen MA, Bennet GC. The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Jt Surg Br*. 2001;83(1):99–102.
 19. Craigen M, Watters J, Hackett J. The changing epidemiology of osteomyelitis in children. *J Bone Jt Surg Br*. 1992;74–B(4):541–5.
 20. Saavedra-Lozano J, Mejías A, Ahmad N, Peromingo E, Ardura MI, Guillen S, et al. Changing trends in acute osteomyelitis in children: impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Pediatr Orthop*. 2015;28(5):569–75
 21. Kaplan SL. Recent lessons for the management of bone and joint infections. *J Infect*. 2014;68(SUPPL1):S51–6.
 22. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:58–63.
 23. Faust SN, Clark J, Pallett A, Clarke NMP. Managing bone and joint infection in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Oct 11];97(6):545–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440930>
 24. Sreenivas T, Nataraj AR, Menon J, Patro DK. Acute multifocal haematogenous osteomyelitis in children. *J Child Orthop*. 2011;5(3):231–5.
 25. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Jt Surg Br*. 2012;94(5):584–95.
 26. Gafur OA, Copley LAB, Hollmig ST, Browne RH, Thornton LA, Crawford SE. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(7):777–85.
 27. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Heal*. 2005;41:59–62.
 28. Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(11):1021–6.
 29. Malcius D, Trumpulyte G, Barauskas V, Kilda A. Two decades of acute hematogenous osteomyelitis in children: Are there any changes? *Pediatr Surg Int*. 2005;21(5):356–9.
 30. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Cherkaoui A, Lamah L, Renzi G, Lascombes P, et al. 30 years of study of *Kingella kingae*: post tenebras, lux. *Futur Microbiol*. 2013;8(2):233–45.
 31. 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 Jan 1;131(1):e230-5.
 32. 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 Apr 10;4(2):173–5