

Les infections ostéoarticulaires à *Kingella kingae* de l'enfant

Kingella kingae osteoarticular infections in children

Romain Basmaci^{1,2}
Stéphane Bonacorsi^{2,3}

¹ Hôpital Louis-Mourier, Service de Pédiatrie-Urgences, F-92700 Colombes, France

² INSERM, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, IAME, UMR 1137, F-75018 Paris, France
<romain.basmaci@aphp.fr>

³ Hôpital Robert-Debré, Service de microbiologie, Centre National de Référence associé *Escherichia coli*, F-75019 Paris, France

Résumé. *Kingella kingae* est un cocco-bacille à Gram négatif commensal de l'oropharynx des nourrissons qui a été identifié dans les années 1960. Les difficultés d'isolement de cette bactérie ont fait qu'elle était peu reconnue comme responsable d'infections chez l'enfant jusque dans les années 1990. Depuis, grâce aux cultures du liquide articulaire sur flacons d'hémoculture puis aux techniques de biologie moléculaire elle est devenue la principale espèce bactérienne responsable d'infections ostéo-articulaires (IOA) chez l'enfant de moins de 4 ans, devant *Staphylococcus aureus*. Le diagnostic est encore sous-estimé et dépend de la réalisation de PCR spécifique, dont il n'existe pas de kit commercialisé.

Les arthrites septiques à *K. kingae* se présentent le plus souvent avec un tableau clinique et biologique modéré et sont d'évolution simple. Le réservoir et la porte d'entrée de *K. kingae* se situent dans l'oropharynx des jeunes enfants, ce qui explique la transmissibilité des clones au sein des collectivités et la survenue possible d'épidémies d'IOA en crèche.

K. kingae est naturellement sensible aux bêta-lactamines et en particulier à l'amoxicilline. Une seule souche en France a été décrite productrice de pénicillinase. Ceci permet l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste dès l'incrimination de *K. kingae* par PCR et en l'absence d'antibiogramme.

Mots clés : *Kingella kingae*, arthrite, ostéomyélite, PCR, antibiothérapie

Abstract. *Kingella kingae* is a Gram negative cocco-bacillus, identified in the 1960s, and is a normal inhabitant of the oropharynx of young children. Since 1990s, *K. kingae* has become the leading pathogen of osteoarticular infection (OAI) in children younger than 4 years of age in different countries. The diagnosis remains underestimated, because it is mainly based on home-made polymerase chain reaction (PCR).

Septic arthritis are the main clinical syndrome of *K. kingae* OAI, representing three quarters of all cases. Clinical and biological features are usually mild-to-moderate with a benign course. Oropharynx of young children is the reservoir and the portal of entry for *K. kingae*, then *K. kingae* clones are transmissible and several clusters of *K. kingae* OAI in day-care centers have been described worldwide.

K. kingae is almost always susceptible to beta-lactams, especially amoxicillin. Total duration of treatment was recently shortened to 4-7 days intravenously followed with 2-4 weeks orally.

Key words: *Kingella kingae*, arthritis, osteomyelitis, molecular diagnosis, antibiotics

Historique

L'espèce *Kingella kingae* a été nommée ainsi en hommage à Elisabeth O. King qui a décrit en 1960 à Atlanta, Géorgie, USA, ce nouveau bacille à Gram négatif isolé de prélèvements pharyngés, ostéoarticulaires et d'hémocultures [1, 2] (figure 1). *Kingella kingae* appartient à la famille des *Neisseriaceae* et actuellement le genre *Kingella* comprend quatre autres espèces : *K. denitrificans*, décrit dans de rares cas

d'endocardites, de vaginites ou de chorioamniotites [3-5] ; *K. oralis*, isolé de la plaque dentaire [6] ; *K. potus*, dont il existe un seul représentant isolé d'une plaie de morsure par un kinkajou, petit mammifère arboricole des forêts humides d'Amazonie [7], et en 2017 l'espèce *K. negevensis*, initialement considérée comme un variant de l'espèce *K. kingae*, a été individualisée, cette bactérie a été identifiée en portage sain [8] mais également au cours d'une infection ostéoarticulaire [9].

mtp

Tirés à part : R. Basmaci

Diagnostic

K. kingae est une bactérie fragile, difficile à cultiver à partir des liquides biologiques. C'est pourquoi son implication en pathologie humaine a longtemps été sous-estimée.

Depuis les années 1990, il a été montré qu'inoculer du liquide articulaire directement dans des flacons d'hémoculture au bloc opératoire permettait d'isoler *K. kingae* avec la même fréquence que *S. aureus* [10]. Cependant, la sensibilité de la culture pour identifier *K. kingae* est très inférieure à celle des techniques de PCR, développées à partir du milieu des années 2000. Ainsi, dans une revue de la littérature, Yagupsky a montré que seuls 24,8 % des cas d'infection ostéoarticulaire à *K. kingae* étaient diagnostiqués par culture, alors que 99,5 % des cas étaient positifs par PCR [11]. Différents protocoles de PCR ont été publiés mais les PCR spécifiques en temps réel, ciblant le gène domestique *cpn60*, ou le gène de virulence *rtxA* ont les meilleures performances diagnostiques [12, 13]. Cependant, il a été récemment découvert que la PCR *rtxA* était positive aussi bien pour *K. kingae* que pour la nouvelle espèce *K. negevensis*, dont la pathogénicité n'est pas encore bien connue, ce qui pourrait amener à modifier certains protocoles de diagnostic moléculaire [9].

Réservoir et porte d'entrée

Le réservoir naturel de *K. kingae* est l'oropharynx des jeunes enfants alors que son isolement au niveau du nasopharynx est exceptionnel [14].

La prévalence du portage est très variable en fonction de l'âge. Les enfants de moins de six mois ne sont pas colonisés, le taux de colonisation augmente progressivement pour atteindre 9 à 12 % entre 12 et 24 mois, puis décroît progressivement chez l'enfant plus grand et l'adulte (0,8 % chez les plus de 18 ans) [11, 14]. La tranche d'âge 6-29 mois est fortement associée à une fréquence plus élevée de portage asymptomatique en Israël [15]. Ces résultats ont été confirmés par une étude en Suisse, où le portage asymptomatique a été évalué à 9 % par PCR spécifique au sein d'une population de 431 enfants, âgés de 6 à 48 mois, entre 2008 et 2011 [16].

Le portage est plus fréquent parmi les enfants gardés en collectivité. En Israël, parmi 48 enfants de 6 à 42 mois gardés en crèche prélevés tous les 15 jours pendant une période de 11 mois, plus de 70 % des enfants prélevés étaient porteurs de *K. kingae* au moins une fois [14]. Plus récemment, une analyse multivariée a démontré que le mode de garde en collectivité était fortement associé à une plus haute fréquence de portage au sein d'une population de 1277 enfants israéliens (odds ratio (OR) = 8,86 ; intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) = 2,74-28,64) [15].

Il est reporté une capacité de transmissibilité des clones de portage, expliquant la plus grande prévalence du portage au sein des crèches mais également chez les enfants d'une même fratrie [17, 18].

L'oropharynx est également considéré comme la porte d'entrée pour les infections invasives à *K. kingae* qui peut ainsi traverser la barrière épithéliale et pénétrer dans la circulation sanguine pour atteindre les organes cibles [11]. Plusieurs facteurs de virulence ont été identifiés, comme

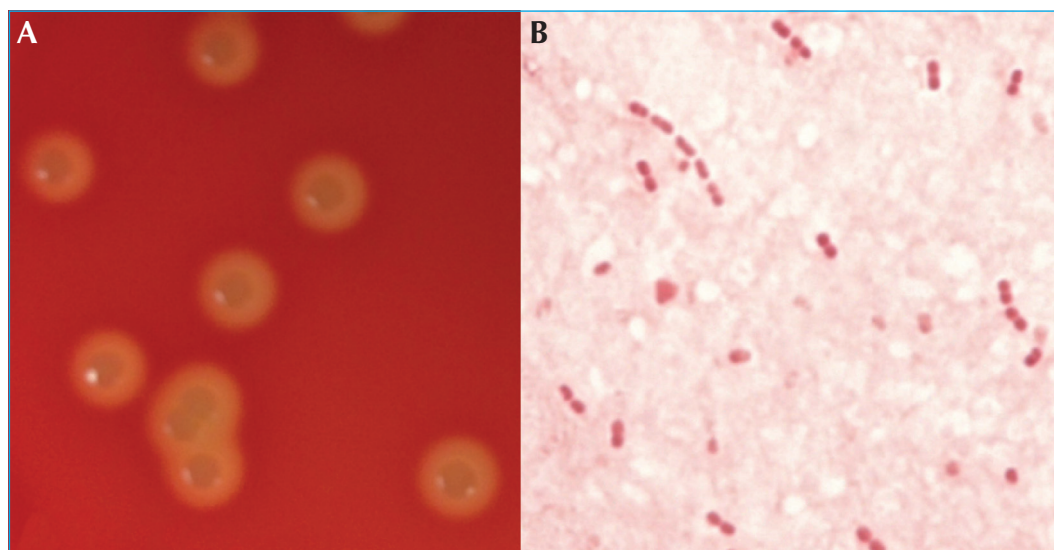


Figure 1. Aspect de colonies de *Kingella kingae* entourées d'un halo de bêta-hémolyse sur gélose au sang (A) ; et coloration de Gram montrant un petit bacille à Gram négatif, parfois organisé en courtes chaînettes (B).

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

	Dubnov-Raz <i>et al.</i> 2010 (n = 140) [27]	Basmaci <i>et al.</i> 2011 (n = 64) [33]	Juchler <i>et al.</i> 2018 (n = 66) [34]
Caractéristiques	Moyenne ± ET (min-max)	Médiane (min-max)	Moyenne ± ET
Âge (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 (20-171)	39 (9-151)	24 ± 22,5
Leucocytes (G/L)	14,8 (6-28,4)	12,4 (7 800-27,9)	11,7 ± 3,7

ET, écart-type, *d'après Ceroni *et al.* sur 30 patients de la même série [35].

une toxine hémolytique RTX [19], un pili de type IV [20], ou une capsule polysaccharidique [21] ; d'autre part certains clones ont été décrits comme associés à certains syndromes cliniques [22, 23] ; et enfin l'interaction avec certains virus respiratoires comme le rhinovirus humain [24, 25] ou les coxsackievirus, impliqués dans les syndromes pieds-mains-bouche [26], qui pourraient potentiellement expliquer la saisonnalité des infections à *K. kingae*. En France, on note un pic d'incidence vers la 40^e semaine de l'année (début octobre).

Les infections ostéoarticulaires (IOA)

L'incidence des infections à *K. kingae* chez les enfants de 0 à 4 ans est évaluée à environ 1/10 000 [16, 27]. Dans plus de 90 % des cas, elles concernent des enfants entre 6 et 36 mois [25, 27].

Une revue de la littérature anglophone a regroupé 566 cas d'IOA à *K. kingae* rapportés entre 2000 et 2014 [28] et a mis en évidence que les arthrites septiques étaient la présentation clinique la plus fréquente parmi les IOA (~ 73 %), devant les ostéomyélites (~ 15 %) et les spondylodiscites (~ 5 %). Toutefois cette répartition peut être faussée par la moindre rentabilité du diagnostic étiologique des ostéomyélites et spondylodiscites.

Les arthrites septiques

L'arthrite septique se définit par un épanchement articulaire, une impotence fonctionnelle, une douleur, des signes inflammatoires locaux en regard de l'articulation, et par la présence de bactéries dans le liquide articulaire [29]. Les arthrites septiques sont les premières causes d'arthrite chez l'enfant, loin devant les arthrites juvéniles

idiopathiques, et notamment chez les enfants de moins de deux ans [30]. *K. kingae* a désormais pris la première place parmi les bactéries responsables d'arthrites septiques de l'enfant dans différents pays [11, 28, 30-32].

Les arthrites à *K. kingae* touchent dans plus de trois quarts des cas les membres inférieurs (genou 46 %, hanches 16 %, chevilles 15 %), puis les membres supérieurs (poignet 7 %, épaule 6 % et coude 5 %) [28].

Les arthrites à *K. kingae* touchent majoritairement des enfants âgés de 15 à 18 mois, et il existe un pic à l'automne (septembre-octobre) [25]. Elles sont le plus souvent mono-articulaires, peu fébriles et avec 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* [27, 33, 34].

Bien que le tableau clinico-biologique initial soit modéré, la mise au point d'un score clinico-biologique prédictif du germe responsable de l'arthrite reste controversée [35, 36]. Ainsi, l'absence de fièvre et/ou une valeur normale de CRP ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'arthrite septique chez un enfant présentant une mono-arthrite aiguë [37].

Les arthrites à *K. kingae* évoluent le plus souvent favorablement avec un traitement adapté. Le syndrome inflammatoire biologique diminue dès le 3^e jour qui suit le début du traitement et les complications sont exceptionnelles [33, 38].

Les ostéomyélites

L'ostéomyélite aiguë est de diagnostic difficile. Le plus souvent, l'enfant présente de la fièvre, des douleurs et parfois une inflammation en regard des os longs ainsi que des

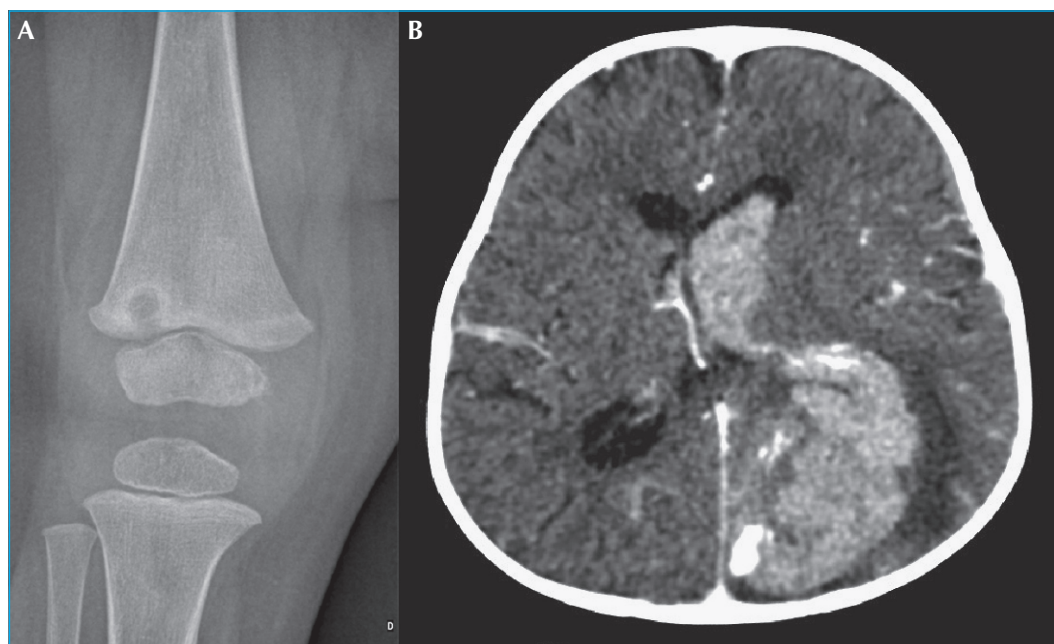


Figure 2. Formes rares sévères d'infection à *Kingella kingae*. A) Abscès de Brodie localisé dans la partie inférieure de la métaphyse fémorale adjacent à la physe. B) Hémorragie intra-parenchymateuse pariéto-occipitale gauche avec hémorragie intraventriculaire et engagement sous-falcien compliquant un accident vasculaire cérébral ischémique secondaire à une endocardite à *K. kingae*.

anomalies radiologiques (radiographie standard, imagerie par résonance magnétique (IRM) ou scintigraphie). Dans ce cas, l'identification bactériologique peut se faire par la ponction osseuse, mais ce geste nécessitant une anesthésie générale chez l'enfant, est peu réalisé et la documentation bactériologique est le plus souvent obtenue par les hémocultures dans un contexte évocateur [39].

Les ostéomyélites représentent environ 15 % des IOA à *K. kingae* [28]. Alors que chez l'enfant les ostéomyélites touchent principalement les os longs [40], des localisations atypiques telles que le calcanéum (20 %), le sternum (14 %) ou la clavicule sont fréquemment représentées dans les ostéomyélites à *K. kingae* [28] quand le fémur, le tibia ou le radius ne sont atteints que dans 15 %, 10 % et 10 %, respectivement [28].

Les ostéomyélites à *K. kingae* sont souvent insidieuses, avec des enfants moins fébriles et présentant un syndrome inflammatoire moindre (en moyenne, température à l'admission 37,7 °C, CRP à 18 mg/L, et leucocytes à 13,8 G/L), ce qui entraîne un retard parfois considérable dans le diagnostic (supérieur à une semaine après le début des symptômes) [27]. Malgré ce retard au diagnostic, lorsque le traitement antibiotique adapté est mis en place, les séquelles sont rares. De rares infections plus sévères ont été rapportées avec des abcès intra-osseux, de type abcès de Brodie ou des séquelles telles que des épiphysiodèses [38, 41] (figure 2A).

Les spondylodiscites

Bien que *K. kingae* ait été rapporté comme fréquemment responsable des spondylodiscites hématogènes des enfants de moins de 4 ans [42], leur nombre, comme celui des ostéomyélites, est probablement sous-estimé car les biopsies disco-vertébrales sont très rarement réalisées. L'atteinte lombaire est la plus fréquente [43]. Les symptômes comprennent boiterie, douleurs dorsales, refus de la marche ou déficit neurologique. Le diagnostic est confirmé par l'IRM. En dehors de rares abcès épiduraux [38], l'évolution clinique est favorable sans séquelle neurologique.

Les épidémies d'infections à *K. kingae* en crèche

À ce jour, douze épidémies d'IOA à *K. kingae* ont été rapportées dans la littérature internationale chez des enfants en bonne santé gardés en crèche, totalisant 33 cas : deux aux États-Unis en 2003 [44] et 2007 [45], six en Israël en 2005 [46], 2012, 2013 [47], trois en 2014 [48], et quatre en France en 2011 [49], 2013 [50], et deux en 2016 [51, 52].

Ces études rapportaient entre deux et cinq cas d'infections invasives à *K. kingae* au sein d'une même

crèche à quelques semaines d'intervalle, majoritairement des IOA. Il était notamment observé plus de cas d'ostéomyélites que lors des infections sporadiques [50]. Au cours de deux épidémies survenues en France, il avait été rapporté dans les jours précédents une épidémie de syndrome pieds-mains-bouche [50, 51], renforçant l'hypothèse du rôle des virus dans la physiopathologie des infections à *K. kingae*. Ces phénomènes épidémiques sont probablement sous-estimés du fait de leur méconnaissance et des difficultés diagnostiques des infections à *K. kingae*.

Les formes rares mais graves d'infections à *K. kingae*

Outre les IOA à *K. kingae* d'évolution le plus souvent bénigne, des formes rares d'infections graves ont été décrites, comme les endocardites et les méningites. Contrairement aux IOA à *K. kingae*, les endocardites touchent des enfants plus âgés (20 % ont plus de 4 ans) et les adultes [53-55]. Chez les enfants, elles surviennent le plus souvent chez des sujets sains [27, 53, 56] et sur valve saine dans 95 % des cas [27, 53]. La fièvre et le syndrome inflammatoire biologique sont plus élevés et les symptômes persistent plus longtemps après le diagnostic et l'initiation du traitement adapté (en moyenne deux semaines) [27]. Les endocardites à *K. kingae* entraînent fréquemment des complications graves (accident vasculaire cérébral, méningite, choc cardiogénique) (figure 2B). Leur mortalité globale peut dépasser 10 % [11] et il est parfois nécessaire de recourir à la chirurgie cardiaque en urgence [27].

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 [45].

Sensibilité aux antibiotiques

Depuis 2017, il existe des recommandations européennes pour tester la sensibilité aux antibiotiques de *K. kingae* [57]. *K. kingae* est naturellement résistant à l'oxacilline, à la clindamycine et aux glycopeptides [58]. *K. kingae* est, de plus, de sensibilité diminuée à l'acide nalidixique. De rares souches invasives productrices de bêta-lactamases ont été décrites en Islande, aux États-Unis et en Israël [59-61], et la première souche française décrite a été isolée en 2013 [62]. Enfin, en 2018 il a été montré sur une collection internationale de souches que *K. kingae* était sensible à la céfazoline [63].

Points à retenir

- *Kingella kingae* est devenu le premier germe responsable d'infection ostéoarticulaire de l'enfant de moins de 4 ans.
- Une recherche spécifique par PCR est 4 fois plus sensible que la culture pour réaliser le diagnostic.
- La présentation initiale est peu inflammatoire, il ne faut pas éliminer le diagnostic d'IOA sur l'absence de fièvre ou la normalité de la valeur de CRP.
- L'évolution des IOA à *K. kingae* est le plus souvent rapidement favorable.
- *K. kingae* est presque toujours sensible à l'amoxicilline, permettant la simplification de l'antibiothérapie probabiliste.

Traitement

En cas de collection purulente (arthrite septique, abcès sous-périosté, abcès des parties molles), un drainage chirurgical doit impérativement être réalisé dans les meilleurs délais [64, 65]. Le geste chirurgical permettra de réaliser des prélèvements bactériologiques, de laver abondamment et de drainer le pus. En cas d'ostéomyélite aiguë ou de spondylodiscite non compliquées, un geste chirurgical n'est pas nécessaire [64].

Dès les prélèvements réalisés, une antibiothérapie active sur les principaux germes responsables d'IOA doit être débutée et les antibiotiques de choix sont la céfazoline, le céfuroxime ou l'association amoxicilline-acide clavulanique. Cependant, les nouvelles données de sensibilité de *K. kingae* à la céfazoline pourraient amener à reconsidérer cette molécule en traitement empirique.

Selon les recommandations françaises [65], le traitement par voie intraveineuse doit être poursuivi pendant 3 à 4 jours. En cas de confirmation de *K. kingae*, l'antibiothérapie peut être modifiée par de l'amoxicilline par voie intraveineuse, puis *per os*. Actuellement, le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) recommande un relais oral de 10 jours pour les arthrites et de 3 semaines pour les ostéomyélites [65].

Conclusion

K. kingae est devenu le premier germe des infections ostéoarticulaires de l'enfant jeune grâce au développement des techniques de biologie moléculaire. Le tableau clinique et biologique initial est modéré mais ne peut formellement être différencié d'une infection à *Staphylococcus aureus*. La recherche spécifique de *K. kingae* est indispensable au diagnostic, afin d'adapter l'antibiothérapie avec une molécule présentant un spectre plus étroit. L'évolution est le plus souvent favorable rapidement

après l'instauration du traitement, permettant de raccourcir la durée d'hospitalisation et la durée totale de traitement.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

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, 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, 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, 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. 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.
11. Yagupsky P. *Kingella kingae* : carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2015 ; 28(1) : 54-79.
12. Ilharreborde B, Bidet P, Lorrot M, 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.
13. 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.
14. Yagupsky P, Dagan R, Prajgrod F, Merires M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14(8) : 673-8.
15. Amit U, Dagan R, Yagupsky P. Prevalence of pharyngeal carriage of *Kingella kingae* in young children and risk factors for colonization. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32(2) : 191-3.
16. Ceroni D, Dubois-Ferriere V, Anderson R, et al. Small risk of osteoarticular infections in children with asymptomatic oropharyngeal carriage of *Kingella kingae*. *Pediatr Infect Dis J* 2012 ; 31(9) : 983-5.
17. Yagupsky P, Weiss-Salz I, Fluss R, et al. Dissemination of *Kingella kingae* in the community and long-term persistence of invasive clones. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28(8) : 707-10.
18. Kampouroglou G, Dubois-Ferriere V, De La Llana RA, et al. A prospective study of intrafamilial oropharyngeal transmission of *Kingella kingae*. *Pediatr Infect Dis J* 2014 ; 33(4) : 410-1.
19. Kehl-Fie TE, St Geme JW. 3rd TE. Identification and characterization of an RTX toxin in the emerging pathogen *Kingella kingae*. *J Bacteriol* 2007 ; 189(2) : 430-6.
20. Kehl-Fie TE, Miller SE, St Geme JW. 3rd SE. *Kingella kingae* expresses type IV pili that mediate adherence to respiratory epithelial and synovial cells. *J Bacteriol* 2008 ; 190(21) : 7157-63.
21. Porsch EA, Kehl-Fie TE, Geme JW 3rd TE. Modulation of *Kingella kingae* adherence to human epithelial cells by type IV Pili, capsule, and a novel trimeric autotransporter. *mBio* 2012 ; 3(5) : e00372-412.
22. Amit U, Porat N, Basmaci R, et al. Genotyping of Invasive *Kingella kingae* Isolates Reveals Predominant Clones and Association with Specific Clinical Syndromes. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55(8) : 1074-9.
23. Basmaci R, Bidet P, Yagupsky P, 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.
24. Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol* 2015 ; 10(1) : 9-14.
25. Droz N, Enouf V, Bidet P, et al. Temporal Association Between Rhinovirus Activity and *Kingella kingae* Osteoarticular Infections. *J Pediatrics* 2018 ; 192 : 234-9 e2.
26. El Houmami N, Mirand A, Dubourg G, et al. Hand, Foot and Mouth Disease and *Kingella kingae* Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34(5) : 547-8.
27. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections : a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J* 2010 ; 29(7) : 639-43.
28. 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) : 1328-37.
29. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ. Prospective, 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) : 1201-10.
30. Aupiais C, Ilharreborde B, Doit C, et al. Aetiology of arthritis in hospitalised children : an observational study. *Arch Dis Child* 2015 ; 100(8) : 742-7.
31. 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 ; 30(3) : 301-4.

32. Alcobendas R, Murias S, Remesal A, Calvo C. The Contemporary Microbiology of Osteoarticular Infections in Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36(6) : 621.
33. Basmaci R, Lorrot M, Bidet P, 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.
34. Juchler C, Spyropoulou V, Wagner N, et al. The Contemporary Bacteriologic Epidemiology of Osteoarticular Infections in Children in Switzerland. *J Pediatr* 2018 ; 194 : 190-6 e1.
35. 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.
36. 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.
37. Basmaci R, Ilharreborde B, Bonacorsi S, et al. Arthrite septique de l'enfant à protéine C-reative initialement normale : description clinique et biologique. *Arch Pediatr* 2014 ; 21(11) : 1195-9.
38. Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, et al. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014 ; 33(1) : 1-4.
39. Paakkonen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2009 ; 468(3) : 861-6.
40. Peltola H, Paakkonen M. Acute osteomyelitis in children. *New Engl J Med* 2014 ; 370(4) : 352-60.
41. Basmaci R, Ilharreborde B, Doit C, et al. Two atypical cases of *Kingella kingae* invasive infection with concomitant Human Rhinovirus infection. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51(9) : 3137-9.
42. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bolini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop* 2002 ; 22(3) : 321-8.
43. Amir J, Shockelford PG. *Kingella kingae* intervertebral disk infection. *J Clin Microbiol* 1991 ; 29(5) : 1083-6.
44. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, et al. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics* 2005 ; 116(2) : e206-13.
45. 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.
46. 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(6) : 526-32.
47. Yagupsky P. Outbreaks of *Kingella kingae* Infections in Daycare Facilities. *Emerging Infectious Diseases* 2014 ; 20(5) : 746-53.
48. Yagupsky P, Ben-Ami Y, Trefler R, Porat N. Outbreaks of Invasive *Kingella kingae* Infections in Closed Communities. *J Pediatr* 2016 ; 169 : 135-9 e1.
49. Bidet P, Collin E, Basmaci R, et al. Investigation of an Outbreak of Osteoarticular Infections Caused by *Kingella kingae* in a Childcare Center Using Molecular Techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32(5) : 558-60.
50. El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, 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.
51. El Houmami N, Cointat V, Mirand A, 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) : 530-2.
52. El Houmami N, Bzdrenga J, Pons JC, et al. A modified multi-locus sequence typing protocol to genotype *Kingella kingae* from oropharyngeal swabs without bacterial isolation. *BMC Microbiol* 2017 ; 17(1) : 200.
53. 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.
54. Yagupsky P. *Kingella kingae* : from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4(6) : 358-67.
55. 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. *The Australasian Medical Journal* 2013 ; 6(4) : 172-4.
56. Le Bourgeois F, Germanaud D, Bendavid M, et al. *Kingella kingae* Sequence Type 25 Causing Endocarditis with Multiple and Severe Cerebral Complications. *J Pediatr* 2016 ; 169 : 326 e1.
57. 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.
58. Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012 ; 31(2) : 212.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Basmaci R, Bidet P, Berçot B, et al. First Identification of a Chromosomally Located Penicillinase Gene in *Kingella kingae* Species Isolated in Continental Europe. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014 ; 58(10) : 6258-9.
63. 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.
64. 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.
65. Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, et al. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017 ; 24 (125) : 36-41.