

## **Évaluation préalable finale pour la souche ATCC 13048 d'Enterobacter aerogenes**

**Environnement et Changement climatique Canada  
Santé Canada**

**Mars 2018**

## Sommaire

En vertu de l'alinéa 74b) de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) [LCPE (1999)], la ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont effectué une évaluation préalable de la souche ATCC1 13048 d'*Enterobacter aerogenes*.

La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est une bactérie qui à des caractéristiques en commun avec les autres souches de l'espèce *Enterobacter aerogenes*. Le genre *Enterobacter* est largement répandu dans la nature, avec des espèces présentes dans l'eau de mer, dans l'eau douce, dans les eaux usées, dans le sol et sur les plantes. *E. aerogenes* fait partie de la flore normale du tube digestif humain et animal et est également présente sur les surfaces muqueuses des animaux. Les souches d'*E. aerogenes* peuvent croître dans une large fourchette de températures et de valeurs de pH. *E. aerogenes* a des caractéristiques qui le rend intéressant pour une variété d'usages, comme le traitement de l'eau et des eaux usées, la bioremédiation, la production d'énergie et la production de carburants et d'enzymes.

*E. aerogenes* est un organisme bien connu. Dans certaines conditions, il peut infecter certains animaux et causer divers symptômes qui peuvent affaiblir l'hôte, voire le tuer, mais, dans des circonstances normales, il est peu probable qu'il représente un danger grave pour les animaux d'élevage en bonne santé ou pour les autres organismes dans l'environnement. *E. aerogenes* peut provoquer une mammite chez les vaches, mais les animaux touchés guérissent rapidement s'ils sont traités par des antibiotiques vétérinaires. Certains invertébrés sont vulnérables à *E. aerogenes*. Malgré sa prévalence et son association avec divers habitats et espèces dans l'environnement, il n'existe dans la documentation scientifique aucune preuve qui laisse supposer qu'*E. aerogenes* a des effets écologiques nocifs sur les populations de plantes, de vertébrés ou d'invertébrés.

Chez les humains, *E. aerogenes* est un agent pathogène nosocomial (acquis en milieu hospitalier) qui peut être à l'origine d'un large spectre d'infections, notamment les infections de plaies, la méningite, les infections des voies respiratoires et des voies urinaires, la bactériémie, la septicémie et le choc septique. Les infections à *E. aerogenes* sont généralement associées à un traitement antibiotique, à la présence d'instruments médicaux, aux séjours prolongés à l'hôpital et à l'immunosuppression. Bien que la souche ATCC 13048 soit sensible à de nombreux antibiotiques, l'espèce *E. aerogenes* est bien connue pour sa capacité à développer une résistance à diverses classes d'antibiotiques qui sont extrêmement importantes pour la médecine humaine. Le développement d'une résistance de la souche ATCC 13048 pourrait compromettre l'efficacité des traitements employés contre les infections causées par cette souche.

Cette évaluation porte sur les caractéristiques ci-mentionnées de la souche ATCC 13048 d'*Enterobacter aerogenes* ayant trait aux effets sur l'environnement et la santé humaine associés à l'utilisation de produit de consommation et industriels, ainsi que sur les procédés industriels assujettis à la LCPE. Ceci inclus les rejets dans l'environnement via les flux de

---

<sup>1</sup> American Type Culture Collection

déchets et l'exposition accidentelle des humains à partir du milieu environnemental. Afin de mettre à jour les renseignements sur les utilisations actuelles de cette substance, le gouvernement a lancé une enquête pour la collecte obligatoire de renseignements en application de l'article 71 de la LCPE (1999), qui a été publiée dans la Partie I de la Gazette du Canada le 3 octobre 2009. Les renseignements soumis en réponse à cet avis indiquent que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes n'a pas été importée ni fabriquée au Canada en 2008, sauf en quantités limitées pour l'enseignement et les activités de recherche et développement.

A la lumière des renseignements disponibles, La souche ATCC 13048 d'E. aerogenes pose un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. Il est conclu que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la biodiversité, ou à présenter un danger pour l'environnement essentiel à la vie.

Il est conclu que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes ne satisfait pas aux critères de l'alinéa 64c) de la LCPE (1999), car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

## Table des matières

Sommaire .....	ii
Introduction .....	vi
Décisions d'instances nationales et étrangères .....	viii
1. Évaluation du danger.....	1
1.1 Caractérisation de la bactérie Enterobacter aerogenes .....	1
1.2 Gravité du danger .....	15
2. Évaluation de l'exposition .....	16
2.1 Sources d'exposition.....	16
2.2 Caractérisation de l'exposition .....	17
3. Caractérisation des risques .....	19
4. Conclusion .....	20
5. Références .....	21
Annexes.....	35
Annexe A : Croissance de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes dans divers milieux .....	35
Annexe B : Éclosions chez les humains .....	36
Annexe C. Éléments transposables d'E. aerogenes.....	38
Annexe D. Gènes en cause dans la résistance aux antibiotiques présents dans le génome de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes (CP002824) .....	40
Annexe E. Facteurs de virulence présents dans le génome de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes (CP002824) .....	41
Annexe F. Pathogénicité d'E. aerogenes chez les espèces non humaines .....	42

## **Liste des tableaux**

Tableau 1-1. Souches homologues à la souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i> d'autres souchothèques	2
Tableau 1-2. Comparaison des caractéristiques biochimiques d' <i>E. aerogenes</i> et des espèces d'entérobactériacées apparentées	2
Tableau 1-3. Comparaison des profils d'utilisation des sucres d' <i>E. aerogenes</i> et des espèces d'entérobactériacées apparentées	2
Tableau 1-4. Concentration minimale inhibitrice (CMI) en µg/mL pour la souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i>	5
Tableau 2-1. Utilisations potentielles de la souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i>	16
Tableau A-1. Croissance de la souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i> dans un milieu liquide à diverses températures	35
Tableau A-2. Caractéristiques de croissance de la souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i> dans un milieu solide à diverses températures	35
Tableau B-1. Éclosions d' <i>E. aerogenes</i> chez les humains	36
Tableau C-1. Plasmides décelés dans des souches d' <i>E. aerogenes</i> et leurs caractéristiques	38
Tableau C-2. Intégrons décelés dans des souches d' <i>E. aerogenes</i> et leurs caractéristiques	39
Tableau D-1. Gènes en cause dans la neutralisation de l'antibiotique	40
Tableau D-2. Gènes en cause dans la modification du transport de l'antibiotique	40
Tableau E1. Gènes associés au facteur de virulence d' <i>E. aerogenes</i>	41
Tableau F-1. Rapports des effets nocifs sur les vertébrés	42
Tableau F-2. Rapports des effets nocifs sur les invertébrés	45

## Introduction

Conformément à l’alinéa 74b) de la Loi canadienne sur la protection de l’environnement, 1999 (LCPE), les ministres de l’Environnement et de la Santé sont tenus de procéder à l’évaluation préalable des organismes vivants inscrits sur la Liste intérieure des substances (LIS) en vertu de l’article 105 de la Loi, afin de déterminer si lesdits organismes présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l’environnement ou la santé humaine (d’après les critères énoncés à l’article 64 de la Loi)<sup>2</sup>. La souche ATCC 13048 d’E. aerogenes a été ajoutée à la LIS en vertu du paragraphe 105 (1) de la LCPE, parce qu’il a été fabriqué ou importé au Canada entre le 1<sup>er</sup> janvier 1984 et le 31 décembre 1986, et qu’il a pénétré ou a été rejeté dans l’environnement sans être assujetti à la LCPE ou à toute autre loi fédérale ou provinciale.

L’évaluation préalable consiste à examiner les données de danger obtenues dans le domaine public et celles provenant de données de recherche non publiées produites par les chercheurs de Santé Canada<sup>3</sup> et d’Environnement et Changement climatique Canada<sup>4</sup>, ainsi que les commentaires des pairs examinateurs scientifiques. Les renseignements liés à l’exposition ont également été obtenus à partir du domaine public et des renseignements découlant de l’avis obligatoire aux termes de l’article 71 de la LCPE publié le 3 octobre 2009 dans la Partie I de la Gazette du Canada. De plus amples précisions concernant la méthode d’évaluation des risques utilisée sont accessibles dans le « [Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#) » (Environnement Canada et Santé Canada, 2011).

Dans le présent rapport, les données propres à la souche inscrite sur la Liste intérieure des substances, à savoir la souche ATCC 13048 d’E. aerogenes, sont identifiées comme telles. Lorsqu’aucune donnée propre à la souche n’était disponible, des données de substitution provenant de recherches documentaires ont été utilisées. Lorsqu’applicables, les recherches documentaires menées sur le microorganisme étaient axées sur ses synonymes ainsi que son nom commun et son nom de remplacement. Dans chaque cas, les organismes de substitution ont été identifiés au niveau taxonomique fourni par la source.

---

<sup>2</sup> La conformité à l’un ou plusieurs des critères énoncés à l’article 64 de la LCPE est déterminée en fonction d’une évaluation des risques pour l’environnement et/ou la santé humaine liés à l’exposition dans l’environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s’y limiter, l’exposition par l’air, l’eau et l’utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie en vertu de la LCPE (1999) ne présente pas un intérêt pour une évaluation, qu’elle n’empêche pas non plus, en fonction des critères précisés dans le Règlement sur les matières dangereuses, qui fait partie du cadre réglementaire du Système d’information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

<sup>3</sup> Essai mené par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale de Santé Canada.

<sup>4</sup> Essai mené par la Division de l’écotoxicologie et de la santé de la faune d’Environnement et Changement climatique Canada.

Les recherches documentaires ont été menées à l'aide de bases de données de publications scientifiques (SCOPUS, Google Scholar, CAB Abstracts), de recherche sur le Web et de mots-clés afin de cerner les dangers pour la santé humaine et l'environnement associés à la souche inscrite sur la LIS et évaluée dans ce rapport. Les renseignements recueillis jusqu'en avril 2017 ont été pris en compte dans la rédaction du présent rapport.

## Décisions d'instances nationales et étrangères

### Instances nationales

*E. aerogenes* est un agent pathogène du groupe de risque 2 pour l'humain et l'animal et, à ce titre, il est réglementé par l'Agence de la santé publique du Canada et par l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Il est assujetti à la Loi sur les agents pathogènes humains et les toxines et leur utilisation dans des laboratoires de recherche ou d'enseignement devrait respecter la Norme canadienne sur la biosécurité (NCB), 2<sup>e</sup> édition, 2015.

Les espèces du genre *Enterobacter* et *Enterobacter aerogenes* figurent dans le Règlement sur le transport des marchandises dangereuses en tant que substance infectieuse de catégorie B. Les dispositions prises pour l'expédition de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* doivent également satisfaire les exigences prévues par la Loi sur le transport des marchandises dangereuses et son règlement d'application. Ces mesures sont destinées à prévenir toute exposition humaine ou de l'environnement aux microorganismes pendant le transport. L'exposition humaine et de l'environnement à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* liée aux activités de recherche et développement et d'enseignement déclarées en vertu de l'avis devrait par conséquent être faible.

### Instances étrangères

L'utilisation d'*E. aerogenes* comme pesticide biologique a fait l'objet de recherche. Cependant, aucune souche n'est actuellement homologuée en vertu de la Loi sur les produits antiparasitaires ni du Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act régi par l'Environmental Protection Agency des États-Unis. Parce qu'il est un agent pathogène opportuniste et qu'il a été isolé dans des sources alimentaires, le microorganisme a été inclus dans le Bad Bug Book: Handbook for Foodborne Pathogenic Micro-organisms and Natural Toxins de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. *Enterobacter aerogenes* figure également sur la liste des Animal and Plant Health Inspection Services des États-Unis en tant qu'agent pathogène réglementé pour le bétail et la volaille. Aucune autre décision concernant *Enterobacter aerogenes* n'a été trouvée à l'étranger<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Les organisations et organismes gouvernementaux sollicités pour les recherches sont, entre autres, l'Organisation mondiale de la santé, les Centers for Disease Control des États-Unis, la Biosecurity de la Nouvelle-Zélande, le ministère de la Santé de l'Australie, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies.

# 1. Évaluation du danger

## 1.1 Caractérisation de la bactérie *Enterobacter aerogenes*

### 1.1.1 Identification taxonomique et historique de la souche

Nom binomial : *Enterobacter aerogenes*

**Règne :** Bactéries

**Embranchement :** Protéobactéries

**Classe :** Gammaprotéobactéries

**Ordre :** Entérobactériales

**Famille :** Entérobactériacées

**Genre :** Enterobacter

**Espèce :** *Enterobacter aerogenes*

**Souche sur la LIS :** ATCC 13048

### Synonymes, noms communs et de remplacement :

La classification d'*E. aerogenes* a évolué depuis le dépôt de la souche ATCC 13048. Le genre *Aerobacter* a été remplacé par *Enterobacter* afin de résoudre la confusion créée par la reclassification de nombreuses souches motiles d'*A. aerogenes* (mais pas de la souche ATCC 13048) au genre *Klebsiella* (Hormaeche et Edwards, 1960 a et b). Un grand nombre de spécialistes recommandent de transférer *E. aerogenes* au genre *Klebsiella* et d'utiliser *Klebsiella mobilis* au lieu d'*E. aerogenes* (Skerman et al., 1980) en s'appuyant sur la taxonomie numérique (Bascom et al., 1971). Les analyses phylogénétiques de la famille des entérobactériacées fondées sur les séquences génétiques de l'ARN ribosomique (ARNr) 16S et sur l'alignement des séquences du gène *gyrB* (Boye et Hansen, 2003; Dauga, 2002; Drancourt et al., 2001), sur l'analyse par le système MALDI-TOF Biotyper et sur l'hybridation ADN-ADN *in silico* (Diene et al., 2013) ont montré une similarité plus élevée entre *E. aerogenes* et des espèces appartenant au genre *Klebsiella* qu'entre *E. aerogenes* et d'autres espèces du genre *Enterobacter*. Par conséquent, dans cette évaluation des risques et conformément à la présentation dans le manuel de Bergey (Grimont et Grimont, 2005), les renseignements sur les genres *Enterobacter* et *Klebsiella* et sur les espèces *E. aerogenes* et *K. mobilis* seront pris en considération.

La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est la souche type de l'espèce et a plusieurs numéros de souches homologues dans d'autres souchothèques (tableau 1-1).

**Tableau 1-1. Souches homologues à la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes d'autres souchothèques**

Souchothèque	Numéro de dépôt
Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH	DMS 30053
Japan Collection of Micro-organisms	JCM 1235
National Collection of Type Cultures	NCTC 10006

**Histoire de la souche :**

La souche ATCC 13048 d'E. aerogenes a été isolée à partir d'un échantillon d'expectoration par le département de la Santé et du Contrôle de l'environnement de la Caroline du Sud (États-Unis). Elle a été initialement déposée à l'American Type Culture Collection (ATCC) sous le nom d'Aerobacter aerogenes.

**1.1.1.1 Caractéristiques phénotypiques**

E. aerogenes est une bactérie Gram négatif, motile, asporulée, en forme de bâtonnet. Les colonies sont généralement circulaires, surélevées et humides, ayant une marge entière, et leur couleur varie du beige au blanc cassé.

Les milieux habituellement employés pour l'isolement des entérobactériacées peuvent être utilisés pour faire pousser E. aerogenes, mais ne permettent pas de différencier E. aerogenes. En gélose éosine-bleu de méthylène (EMB), E. aerogenes produit de grandes colonies mucoïdes de couleur rose à violet, comme les espèces du genre Klebsiella et les autres espèces Enterobacter. En gélose MacConkey, les espèces des genres Enterobacter et Klebsiella produisent des colonies roses. Une combinaison de ces milieux avec des tests biochimiques est efficace pour détecter et identifier E. aerogenes (voir le tableau 1-2 et le tableau 1-3).

**Tableau 1-2. Comparaison des caractéristiques biochimiques d'E. aerogenes et des espèces d'entérobactériacées apparentées**

Caractéristique	Souche ATCC 13048 d'E. aerogenes <sup>a</sup>	E. aerogenes/ K. mobilis <sup>b</sup>	Klebsiella pneumonia <sup>b</sup>	Klebsiella terrigena <sup>b</sup>	Complexe Enterobacter cloacae <sup>b</sup>
Motilité	+	+	-	-	v
Gluconate déshydrogénase	+	+	v	+	-
Lysine décarboxylase	+	+	v	+	-
Ornithine décarboxylase	+	+	-	-	+
Hydrolyse de l'urée	-	-	v	+	-

+ indique un résultat positif; - indique un résultat négatif; v indique une variation entre différentes souches

<sup>a</sup> Épreuve réalisée par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale

<sup>b</sup> Adaptation du Manual of Systematic Bacteriology de Bergey (Grimont et Grimont, 2005)

**Tableau 1-3. Comparaison des profils d'utilisation des sucres d'E. aerogenes et des espèces d'entérobactériacées apparentées**

Sucre	Souche ATCC 13048 d'E. aerogenes <sup>a</sup>	E. aerogenes/ K. mobilis <sup>b</sup>	Klebsiella pneumonia <sup>b</sup>	Klebsiella terrigena <sup>b</sup>	Complexe Enterobacter cloacae <sup>b</sup>
L-Arabinol	-	-	-	-	+
Benzoate	n.d.	+	v	v	-

Sucre	Souche ATCC 13048 d' <i>E. aerogenes</i> <sup>a</sup>	<i>E. aerogenes/ K. mobilis</i> <sup>b</sup>	<i>Klebsiella pneumonia</i> <sup>b</sup>	<i>Klebsiella terrigena</i> <sup>b</sup>	Complexe <i>Enterobacter cloacae</i> <sup>b</sup>
Histamine	n.d.	+	-	v	-
3-Hydroxybenzoate	n.d.	+	-	+	-
Protocatéchuate	n.d.	+	v	+	-
D-Sorbose	+	-	+	+	n.d.
Quinate	n.d.	+	v	+	-
Tricarballylate	n.d.	+	v	+	-

+ indique un résultat positif; - indique un résultat négatif; v indique une variation entre différentes souches; n.d. indique que les données ne sont pas disponibles

<sup>a</sup> Épreuve réalisée par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale

<sup>b</sup> Adaptation du Manual of Systematic Bacteriology de Bergey (Grimont et Grimont, 2005)

L'analyse des caractéristiques phénotypiques est essentielle pour identifier correctement *E. aerogenes* et la distinguer des entérobactéries qui y sont étroitement apparentées. Les profils d'utilisation de sources de carbone sont cruciaux pour différencier le genre *Klebsiella*, y compris *K. mobilis/E. aerogenes*, des autres entérobactériacées. Tout le genre *Klebsiella*, à l'exception des bactéries *K. pneumoniae* de la sous-espèce *ozaenae* et de la sous-espèce *rhinascleromatis*, utilise le D-arabitol, le myo-inositol, le palatinose, le quinate, le D-sorbitol et le saccharose. Aucune espèce d'*Enterobacter*, de *Pantoea* ou d'*Erwinia* n'est capable d'utiliser toutes ces substances, à l'exception d'*E. aerogenes*. Aucune espèce de *Serratia* n'est capable d'utiliser ces six substances simultanément à part *S. ficaria*, qui peut être différenciée du genre *Klebsiella* par son utilisation du L-arabitol et de l'i-érythritol (Grimont et Grimont, 2005).

#### 1.1.1.2 Caractéristiques moléculaires

Les approches phylogénétiques qui se fondent sur les séquences génétiques de l'ARNr 16S ne permettent qu'une résolution limitée pour l'identification du genre et de l'espèce des entérobactéries. Par exemple, dans des épreuves de confirmation effectuées à Santé Canada<sup>6</sup> les analyses des séquences génétiques d'ARNr 16S de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ont démontré une homologie supérieure à 99 % (moins de 4 différences sur les paires de bases) avec la séquence de la souche ATCC 13048 conservée dans la bibliothèque d'identification brevetée de MicroSeq<sup>MD</sup> et une homologie élevée avec la souche ATCC 13048 se trouvant au NCBI, mais également une homologie supérieure ou égale à 97 % avec d'autres espèces des genres *Klebsiella* et *Kluyvera* dans la bibliothèque d'identification de MicroSeq® et une correspondance dans la bibliothèque du NCBI avec des membres des genres suivants de la famille des entérobactéries : *Kluyvera*, *Raoultella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Escherichia*, *Bittauxella*, *Salmonella*, *Pectobacterium*, *Hafnia*, *Cronobacter*, *Tatumella*, *Erwinia*, *Shigella*, *Pantoea*, *Yersinia*. Quelques méthodes fondées sur la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour la détection et l'identification rapide d'agents pathogènes importants ont été mises au point, mais leur sensibilité et leur exactitude sont contestables lorsqu'elles sont appliquées à *E. aerogenes* (Lehmann et al., 2008). 2008).

Le génome entier de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* (sous la désignation KCTC 2190) a été séquencé (numéro de dépôt CP002824). Il présente un taux de G+C de 54,8 %. Le génome consiste en un chromosome unique circulaire de 5,28 Mb, qui comprend 4 912 gènes codants (dont 77,85 % auxquels des fonctions présumées ont été

<sup>6</sup> Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale

attribuées par annotation) (Shin et al., 2012). Le génome d'une souche d'*E. aerogenes* multirésistante a également été séquencé. Il présente un taux de G+C de 55 % et comprend un chromosome de 5,42 Mb et deux plasmides (de 162,2 kb et de 9,2 kb) (Diene et al., 2013).

## 1.1.2 Propriétés biologiques et écologiques

### 1.1.2.1 Présence naturelle

Les espèces d'*Enterobacter* sont omniprésentes et sont présentes dans l'eau de mer et l'eau douce, les eaux usées, le sol et les végétaux (Chan et Kueh, 1976; Leclerc et al., 2001; Marchi et Utkhede, 1994; Richard, 1963; Werner et al., 1974).

*E. aerogenes* a été isolée à partir de diverses sources en milieu hospitalier et est connue pour être bien adaptée à ce type d'environnement (Goda et al., 1986; Hoda et al., 1993; Okaeme, 1989; Old et al., 1998; Platt et al., 1976; Venugopal et al., 1980; Verma et al. 1982; Wakwoya, 2006). On les trouve également sur les surfaces muqueuses des animaux, et *E. aerogenes* fait partie de la flore normale du tube gastro-intestinal humain et réside sur la peau (Adris, 2006; Chow et al., 1991; Chevalier et al. 1999; Cosgrove et al., 2002; Fawcett et al., 1986; Richard, 1963). Des bactéries aérobies pathogènes ont été isolées dans les coquilles et le contenu de 150 œufs de poules et identifiées (Fardows et Shamuzzaman, 2015). *E. aerogenes* a été isolé à partir des coquilles de 10 œufs, et non du contenu.

### 1.1.2.2 Survie, persistance et répartition dans l'environnement

Dans des études de persistance réalisées par Environnement Canada<sup>7</sup>, l'ADN de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* a été récupéré dans du sol agricole limono-sableux jusqu'à 125 jours après l'inoculation de cellules viables dans le sol, mais pas à 180 jours après l'inoculation (Xiang et al., 2010). Il n'a pas été déterminé si l'ADN extrait provenait de cellules viables ou mortes.

Dans l'eau de mer, la survie d'*E. aerogenes* est limitée par le pH élevé ( $\geq 7,5$ ) (Chan et al., 1979) et la salinité supérieure à 3 % (Chan et Kueh et al., 1976). La bactérie est capable de survivre dans des environnements où la température reste proche de 0 °C toute l'année (Emde et al., 1992), ce qui donne à penser qu'elle pourrait survivre aux hivers canadiens, du moins dans certaines parties du pays.

Dans les écosystèmes du sol et les écosystèmes maritimes, *E. aerogenes* est souvent la proie privilégiée de diverses bactéries, mais elle réussit à maintenir une présence dans tous ces environnements (Andersen et al., 2004; Gupta and Germida, 1989).

Globalement, compte tenu de l'omniprésence de l'espèce, il est probable que cette souche soit en mesure de survivre pendant très longtemps dans le sol et dans d'autres milieux même s'il n'existe aucune preuve de prolifération.

---

<sup>7</sup> Section de l'évaluation et de la normalisation biologiques, Laboratoire de biotechnologie des sols

### **1.1.2.3 Paramètres de croissance**

La croissance de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans divers milieux liquides et solides à des températures variant de 28 à 42 °C est décrite à l'annexe 1. La bactérie *E. aerogenes* isolée dans des sources environnementales présente une croissance optimale entre 20 et 30 °C, et à 18 °C dans un sol stérilisé; les isolats cliniques présentent une croissance optimale à 37 °C (Gupta et al., 1986; Richard, 1963).

Cette espèce est une bactérie anaérobiose facultative reconnue pour produire de l'hydrogène. Elle est capable d'assurer la fixation de l'azote ( $N_2$ ) ainsi que la fermentation de divers sucres, notamment le lactose, le dextrose, le saccharose, le galactose, le xylose, l'arabinose, le mannose et le rhamnose (Converti et al., 2002; Goyal et al., 2013; Richard, 1963; Werner et al., 1974).

### **1.1.2.4 Rôle dans le cycle des éléments nutritifs**

L'activité métabolique de la souche NCIM 2304 d'*E. aerogenes* varie en fonction de la disponibilité de l'oxygène, et la bactérie *E. aerogenes*, en tant qu'espèce, est sensible aux variations de la salinité, une augmentation de la salinité entraînant une diminution de ses capacités de fixation de  $N_2$  (Mukherjee et al., 1999; Werner et al., 1974).

### **1.1.2.5 Résistance aux antibiotiques, aux métaux et aux agents chimiques**

Le profil de sensibilité aux antibiotiques de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*, trouvé dans la documentation et déterminé par Santé Canada<sup>8</sup> (voir le tableau 1-4), montre que la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est sensible à de nombreux agents antibiotiques et n'a pas acquis de résistance aux antibiotiques importants en médecine humaine, notamment les céphalosporines de troisième et de quatrième génération, les carbapénèmes et les quinolones.

**Tableau 1-4. Concentration minimale inhibitrice (CMI) en µg/mL pour la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes***

Antibiotique	Seuil de CMI <sup>a</sup> (µg/ml)	SC <sup>b</sup>	Gayet et al. 2003 <sup>c</sup>	Chen et al. 2008a <sup>d</sup>	Martins et al. 2010 <sup>e</sup>	Interprétation	Importance de l'antibiotique <sup>f</sup>
Amikacine	S ≤ 16; I 32; R ≥ 64	n.d.	4	0,5	n.d.	S	Élevée
Amoxicilline	S ≤ 8; I 16; R ≥ 32	> 24	n.d.	n.d.	n.d.	R	Élevée
Aztréonam	S ≤ 4; I 8; R ≥ 16	1,8 +/- 2,5	1	n.d.	n.d.	S	Très importante
Céfémide (céphalosporine de 4 <sup>e</sup> génération)	S ≤ 2; I 4-8; R ≥ 16	n.d.	n.d.	0,064	0,125	S	Très importante
Céfotaxime (céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération)	S ≤ 1; I 2; R ≥ 4	2,1 +/- 2,7	0,5	0,25	n.d.	S	Très importante
Ceftazidime (céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération)	S ≤ 4; I 8; R ≥ 16	0,75	1	0,5	0,5	S	Très importante

<sup>8</sup> Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale

Antibiotique	Seuil de CMI <sup>a</sup> (µg/ml)	SC <sup>b</sup>	Gayet et al. 2003 <sup>c</sup>	Chen et al. 2008a <sup>d</sup>	Martins et al. 2010 <sup>e</sup>	Interprétation	Importance de l'antibiotique <sup>f</sup>
Céfopérazone (céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération)	S ≤ 16; I 32; R ≥ 64	n.d.	n.d.	0,25	n.d.	S	Très importante
Chloramphénicol	S ≤ 8; I 16; R ≥ 32	n.d.	16	n.d.	8	I	Moyenne
Ciprofloxacine	S ≤ 1; I 2; R ≥ 4	0,38	0,125	n.d.	0,125	S	Très importante
Colistine	n.d.	1,9+/- 2,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Très importante
Érythromycine	n.d.	>24	n.d.	n.d.	128	n.d.	Élevée
Gentamicine	S ≤ 4; I 8; R ≥ 16	4,2 +/- 1,6	1	0,5	1	S	Élevée
Imipénème	S ≤ 1; I 2; R ≥ 4	n.d.	0,125	0,125	0,25	S	Très importante
Méropénème	S ≤ 1; I 2; R ≥ 4	0,38	n.d.	0,064	n.d.	S	Très importante
Acide nalidixique	S ≤ 16; R ≥ 32	20 +/- 6,9	4	n.d.	8	S-I	Très importante
Norfloxacine	S ≤ 4; I 8; R ≥ 16	n.d.	0,5	n.d.	0,5	S	Très importante
Polymyxine B	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.	Très importante
Tétracycline	S ≤ 4; I 8; R ≥ 16	n.d.	2	n.d.	2	S	Moyenne
Triméthoprime	S ≤ 8; R ≥ 16	> 24	n.d.	n.d.	n.d.	R	Moyenne

n.d. indique que les données ne sont pas disponibles; S indique que la souche est sensible à l'antibiotique en question; I indique que la sensibilité est intermédiaire; R indique que la souche est résistante à l'antibiotique en question.

<sup>a</sup> Les seuils servant à déterminer la sensibilité de la souche sont tirés de la norme de rendement du Clinical and Laboratory Standards Institute relative aux essais de sensibilité aux antibiotiques

<sup>b</sup> Épreuve réalisée au moyen de la méthode d'essai liquide BTS-MTT (Seligy et al., 1997). Les valeurs rapportées s'appuient sur un minimum de quatre expériences indépendantes. Les valeurs correspondent à la concentration minimale inhibitrice (µg/mL) et à son écart-type pour la souche d'*E. aerogenes* choisie (20 000 unités formant des colonies par puits) incubée en présence de l'antibiotique pendant 24 heures à 37 °C.

<sup>c</sup> Concentrations minimales inhibitrices (CMI) déterminées conformément à la directive du Clinical and Laboratory Standards Institute relative à la méthode de microdilution.

<sup>d</sup> Concentrations minimales inhibitrices (CMI) déterminées au moyen de bandelettes Etest (AB BIODISK, Solna, Suède).

<sup>e</sup> Concentrations minimales inhibitrices (CMI) déterminées conformément à la directive du Clinical and Laboratory Standards Institute relative à la méthode de microdilution.

<sup>f</sup> D'après le document intitulé Catégorisation des médicaments antimicrobiens basée sur leur importance en médecine humaine produit par la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada.

La bactérie *E. aerogenes* est bien connue pour sa capacité à acquérir une résistance aux antibiotiques utilisés contre les infections à entérobactéries. Cette résistance s'acquiert du fait de l'activation ou de l'inactivation de gènes chromosomiques ou de l'acquisition horizontale de nouveaux gènes et est généralement associée à la prise d'antibiotiques (Barnaud et al., 2004; Jacobson et al., 1995; Lee et al., 2002; Pfaller et al., 1997). Des souches d'*E. aerogenes* qui étaient sensibles auparavant peuvent acquérir un phénotype résistant en moins d'une semaine (Bornet et al., 2000).

La bactérie *E. aerogenes* est naturellement résistante à l'amoxicilline, à la combinaison amoxicilline-acide clavulanique et aux céphalosporines de première et deuxième génération en raison de l'expression d'ampC, une β-lactamase chromosomique inducible du groupe 1 de la classification de Bush, Jacoby et Medeiros. Cette résistance peut augmenter à la suite d'une mutation du gène chromosomique ampD, qui empêche en temps normal l'expression élevée de la β-lactamase chromosomique, ainsi que par induction par certains substrats de β-lactame (Sanders, 1992; Sander et Sander, 1997). La mutation du gène ampC peut élargir l'activité en conférant à la bactérie une résistance aux carbapénèmes et à toutes les céphalosporinases (y compris celles de quatrième génération). Une telle souche mutante a été isolée chez un patient traité par ceftriaxone et céf épime (Fernandez-Cuenca et al., 2006; Rodriguez-Martinez et al., 2012). Des souches d'*E. aerogenes* porteuses de la β-lactamase chromosomique déréprimée (résistante aux céphalosporinases de troisième génération) ont été à l'origine d'éclosions nosocomiales (voir l'annexe 2) et d'infections (Chow et al., 1991),

et l'acquisition de ce type de résistance est associée à des effets nocifs importants (Cosgrove et al., 2002).

La capacité d'*E. aerogenes* à développer rapidement un phénotype multirésistant est associée à des changements dans la régulation, l'expression et la fonction des porines, des transporteurs membranaires et des pompes refoulantes (Chen et al., 2008 a; Davin-Regli et al., 2008; Martins et al., 2010). Des modifications des canaux formés par les porines qui réduisent l'afflux d'antibiotiques tels que les β-lactames, l'imipénème ou les carbapénèmes ont été associées à une résistance dans des isolats cliniques (Bornet et al., 2000; Chen et al., 2008a; Chevalier et al., 1999; Mallea et al., 1998; Thiolas et al., 2004; Tzouvelekis et al., 1994; Yigit et al., 2002). Les pompes refoulantes expulsent activement les antibiotiques avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible dans la cellule. La surexpression des pompes refoulantes AcrAB-TolC et EefABC a été associée à la résistance aux antibiotiques dans des isolats cliniques d'*E. aerogenes* (Chevalier et al., 2008; Mallea et al., 1998; Masi et al., 2006). La mutation des gènes impliqués dans le contrôle et la régulation des transporteurs, des porines et des pompes refoulantes participe également à l'acquisition de la résistance aux antibiotiques. L'opéron marRAB régule à la baisse la porine OmpF de la membrane externe et à la hausse la pompe refoulante AcrAB-TolC (Chollet et al., 2002; Chollet et al., 2004) et a été mis en cause dans la résistance au chloramphénicol, à la tétracycline et à la norfloxacine (George, 1996; McMurry et al., 1994).

Bien qu'aucun refoulement significatif de médicament n'ait été observé chez la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*, une modification de la fonction de transport a été induite lors de la culture de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* en présence de chloramphénicol et d'imipénème (Bornet et al., 2003; Ghisalberti et al., 2005). La surexpression des gènes associés à la multirésistance chez la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* augmente sa résistance aux β-lactames, à la tétracycline, au chloramphénicol et à l'acide nalidixique (Chollet et Dupont et al., 2004). La résistance associée à la régulation négative des porines ou à la régulation positive des pompes refoulantes est relativement non spécifique et, une fois qu'*E. aerogenes* acquiert un phénotype multirésistant, elle pourrait exclure du cytoplasme un certain nombre de médicaments, de désinfectants ou de solvants organiques sans aucun rapport.

Une résistance génomique aux antibiotiques peut aussi apparaître en raison de modifications apportées au médicament cible, et il a été signalé que des mutations du gène gyrA conféraient une résistance aux médicaments à base de quinolone. La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ne contient pas la mutation du gène gyrA qui est responsable de la résistance aux fluoroquinolones (Weigel et al., 1998). Il a également été observé que des bactéries créent de nouvelles voies métaboliques qui contournent complètement la cible primaire (Kaye et al., 2004).

La transmission horizontale de gènes a été reconnue comme l'un des principaux mécanismes favorisant l'évolution des microorganismes (Ochman et al., 2000), et elle contribue à l'acquisition de la résistance d'*E. aerogenes* aux antibiotiques. L'acquisition de nouveaux gènes ou groupes de gènes codant des facteurs d'adaptation ou des déterminants de virulence, notamment de résistance aux antibiotiques, peut conférer un avantage sélectif ou permettre au microorganisme d'envahir de nouveaux hôtes et d'exploiter de nouveaux habitats. Divers plasmides et intégrons porteurs de gènes conférant une résistance aux β-lactames, au chloramphénicol, à l'imipénème, aux sulfamides, au triméthoprime et aux aminosides (annexe 3) ont été isolés à partir d'*E. aerogenes* (Pitout et al., 1998). La transmission interspécifique permet à *E. aerogenes* d'acquérir et de disséminer des plasmides conférant une résistance aux antibiotiques en milieu clinique (Arpin et al., 1996; Marchandin et al., 2003; Neuwirth et al., 1996; Novais et al., 2010). Les β-lactamases à spectre étendu (BLSE) plasmidiques de classe A, en particulier celles de la famille TEM, sont les plus fréquemment isolées et sont associées à des éclosions

d'infections en milieu hospitalier (Biendo et al., 2008; de Champs et al., 1991a; Mammeri et al., 2001; Narayan et al., 2009; Salso et al., 2003). On pense que les intégrons de classe 1 des métallo-β-lactamases de type IMP-1 conférant une résistance à l'imipénème, aux aminosides et aux β-lactames proviennent de *Pseudomonas aeruginosa*, et leur présence a été décelée dans diverses pseudomonades et entérobactéries, dont *Serratia marcescens*, *K. pneumoniae* et *E. aerogenes* (Shibata et al., 2003; Walsh et al., 2005). Les pompes refoulantes en cause dans le phénotype multirésistant peuvent également être acquises par transmission horizontale de gènes (annexe C).

La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ne contient pas de plasmides porteurs de facteurs de virulence ou de résistance aux antibiotiques à donner, mais elle pourrait accepter des plasmides d'autres bactéries et les disséminer aux membres de la communauté microbienne chez un hôte ou dans l'environnement. Des essais en laboratoire ont confirmé la capacité de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* à transmettre et recevoir des plasmides d'autres espèces (Henschke et Schmidt, 1989) à des taux comparables à ceux d'une souche d'*E. coli* à haute fréquence de recombinaison (Hfr) (Curtiss, 1969).

Qu'elle naîsse d'une mutation génomique ou qu'elle soit acquise par transmission horizontale, la résistance aux antibiotiques réduit le nombre d'options de traitement efficaces et est associée à des infections plus persistantes (Arpin et al., 1996) et à une mortalité plus élevée (De Gheldre et al., 2001). L'efficacité d'*E. aerogenes* à contourner les effets nocifs des antibiotiques pourrait représenter un risque non seulement pour les personnes infectées, mais aussi pour les autres personnes qui pourraient être infectées par des souches résistantes. Les études sur les infections à *E. aerogenes* montrent que l'émergence d'une souche d'*E. aerogenes* extrêmement résistante aux antibiotiques et multirésistante est associée à la prise d'antibiotiques (Barnaud et al., 2004; Jacobson et al., 1995; Lee et al., 2002; Pfaller et al., 1997). La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* porte de nombreux gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques (annexe 4) et, par conséquent, a la capacité de développer une résistance aux antibiotiques dans un contexte adéquat, ce qui pourrait représenter un risque important pour les personnes vulnérables, car les options de traitement des infections sont potentiellement limitées.

#### **1.1.2.6 Caractéristiques de pathogénicité et de toxicité**

*E. aerogenes* est un agent pathogène opportuniste, et son émergence en tant qu'agent pathogène nosocomial est associée à l'utilisation accrue d'antibiotiques et au développement d'une résistance aux antibiotiques. On ne comprend pas complètement la capacité d'*E. aerogenes* à produire des infections chez les espèces humaines et non humaines, mais les mécanismes qui lui permettent d'adhérer à un hôte et de l'envahir, d'éviter les défenses de l'hôte et d'endommager ses tissus ont été identifiés et pourraient jouer un rôle important dans l'établissement de l'infection.

Des essais in vitro réalisés sur plusieurs isolats cliniques d'*E. aerogenes* ont montré qu'ils sont capables d'adhérer à la lignée cellulaire Hep-2 de cancer humain et de l'envahir (Koczura et al., 2011). L'adhérence des entérobactéries aux cellules hôtes est médieée par différents types de fimbria, également appelés pili. *E. aerogenes* est connue pour produire des fimbria de type 1 et de type 3 (Adegbola et Old, 1985; Grimont et Grimont, 2005; Hornick et al., Livrelli et al., 1996). Les fimbria de type 1 sont associés aux infections des voies urinaires et des voies respiratoires (Hornick et al., 1991; Maayan et al., 1985; Tarkkanen et al., 1992). Ils peuvent se lier aux trisaccharides contenant du mannose sur les glycoprotéines de surface de l'hôte, telles que celles qui se trouvent sur les cellules épithéliales des voies génito-urinaires et respiratoires (examiné dans Clegg et Gerlach, 1987, et dans Podschun et Ullman, 1998). Les fimbria de type 3 sont des hémagglutinines résistantes au mannose qui aident les bactéries à adhérer à diverses cellules hôtes (Hornick et al., 1992; Tarkkanen et al., 1992), mais leur rôle dans la pathogénèse est moins clair.

(examiné dans Podschun et Ullman, 1998). Dans la bactérie *K. pneumoniae*, les fimbria de type 3 ne semblent pas avoir de rôle direct dans l'établissement de l'infection. Toutefois, il a été déterminé qu'ils étaient importants pour la formation du biofilm dans les entérobactériacées en général et, par conséquent, qu'ils pourraient être un facteur important dans l'apparition d'une infection chez les patients cathétériseds (Struve et al., 2009). La formation du biofilm pourrait accroître la résistance aux agents antibiotiques. Bien que la souche d'*E. aerogenes* ne soit pas connue pour former des biofilms seule, elle a été isolée à partir de biofilms générés par d'autres microorganismes (Sharma et Anand, 2002).

La présence de sidérophores dans *E. aerogenes* contribue à sa capacité à survivre dans le tissu hôte. La disponibilité du fer est un facteur limitant de l'infection bactérienne. Dans le corps humain, le fer est complexé avec des molécules porteuses, telles que l'hémoglobine, la lactoferrine et la transferrine, et peu de fer circulant librement est accessible aux microorganismes. Dans ces conditions limitant la disponibilité en fer, les bactéries ont besoin d'un système de haute affinité, connu sous le nom de sidérophores, pour solubiliser et importer le fer afin de maintenir leur croissance (Bullen et al., Payne, 1988). Un certain nombre de sidérophores ont été décelés dans les Enterobacteriaceae. *E. aerogenes* est connu pour produire des sidérophores de haute affinité : un catéchol (l'entérobactine) et un hydroxamate (l'aérobactine) (Koczura et al., Payne, 1988). Le gène de l'aérobactine a également été repéré sur un plasmide et peut être transmis horizontalement par conjugaison (voir l'annexe 3).

Dans la documentation scientifique, un seul rapport a attribué la production de toxines exogènes à *E. aerogenes*. La lécithinase ou toxine alpha a été détectée dans une souche d'*E. aerogenes* isolée à partir d'échantillons d'aliments (Oladipo et al., 2008). Des essais effectués par Santé Canada ont montré que la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ne produit pas de lécithinase.

La capsule associée à *E. aerogenes* contribue à sa capacité à échapper au système immunitaire de l'hôte. Comme beaucoup de bactéries Gram négatif, les espèces *Klebsiella* sont enveloppées par une capsule formée d'unités répétées de polysaccharides acides, appelées antigènes K. Les antigènes K protègent les bactéries contre la phagocytose par les granulocytes polymorphonucléaires et les empêchent d'être tuées par le sérum par inhibition de la voie alterne du complément (examiné dans Podschum et Ullman, 1998) (Simoons-Smit et al., 1986). Certains antigènes K sont associés à la virulence (par exemple, il a été observé que les souches hébergeant les antigènes K:1, K:2, K:4 et K:5 étaient plus virulentes que les autres types chez les souris), et la perte des antigènes K se traduit par une diminution de la virulence (Simoons-Smit et al., 1984; Simoons-Smit et al., 1986). Il existe 78 antigènes K différents chez les espèces *Klebsiella*. Les antigènes K associés à *E. aerogenes* ou *K. mobilis* sont principalement les antigènes K:68 ou K:26. D'autres antigènes, notamment K:42, K:59, K:11 ainsi que l'antigène K:4 associé à la virulence, ont également été détectés (Grimont et Grimont, 2005).

*E. aerogenes* a une membrane externe qui est principalement composée de lipopolysaccharide (LPS). Ce composant majeur de la membrane contribue de façon importante à la pathogénicité de toutes les bactéries Gram négatif, y compris *E. aerogenes* (Bannerman et al., 2003; Bone, 1993; Sanders et Sanders, 1997). Le lipopolysaccharide active le système immunitaire inné, ce qui est une réaction importante pour éliminer les microorganismes envahissants (Freudenberg et al., Trent et al., 2006). Pendant les infections graves par des bactéries Gram négatif, la réPLICATION bactérienne et la mort cellulaire provoquent la libération dans la circulation sanguine d'une quantité considérable de lipopolysaccharide, qui se lie aux protéines circulantes et déclenche, à terme, la production et la sécrétion de cytokines inflammatoires (examiné dans Fenton et Golenbock, 1998; Kawai et Akira, 2006, McGettrick et O'Neil, 2004; Peri et al., Triantafoilou et Triantafoilou, 2002). Les cytokines libérées peuvent entraîner une sepsie, une réaction

inflammatoire généralisée à l'infection. Les cytokines et autres médiateurs libérés pendant une infection grave agissent ensemble et ont des effets importants sur les principaux organes (reins, foie et poumons), sur le cœur et sur le système vasculaire (Akira et al., 2006). La sepsie provoque un choc septique lorsqu'elle s'accompagne d'une hypotension et du dysfonctionnement de multiples organes, et son taux de mortalité varie entre 20 et 80 % et peut atteindre jusqu'à 90 % (Bone, Parrillo et al., 1993). 1993).

Les animaux sont également sensibles à l'effet du lipopolysaccharide microbien. Des essais ont été menés sur des poulets, des moutons, des cochons, des lapins et des rongeurs. Ce lipopolysaccharide provoque généralement une réaction inflammatoire et la libération d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  (Kabaroff et al., 2006; Morimoto et al., 1988; Musa et al., 2009; Webel et al., 1997). Le lipopolysaccharide est l'un des principaux facteurs contribuant à la mammite bovine aiguë causée par des bactéries Gram négatif (Carroll et al., 1969; Mattila et Frost, 1989).

L'annexe 5 présente la liste des gènes qui jouent un rôle connu dans la pathogénèse d'*E. aerogenes* et dont la présence a été confirmée dans le génome de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*. Des essais *in vitro* et *in vivo* réalisés par Santé Canada sur la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ont révélé que cette souche était capable de pousser en présence de cellules du côlon humain (HT29) et qu'il existait des preuves d'effets cytotoxiques après six heures d'exposition. Aucune activité hémolytique n'a été observée sur une gélose de sang de mouton.

### 1.1.3 Effets

#### 1.1.3.1 Environnement

##### Vertébrés

*E. aerogenes* est naturellement présent dans la flore intestinale de nombreux vertébrés et agit comme un agent pathogène opportuniste lorsque la résistance de l'hôte est faible (Dugalic-Vrndic et al., 2010). Étant donné qu'*E. aerogenes* est normalement présent chez la plupart des vertébrés en bonne santé, il peut être difficile de déterminer dans quels cas ce microorganisme est responsable d'une infection. L'annexe 6 ne comprend que les cas pour lesquels il a été confirmé qu'*E. aerogenes* était la cause de l'infection.

Des infections à *E. aerogenes* ont été signalées chez les vertébrés suivants : embryons de poulet, vaches, tatous et fourmiliers géants et de plus petite taille (annexe 6). Sauf chez les embryons de poulet, les infections observées chez des vertébrés se sont produites sans intervention permettant de franchir les obstacles normaux à l'infection. Une souche particulière d'*E. aerogenes* a été injectée dans les embryons de poulet afin de tester la pathogénicité de cette souche.

Les bactéries coliformes peuvent causer une mammite aiguë dans la glande mammaire bovine. Les espèces du genre *Enterobacter* font partie des agents pathogènes les plus souvent en cause dans la mammite aiguë (Eberhart, 1984). Il a été déterminé qu'*E. aerogenes* était à l'origine d'une mammite aiguë chez des vaches infectées à des fins expérimentales (Carroll et al., 1969; Jain et al., 1971). Les vaches en bonne santé ont guéri sans traitement dans les deux semaines suivant l'infection, tandis que les vaches neutropéniques n'ont pas guéri et que l'infection a entraîné la nécrose de la glande mammaire, ce qui démontre que l'état immunitaire des vaches atteintes de mammite aiguë est un facteur important dans l'issue de l'infection (Wenz et al., 2001). Il a également été signalé qu'*E. aerogenes* causait une métrite chez les chiennes. Les chiennes infectées ont été traitées efficacement par une combinaison de ciprofloxacine, de gentamicine et/ou de chloramphénicol. Des infections à entérobactéries causées par *E. aerogenes* ont été

observées chez des tatous et des fourmiliers en captivité, qui ont été traités avec succès par du chloramphénicol, de l'ampicilline ou une combinaison de triméthoprime et de sulfaméthoxazole.

*E. aerogenes* a été isolée chez des chèvres, des bisons, des tilapias (*Heterobranchus bidorsalis* et *Clarias lazera*), des wallabies de l'île Eugène (*Macropus eugenii*), des chevaux, des moutons et des poissons scombroïdes (Goda et al., 1986; Hoda et al., 1993; Okaeme, 1989; Old et al., 1998; Platt et al., 1976; Venugopal et al., 1980; Verma et al., 1982; Wakwoya, 2006). Il n'a pas été confirmé qu'*E. aerogenes* était l'agent étiologique responsable des infections chez ces animaux. En effet, d'autres microorganismes pathogènes isolés en même temps qu'*E. aerogenes* empêchaient de déterminer correctement la cause de l'infection. Ces rapports de cas ont donc été exclus de l'annexe 6. En outre, des souris communes (*Mus musculus*) albinos ont été nourries avec des grains de blé inoculés avec une souche d'*E. aerogenes* isolée d'une mineuse des agrumes (*Phyllocnistis citrella*) malade. Il a été démontré qu'*E. aerogenes* n'est pas pathogène pour la souris (Meca et al., 2009).

Comme cela a été montré dans le tableau 14, la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est sensible à divers antibiotiques, notamment les céphalosporines de troisième et quatrième génération, les carbapénèmes, les quinolones et les tétracyclines. Ainsi, si la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est en cause dans une infection chez des espèces de vertébrés, il existe des traitements efficaces.

#### Invertébrés

Il a également été signalé qu'*E. aerogenes* était à l'origine d'infections chez les invertébrés suivants : larves de *Boarmia selenaria*, mineuse des agrumes (*Phyllocnistis citrella*), lombrics (*Hoplochaetella suctoria*), larves de *Trilobium castaneum* et crevettes d'eau douce (annexe 6). Il a été déterminé qu'*E. aerogenes* était pathogène pour les larves de *P. citrella*, mais pas pour ses prédateurs, *Hippodamia convergens* ou *Chrisoperla externa* (Meca et al., 2009). Les stades larvaires de divers invertébrés semblaient être les plus sensibles à l'infection à *E. aerogenes* induite à des fins expérimentales, car les effets chez les adultes étaient réduits ou absents. Les infections à *E. aerogenes* chez les espèces *Boarmia selenaria*, *Hoplochaetella suctoria*, *Trilobium castaneum* et chez les crevettes d'eau douce se sont traduites par les symptômes courants d'immobilité ou de mobilité limitée et ont souvent entraîné la mort. Chez les chenilles du sphinx du tabac et du sphinx de la tomate, on a aussi détecté la présence d'*E. aerogenes* dans l'intestin des spécimens en bonne santé, mais à des concentrations plus élevées chez les chenilles malades. Comme les chenilles malades (Butcher et al., 1967) étaient porteuses d'*E. aerogenes* ainsi que de multiples autres espèces pathogènes, il est difficile de déterminer si *E. aerogenes* était la seule cause de l'infection et ces cas ont donc été exclus de l'annexe 6.

Environnement Canada<sup>9</sup> a effectué des recherches sur la pathogénicité et la toxicité de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* sur un arthropode terricole, *Folsomia candida*. Après 28 jours d'exposition à un sol de limon argileux inoculé avec 109 unités formant des colonies de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* par gramme de sol sec aux jours 0 et

---

<sup>9</sup> Les essais ont été réalisés au Laboratoire de biotechnologie des sols de la Section de l'évaluation biologique et normalisation conformément au Guide des essais de pathogénicité et de toxicité de nouvelles substances microbiennes pour les organismes aquatiques et terrestres (SPE 1/RM/44, mars 2004).

14, une diminution significative de la production de juvéniles a été observée dans deux expériences indépendantes, par rapport aux témoins négatifs. Étant donné que l'écart d'effet entre les cellules vivantes (73 % et 25 %) et les cellules tuées (61 % et 41 %) n'était pas statistiquement significatif, la diminution de la production de juvéniles peut être attribuable à un composant des cellules bactériennes, qui reste actif dans les cellules tuées. D'autres essais seraient nécessaires pour déterminer le mécanisme et la persistance de cet effet indésirable. Un essai a mis en évidence une diminution significative de la survie des adultes exposés à des cellules vivantes (34 %) et à des cellules tuées (28 %); toutefois, cet effet n'a pas été observé lors de la répétition de l'essai (Environnement Canada, 2010).

*E. aerogenes* a été isolée dans des homards d'Amérique juvéniles (*Homarus americanus*), des perceurs des racines (*Prionus laticollis*), des larves de dendroctone méridional du pin (*Dendroctonus frontalis*), des abeilles domestiques (*Apis mellifera*), des chrysomèles rayées du concombre (*Diabrotica balteata*), des anthonomes du cotonnier (*Anthonomus grandis*), des chrysopes vertes (*Chrysoperla rufilabris*), des noctuelles des moissons (*Agrotis segetum*) et des larves de *Myrmeleon bore* (Benham Jr. et al., 1971; Bowser et al., 1981; Gilliam et al., 1974; Moore, 1972a; Moore, 1972b; Schalk et al., 1987; Thompson et al., 1978; Woolfolk et Inglis, 2004; Yoshida et al., 2001). Il a été constaté qu'*E. aerogenes* n'était pas pathogène pour ces espèces particulières d'invertébrés malgré sa prévalence dans leur tube digestif ainsi que dans d'autres parties de leur organisme.

## Végétaux

Il n'a pas été signalé qu'*E. aerogenes* était pathogène pour les végétaux. La bactérie a été isolée dans les systèmes radiculaires de pommier et a des effets inhibiteurs sur des champignons phytopathogènes tels que : *Pythium ultimum*, *Venturia inaequalis*, *Alternaria alternate*, *Monilinia fructicola*, *Sclerotium cepivorum*, *Botrytis cinerea*, *Botrytis allii*, *Pennicillium expansum*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Rhizoctonia solani*, *Collotrichum lindemuthianum* et *Phytophthora cactorum* (Marchi et Utkhede, 1994; Utkhede et Sholberg, 1986).

Les essais visant à évaluer la capacité de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* à causer une cytotoxicité et des effets nocifs sur le trèfle rouge ont été réalisés à Environnement Canada<sup>10</sup>. Aucun effet significatif sur la longueur ou le poids sec des racines et des pousses n'a été observé (Environnement Canada, 2010).

### 1.1.3.2 Santé humaine

*E. aerogenes* est une bactérie commensale du tube digestif humain qui est devenue un agent pathogène nosocomial important (Chow et al., 1991; Chevalier et al., 1999; Cosgrove et al., 2002). Les espèces *Enterobacter* représentent 6 % de tous les agents pathogènes isolés qui causent des infections en milieu hospitalier (NNIS, 1996) et se classent parmi les quatre premiers agents pathogènes responsables d'infections de plaies opératoires. Chez les patients en soins intensifs, c'est également l'un des quatre principaux agents pathogènes responsables des infections du sang et des voies urinaires (Jarvis et Martone, 1992). Plus récemment, le rapport du National Nosocomial Infections Surveillance System

---

<sup>10</sup> Les essais ont été réalisés au Laboratoire de biotechnologie des sols de la Section de l'évaluation et de la normalisation biologiques conformément au Guide des essais de pathogénécité et de toxicité de nouvelles substances microbiennes pour les organismes aquatiques et terrestres (SPE 1/RM/44, mars 2004).

(NNIS) des États-Unis a indiqué que les espèces du genre *Enterobacter* résistantes aux céphalosporines représentaient 27,7 % de toutes les bactéries résistantes isolées chez des patients en soins intensifs aux États-Unis (Cardo et al., 2004).

*E. aerogenes* est presque exclusivement un agent pathogène qui infecte généralement les personnes immunocompromises, les nouveau-nés, les personnes âgées, les personnes ayant reçu un traitement antibiotique ou les patients en soins intensifs (Bilevicius et al., 2001; Boban et al., 2011; Chow et al., 1991; Cosgrove et al., 2002; Davin-Regli et al., 1996ab; Edwards et al., 1978; Deal et al., 2007; Loiwal et al., 1999; Nauciel et al., 1985; Narayan et al., 2009; Piagnerelli et al., 2002; Rusthoven et al., 1979; Song et al., 2010). Une bactériémie, souvent associée à l'utilisation de cathéters ou d'autres instruments médicaux, a été signalée dans de nombreux cas et pourrait provoquer une septicémie, voire un choc septique (Bilevicius et al., 2001; Blot et al., 2003; Burnichon et al., 2004; Chang et al., 2009; Chen et al., 2008a; Chow et al., 1991; Deal et al., 2007; Désinor et al., 2004; Edwards et al., 1978; Fok et al., 1998; Galani et al., 2007; Goshi et al., 2002; Kang et al., 2004; Jalaluddin et al., 1998; Kapoor et al., 2005; Loiwal et al., 1999; Narayan et al., 2009; Nauciel et al., 1985; Rusthoven et al., 1979; Sundaram et al., 2009; Song et al., 2010). Des décès ont été signalés dans plusieurs de ces cas (Blot et al., 2003; Chen et al., 2008a; Chow et al., 1991; Cosgrove et al., 2002; Deal et al., 2007; Song et al., 2010). Une septicémie causée par *E. aerogenes* a été signalée chez deux travailleurs de la santé immunocompétents sans maladie sous-jacente connue (Jha et al., 2016). L'antibiothérapie administrée comprenait le métronidazole, la ceftriaxone et la céf épime; les deux personnes se sont rétablies.

Les espèces du genre *Enterobacter* sont la troisième cause d'infections nosocomiales des voies respiratoires (Jarvis et Martone, 1992). Les infections des voies respiratoires à *E. aerogenes* se présentent généralement comme une pneumonie et peuvent être associées à l'utilisation d'un ventilateur (Jalaluddin et al., 1998; Sanders et al., 1996; Piagnerelli et al., 2002). Diverses autres infections et affections des voies respiratoires étaient associées à *E. aerogenes* ont également été signalées (Bornet et al., 2000; Burnichon et al., 2004; Davin-Regli et al., 1996ab; Jalaluddin et al., 1998; Mardrus et al., 1998; Meyers et al., 1988). Une pneumonie à *Enterobacter* acquise dans la communauté a également été décrite (Mégarbane et al., 2004).

*E. aerogenes* a également été impliquée dans des infections urinaires, généralement associées à des maladies ou à des états pathologiques sous-jacents ainsi qu'à l'utilisation de cathéters ou d'instruments connexes (Bornet et al., 2000; Burnichon et al., 2004; Cunha et al., 2007; Davin-Regli et al., 1996ab; Goshi et al., 2002; Jalaluddin et al., 1998; Kaltenback et al., 2002; Piagnerelli et al., 2000; Piagnerelli et al., 2002; Sanders et al., 1996).

*E. aerogenes* a été associée à des cas de méningite (Désinor et al., 2004; Huang et al., 2001; Khan, 2004; Mellencamp et al., 1990; Poetker et al., 2003), en particulier chez des patients ayant des antécédents récents de neurochirurgie, et, dans certains cas, l'infection a été attribuée à des instruments médicaux (de Champs et al., 1991 b; Foster et al., 2005; Hamid et al., 2007). Des infections d'origine communautaire provoquant une méningite ont été signalées dans la documentation (Chang et al., 2000; Huang et al., 2001; Parodi et al., 2003). Plusieurs décès ont été attribués à la méningite (Mellencamp et al., 1990; Parodi et al., 2003; Foster et al., 2005).

*E. aerogenes* a été associée à diverses infections des tissus mous ou infections localisées (Bowles et Perkins, 1999; Edouard et al., 2010; Rodrigues et al., 2012; Sanders et al., 1996; Valero et al., 1985; Walder et al., 1996). Dans la plupart des cas, l'infection à *E. aerogenes* est acquise après un long séjour à l'hôpital, et on considère souvent qu'elle est médiée par l'utilisation de solutions intraveineuses ou d'autres instruments contaminés, et qu'elle touche généralement les champs opératoires.

*E. aerogenes* a également été impliquée dans une série de manifestations de maladies plus rares, notamment l'endocardite sur valve prothétique (Bouraoui et al., 2005), la médiastinite descendante (Cai et al., 2006), la parodontopathie (Gonçalves et al., 2007), l'infection oculaire (Khater et al., 1997), la cellulite (Michowitz et al., 1985), l'infection de la vésicule biliaire (Manolis, 2008) et l'aortite (Rondina et al., 2006). Des infections localisées dans les os dues à *E. aerogenes* ont aussi été signalées, notamment des infections ostéo-articulaires (Syrogiannopoulos et al., 1986; Lozniewski et al., 1997), la spondylodiscite (Strady et al., 2000) et l'ostéomyélite (Gentry et Rodriges, 1990; Lin et al., 2010; Sanders et al., 1996.). *E. aerogenes* a également été en cause dans un cas de fasciite nécrosante chez une patiente ayant subi une augmentation mammaire par greffe de tissu graisseux (Pek et al., 2015). D'autres organismes, notamment *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* et *Bacteroides fragilis*, étaient impliqués.

*E. aerogenes* a été identifiée comme l'agent responsable de nombreuses éclosions en milieu hospitalier, généralement dues à la contamination d'instruments médicaux ou de solutions intraveineuses. *E. aerogenes* a été isolée de diverses sources en milieu hospitalier et est connue pour être bien adaptée à ce type d'environnement. *E. aerogenes* a été isolée à la surface de meubles et de sols, dans des solutions intraveineuses, dans des dérivations et dans des tuyaux en caoutchouc (Arpin et al., 1996; Edwards et al., 1978; Hamid et al., 2007; Loiwal et al., 1999). Dans d'autres cas, le personnel soignant était responsable de la transmission de la souche ayant causé l'infection (Piagnelli et al., 2000). Les formes les plus prévalentes d'infection à *E. aerogenes* dans les scénarios d'éclosion sont la bactériémie, la septicémie et les infections urinaires et des voies respiratoires. Ces infections sont principalement observées chez les personnes immunocompromises, les personnes âgées ou les nouveau-nés (annexe 2). Dans la plupart des cas, les éclosions se produisent du fait de la propagation clonale d'une souche d'*E. aerogenes* porteuse d'un plasmide particulier contenant des gènes de résistance aux antibiotiques. Une éclosion d'une souche d'*E. aerogenes* porteuse d'un tel plasmide a provoqué la dissémination de la résistance aux antibiotiques à d'autres entérobactériacées (Neuwirth et al., 1996).

La bactérie *E. aerogenes* étant naturellement résistante à l'amoxicilline et à de nombreuses céphalosporines, le traitement privilégié est généralement la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine ou la ciprofloxacine. Comme mentionné antérieurement, le traitement des infections à *E. aerogenes* est entravé par la résistance aux antibiotiques. Les essais de sensibilité aux antibiotiques réalisés sur des isolats cliniques mettent en évidence une forte variabilité entre les isolats en fonction de la mutation ou de l'activation de gènes chromosomiques et de gènes de résistance acquis par transmission horizontale. *E. aerogenes* est très efficace pour contourner les effets nocifs des antibiotiques administrés pendant la pharmacothérapie, et une infection grave peut se développer chez les personnes immunodéprimées dont le système immunitaire ne peut pas éliminer l'agent responsable de l'infection. La mortalité liée aux infections à *E. aerogenes* est fortement associée à un traitement antibiotique inadéquat (Blot et al., 2003). Lorsque l'infection est due à une souche d'*E. aerogenes* produisant des β-lactamases à spectre étendu, l'imipénème, le méropénème, le doripénème ou le céfèpime est recommandé (Goethaert et al., 2006), mais l'utilisation accrue de ces antibiotiques pour combattre les infections à *E. aerogenes* a entraîné l'acquisition d'une résistance (Barnaud et al., 2004; Chollet et al., 2003; Rubio-Perez et al., 2012). Comme indiqué dans le tableau 1-3, la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est sensible à certaines céphalosporines de troisième et quatrième génération, aux carbapénèmes, aux quinolones et aux tétracyclines. Ainsi, si la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est en cause dans une infection, il existe des traitements efficaces.

Dans des essais *in vivo* réalisés par Santé Canada, les souris BALB/c exposées à 106 unités formant des colonies (UFC) de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* par instillation endotrachéale n'ont manifesté aucune modification du comportement et de

l'apparence physique. Toutes les bactéries ont été éliminées des poumons 24 heures après l'exposition. Aucune augmentation importante des granulocytes dans les poumons, des cytokines dans les poumons ou le sang ou de la protéine amyloïde A dans le sérum n'a été observée pendant la période de prélèvement d'échantillons d'une semaine, à l'exception d'une augmentation transitoire de la concentration d'IL1- $\beta$  et de TNF- $\alpha$  observée dans les poumons après deux heures d'exposition. La sécrétion de cytokines est très probablement une réaction à la présence de lipopolysaccharide sur la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes.

## 1.2 Gravité du danger

### 1.2.1 Environnement

Le potentiel de danger pour l'environnement associé à la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes est moyen, parce que le microorganisme est considéré comme un agent pathogène opportuniste, mais, dans les conditions normales, il est peu probable qu'il représente un danger grave pour les animaux d'élevage en bonne santé ou les autres organismes dans l'environnement. Dans certaines conditions, cette bactérie peut infecter certains animaux et entraîner une série de symptômes qui peuvent affaiblir l'hôte, voire le tuer. En général, l'infection cause certains effets nocifs, mais réversibles à moyen terme, et des traitements ou des mesures d'atténuation efficaces existent. E. aerogenes peut provoquer une mammite chez les vaches, mais les animaux touchés guérissent rapidement s'ils sont traités par des antibiotiques vétérinaires. Certains invertébrés sont sensibles à E. aerogenes, notamment à la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes. Malgré sa prévalence et son association avec divers habitats et espèces dans l'environnement, il n'existe dans la documentation scientifique aucune preuve donnant à penser qu'E. aerogenes a des effets nocifs, dans l'environnement, sur les populations de végétaux, de vertébrés ou d'invertébrés.

### 1.2.2 Santé humaine

Le potentiel de danger pour l'humain de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes est moyen, parce que les cas de maladie grave ou de décès sont limités aux sous-populations vulnérables (dont le système immunitaire est déprimé) ou sont rares et localisés, et disparaissent rapidement d'eux-mêmes chez les humains en bonne santé. Dans la grande majorité des cas, les infections associées à E. aerogenes se produisent en milieu hospitalier et touchent généralement les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients en soins intensifs. Il est habituellement possible de les traiter, mais elles sont souvent associées à l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques. Quelques décès attribuables à des infections à E. aerogenes ont été signalés chez des humains ayant un état grave sous-jacent. Le potentiel de transmission de l'infection à d'autres humains est limité. Si la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes est en cause dans une infection, il existe actuellement des traitements efficaces, puisque cette souche est sensible à plusieurs antibiotiques utiles sur le plan clinique; toutefois, la capacité connue de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes à acquérir une résistance aux antibiotiques vient éléver la gravité du danger. Les effets de l'infection humaine chez les animaux de laboratoire signalés ne sont pas mortels ni limités aux voies d'exposition invasives (c.-à-d. instillation endotrachéale) ou sont bénins et disparaissent rapidement d'eux-mêmes.

Les dangers liés à l'utilisation de ce microorganisme en milieu de travail doivent être classés conformément au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)<sup>11</sup>.

## 2. Évaluation de l'exposition

### 2.1 Sources d'exposition

Cette évaluation porte sur l'exposition à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* résultant de son ajout dans des produits commerciaux ou de consommation et de son utilisation dans des procédés industriels au Canada.

La souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* a été inscrite sur la LIS en raison de son utilisation dans des produits commerciaux et de consommation pour la biodégradation, la biofiltration, ainsi que le traitement de l'eau et des eaux usées et l'aquaculture. Elle présente des propriétés qui la rendent intéressante du point de vue commercial dans diverses industries.

Le gouvernement a mené une enquête obligatoire pour la collecte de renseignements en application de l'article 71 de la LCPE, enquête qui a été publiée dans la Partie I de la Gazette du Canada le 3 octobre 2009 (avis aux termes de l'article 71). L'avis aux termes de l'article 71 s'appliquait à toute personne qui, au cours de l'année civile 2008, avait fabriqué ou importé la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*, seul, dans un mélange ou dans un produit. Il a été déclaré que la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* était utilisée en très petites quantités aux fins d'activités de recherche et développement et d'enseignement, mais pas pour des utilisations industrielles, commerciales ou de consommation.

Une recherche dans le domaine public (Internet, bases de données de brevets et documentation de recherche et développement) semble indiquer de multiples utilisations potentielles de ce microorganisme dans les milieux industriels, commerciaux et de consommation (tableau 21).

**Tableau 2-1. Utilisations potentielles de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes***

Type	Description de l'utilisation	Références
Biorestauration (métaux lourds)	- Zones contaminées au chrome hexavalent - Zones contaminées au cadmium - Pesticides organophosphorés (p. ex., paraoxon et Deméton) - Zones contaminées au cuivre et au cadmium - Zones contaminées au mercure	- Pinon-Castillo et al. 2010 - Scott, and Karanjkar, 1992 - Hadler et al. 2009 - Huang et al. 2005 - Mehta et Vaidya, 2010
Biodégradation (composés organiques)	- Mono- et poly-estolides - Phtalate de diméthyle et autres esters possibles de l'acide phtalique	- Erhan et Kleiman, 1997 - Perez et al. 1977 - Buranasilp et Charoenpanich, 2011

<sup>11</sup> La conformité à l'un ou à plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est déterminée en fonction d'une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine liés à l'exposition dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air et l'eau, et l'utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie en vertu de la LCPE ne présente pas un intérêt pour une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, en fonction des critères précisés dans le Règlement sur les matières dangereuses, qui fait partie du cadre réglementaire du SIMDUT pour les produits destinés à être utilisés au travail.

Type	Description de l'utilisation	Références
	- Zones contaminées à l'acrylamide	
Production de biocarburant	- Hydrogène - Éthanol - Butane -2,3 -diol	- Han et al. 2012 - Lee et al. 2012 - Kautola et al. 1984
Biocatalyse	- Production de N6-hydroxyllysine - Production d'acide 6 -aminocaproïque	- Parniak et al. 1979 - US 8088607
Production d'enzymes	- Endonucléase de restriction Ear I - Glycérophosphodiestérase (GdpQ), une métallo-hydrolase binucléaire - L-Asparaginase, qui présente une activité antitumorale	- Polisson et Morgan, 1988 - Hadler, et al. 2009 - Geckil et Gencer, 2004
Traitement des eaux usées	Produit un biofloculant de type polysaccharide acide appelé WF-1	Lu et al. 2005
Diagnostics	Essais sur l'efficacité des agents de conservation des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques	Brevet du Royaume-Uni GB2429283
Biopesticide	E. aerogenes est pathogène pour P. citrella	Meca et al. 2009

## 2.2 Caractérisation de l'exposition

La caractérisation de l'exposition repose sur les activités déclarées dans l'avis (recherche et développement, et enseignement). Des mesures visant à réduire l'exposition humaine et de l'environnement aux agents pathogènes du groupe de risque 2 par leur utilisation dans les laboratoires de recherche et d'enseignement sont en place conformément à la Norme canadienne sur la biosécurité, 2<sup>e</sup> édition (NCB, 2015). Ces mesures comprennent des exigences sur la conception particulière des laboratoires et les pratiques opérationnelles, ainsi que des exigences physiques. Par exemple, tout le matériel doit être confiné et décontaminé avant d'être jeté ou réutilisé, de façon à éviter le rejet d'un agent infectieux, et l'équipement d'intervention d'urgence et de décontamination doit être disponible rapidement et entretenu de manière à pouvoir être utilisé immédiatement et efficacement. Étant donné que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes est un agent anthropopathogène et zoopathogène du groupe de risque 2, des mesures visant à réduire l'exposition humaine et de l'environnement liée à son utilisation dans les laboratoires de recherche et d'enseignement sont en place conformément aux NCB de 2015 de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA).

### 2.2.1 Environnement

Étant donné l'absence d'activité commerciale ou de consommation au Canada selon les résultats de l'avis aux termes de l'article 71, l'exposition globale de l'environnement à la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes est faible. Néanmoins, étant donné l'éventail des applications connues et potentielles de l'espèce E. aerogenes, énumérées à la section 2.1, il pourrait y avoir une augmentation de l'exposition de l'environnement aux produits contenant la souche ATCC 13048 d'E.aerogenes, et les scénarios d'exposition découlant de l'application de ces produits ont été examinés.

Si les utilisations potentielles énumérées à la section 2.1 se concrétisent au Canada, les voies les plus probables d'introduction de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes dans l'environnement seraient dans les écosystèmes terrestres du fait de son utilisation pour la biorestauration et la biodégradation. En outre, la souche pourrait pénétrer dans les écosystèmes aquatiques par suite du traitement des eaux usées ou du ruissellement en cas d'application de produits sur le sol ou les végétaux, ou par les eaux résiduaires d'établissements commerciaux ou industriels. Une partie des souches ATCC 13048 d'E. aerogenes rejetées dans l'environnement devrait rester viable et pourrait établir des communautés là où la matière organique s'accumule. En outre, des rejets importants ou répétés de la souche dans l'environnement pourraient élever temporairement les concentrations d'E. aerogenes dans l'environnement, mais il est peu probable qu'un nombre

élevé de cellules soit conservé dans l'eau ou dans le sol. *E. aerogenes* ne forme pas de spores, et la concurrence et la microbiostase sont susceptibles d'empêcher la persistance de cette espèce au-delà des concentrations de fond (Chan et al., 1979).

En cas de reprise des activités commerciales ou industrielles, les estimations de l'exposition de l'environnement tirées des réponses à l'avis de 2009 relatif à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* pourraient évoluer en fonction des scénarios d'exposition décrits ci-dessus.

## 2.2.2 Exposition humaine

Étant donné l'absence d'activité commerciale ou de consommation au Canada selon les résultats de l'avis aux termes de l'article 71, l'exposition humaine globale à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* est faible. Néanmoins, étant donné l'éventail des applications connues et potentielles de l'espèce *E. aerogenes*, énumérées à la section 2.1, il pourrait y avoir une augmentation de l'exposition humaine aux produits contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*, et les scénarios d'exposition découlant de l'application de ces produits ont été examinés.

Si les utilisations potentielles énumérées à la section 2.1 se concrétisent au Canada, les Canadiens seraient très probablement exposés fortuitement à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* pendant l'application commerciale ou industrielle de produits contenant cette souche ou pendant le rejet des déchets. Le degré d'exposition fortuite dépendrait du mode d'application, du volume appliqué et de la proximité des non-utilisateurs au lieu de l'application, mais il devrait en général être faible.

L'exposition humaine (p. ex., dans le cadre d'activités récréatives) à des plans d'eau traités par des produits contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ou dans lesquels des eaux usées ou des eaux de ruissellement contenant cette souche se sont déversées, pourrait également causer un contact avec la peau et les yeux, ainsi que l'ingestion du microorganisme par inadvertance. Toutefois, la dilution des produits contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* devrait réduire considérablement l'exposition par rapport à la manipulation directe des produits contenant cette souche.

Les eaux traitées avec des produits contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* ou les eaux de ruissellement contenant cette souche pourraient parvenir à l'entrée des conduites d'amenée d'eau potable. Les procédés de traitement de l'eau potable, tels que l'ozonisation, devraient éliminer efficacement ces microorganismes et, par conséquent, limiter l'ingestion de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans l'eau potable (Dosti et al., Sharma et Anand, 2002a).

Aucun produit de consommation contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* n'a été recensé dans le domaine public. Cependant, si une nouvelle application de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* était mise au point pour des produits de consommation ou d'entretien, l'exposition humaine directe pourrait être plus élevée, et il est à prévoir que la manipulation et l'application de tels produits entraîneraient le contact du microorganisme avec la peau et les yeux, l'inhalation de gouttelettes pulvérisées ou de poussières contenant la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes*, ou l'ingestion par inadvertance de ces produits. On s'attend également à ce que l'exposition des non-utilisateurs augmente.

En cas de reprise des activités commerciales et industrielles, le degré d'exposition humaine à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* devrait varier en fonction des scénarios d'exposition décrits ci-dessus.

### **3. Caractérisation des risques**

Dans la présente évaluation, le risque est caractérisé selon un paradigme dans lequel le danger et l'exposition à ce danger sont tous deux requis pour qu'il y ait un risque. La conclusion de l'évaluation des risques repose sur le danger et sur ce qu'on sait de l'exposition découlant des utilisations actuelles.

Le danger associé à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* serait moyen pour l'environnement et la santé humaine. L'exposition humaine et de l'environnement à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* n'étant pas attendue (exposition faible), le risque associé aux utilisations actuelles est faible pour l'environnement et la santé humaine.

La détermination des risques découlant des utilisations actuelles est suivie de l'examen du danger estimé et associé à des expositions dans un avenir prévisible (dues à de nouvelles utilisations).

#### **Risques pour l'environnement découlant de futures utilisations prévisibles :**

*E. aerogenes* est une cause connue de la mammite bovine aiguë. Bien que la majorité des cas soient autolimitatifs et guérissent sans traitement, certains sont assez graves pour entraîner la mort de l'animal. Des recherches sur la mammite ont établi un lien entre une incidence élevée d'infection et une forte concentration de l'agent pathogène dans l'environnement immédiat. Les vaches pourraient être exposées à des concentrations élevées de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dues à son application aux fins de biorestauration ou de biodégradation dans des sites contaminés adjacents aux exploitations agricoles ou aux pâturages. Cela ne devrait se produire que rarement, donc le risque global à prévoir pour les vaches du fait de cette utilisation devrait être faible. Les vaches pourraient également être exposées à des concentrations élevées de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* en raison de son utilisation dans le traitement de l'eau ou des eaux usées, si des produits contenant le microorganisme sont appliqués aux mares artificielles destinées au bétail ou aux réservoirs d'irrigation, ou si des eaux usées ou des biosolides traités sont appliqués sur les terres agricoles. On prévoit néanmoins que le risque global associé à ces utilisations pour le cheptel laitier canadien sera faible. L'exposition par ingestion de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans l'eau potable n'est pas une voie d'infection préoccupante pour la mammite. Le contact direct des vaches avec un sol traité ou contaminé par la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* pourrait provoquer une mammite. Toutefois, le risque associé à cette exposition reste faible, parce que le bétail vit déjà dans un milieu agricole contenant des concentrations élevées d'entérobactériacées, et que la majorité des cas de mammites guérissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités par des médicaments antibiotiques efficaces contre la souche inscrite sur la LIS.

Il a été observé qu'*E. aerogenes* était nocif pour certains invertébrés, notamment les larves de certains insectes, ce qui est le fondement de son utilisation potentielle comme agent de lutte biologique. L'exposition par inadvertance d'invertébrés terrestres à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* pourrait survenir du fait de son application sur des sites contaminés pour la biorestauration ou la biodégradation de métaux lourds toxiques ou de composés organiques. Le risque global pour les invertébrés terrestres sensibles à cette souche devrait être faible, étant donné que la vie de ces organismes sur ces sites est déjà mise en péril par la présence de polluants toxiques et que ces sites représentent une très petite proportion des terres émergées au Canada. Les invertébrés terrestres ou aquatiques peuvent également être exposés à la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* du fait de son utilisation dans le traitement de l'eau et des eaux usées ou par ruissellement découlant de son application sur le sol ou les végétaux, ou des eaux résiduaires de sites commerciaux ou industriels. Cependant, le facteur de dilution des produits contenant la souche ATCC 13048

d'E. aerogenes devrait être important, et les concentrations ne devraient pas atteindre le seuil requis pour constater l'apparition d'effets nocifs.

Compte tenu des considérations susmentionnées, il est peu probable que l'utilisation de la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes pour la biorestauration ou la biodégradation ou pour le traitement de l'eau et des eaux usées ait des répercussions à long terme sur les populations d'invertébrés et sur leurs tendances démographiques dans une écozone ou un écosystème entier. D'après les considérations présentées plus haut, on s'attend à ce que le risque pour l'environnement associé aux futures utilisations prévisibles de la substance soit faible.

#### **Risques pour la santé humaine découlant de futures utilisations prévisibles :**

Chez les humains, E. aerogenes est principalement signalée comme un agent pathogène nosocomial qui peut causer un large spectre d'infections, notamment des infections de plaies, une méningite, des infections des voies respiratoires et des voies urinaires, une bactériémie, une septicémie et un choc septique. Le risque d'infection à E. aerogenes est associé à la prise d'antibiotiques, à la présence d'instruments médicaux à demeure, aux séjours prolongés à l'hôpital et à une immunodéficience chez la personne. E. aerogenes a été isolée à partir de diverses sources en milieu hospitalier, et l'on sait qu'elle s'adapte bien à ce type d'environnement. E. aerogenes est également connue pour sa capacité à développer une résistance aux antibiotiques et, bien que la souche ATCC 13048 soit actuellement sensible à de nombreux antibiotiques, elle est capable de s'adapter rapidement à une pression sélective exercée par l'administration d'antibiotiques et d'acquérir des gènes de résistance provenant d'autres organismes. La souche ATCC 13048 d'E. aerogenes porte de nombreux gènes en cause dans la résistance et, par conséquent, a la capacité d'acquérir une résistance aux antibiotiques dans un contexte adéquat, ce qui pourrait représenter un risque important pour les personnes vulnérables. Même s'il est également possible que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes puisse acquérir des éléments transposables dans son environnement, la probabilité que cela se produise n'est pas plus élevée que pour les autres entérobactériacées naturellement présentes ou commensales. La souche inscrite sur la LIS ne contient pas de plasmides porteurs de facteurs de virulence ou de gènes de résistance aux antibiotiques, de sorte qu'elle ne peut être impliquée dans la transmission par conjugaison de facteurs de virulence à d'autres bactéries présentes dans l'environnement.

L'utilisation de produits contenant la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes dans les hôpitaux ou les centres de soins tertiaires pourrait poser des risques pour la santé des populations vulnérables, notamment celle des personnes âgées et des nouveau-nés.

## **4. Conclusion**

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Il est donc conclu que la souche ATCC 13048 d'E. aerogenes ne satisfait pas aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE

## 5. Références

- Adegbola, R.A., et D.C Old. (1985). Fimbrial and non-fimbrial haemagglutinins in *Enterobacter aerogenes*. *J. Med. Microbiol.* 19, 35-43.
- Adris, P., et K.T. Chung. (2006). Metabolic activation of bladder procarcinogens, 2-aminofluorene, 4-aminobiphenyl, and benzidine by *Pseudomonas aeruginosa* and other human endogenous bacteria. *Toxicology in Vitro* 20, 367-374.
- Akira, S., Uematsu, S., et O. Takeuchi. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124, 783-801.
- Allerberger, F., Koeuth, T., Lass-FLorl, C., Dierich, M.P., Putensen, C., Scmutzhard, E., Mohsenipour, I., Grundmann, H., Hartung, D., Bauernfeind, A., Eberlein, E., et J.R. Lupski. (1996). Epidemiology of infections due to multiresistant *Enterobacter aerogenes* in a university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15, 517-521.
- Aly, S.M., et A.A. El-Attar. (2001). Pathology of some pathogenic bacteria among cultured shrimp. *Assiut Vet. Med. J.* 45, 298-313.
- Andersen, K.S., et A. Winding. (2004). Non-target effects of bacterial biologicalcontrol agents on soil Protozoa. *Biol. Fertil. Soils* 40, 230-236.
- Arpin, C., Coze, C., Rogues, A.M., Gachie, J.P., Bebear, C., et C. Quentin. (1996). Epidemiological study of an outbreak due to multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* in a medical intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 34, 2163-2169.
- Bannerman, D.D., Paape, M.J., Hare, W.R., et E.J. Sohn (2003). Increased Levels of LPS-Binding Protein in Bovine Blood and Milk Following Bacterial Lipopolysaccharide Challenge. *J. Dairy Sci.* 86, 3128-3137.
- Barnaud, G., Benzerara, Y., Gravisse, J., Raskine, L., Sanson-Le Pors, M.J., Labia, R., et G. Arlet. (2004). Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended-spectrum resistance to cefepime in an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 1040-1042.
- Bascomb, S., Lapage, S.P., Willcox, W.R., et M.A. Curtis. (1971). Numerical classification of the tribe Klebsielleae. *J. Gen. Microbiol.* 66, 279-295.
- Bautista, E., Martino, P., Manacorda, A., Cossu, M.E., et N. Stanchi. (2007). Spontaneous *Proteus mirabilis* and *Enterobacter aerogenes* infection in chinchilla (*Chinchilla lanigera*). *Scientifur* 31, 27-30.
- Benham Jr., G.S. (1971). Microorganisms associated with immature prionus laticollis (Coleoptera: Cerambycidae). *J. Invert. Path.* 18, 89-93.
- Biendo, M., Canarelli, B., Thomas, D., Rousseau, F., Hamdad, F., Adjide, C., Laurans, G., et F. Eb. (2008). Successive emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacter aerogenes* isolates in a university hospital. *J. Clin. Microbiol.* 46, 1037-1044.
- Bilevicius, E., Gragosavac, D., Dragosavac, S., Araújo, S., Falcão, A. L.E., et R.G.G. Terzi (2001). Multiple Organ Failure in Septic Patients. *Braz. J Infect. Dis.* 5, 103-110.
- Blot, S.I., Vandewoude, K.H., et F.A. Colardyn. (2003). Evaluation of outcome in critically ill patients with nosocomial *Enterobacter* bacteremia: results of a matched cohort study. *Chest* 123, 1208-1213.
- Boban, N., Jeroncic, A., et V. Punda-Polic. (2011). Outbreak of nosocomial bacteraemias, caused by *Enterobacter gergoviae* and *Enterobacter aerogenes*, in the neonatal intensive care unit, case-control study. *Signa Vitae* 6, 27-32.
- Bone, R.C. (1993). Gram-negative sepsis: A dilemma of modern medicine. *Clin. Microbiol. Rev.* 6, 57-68.
- Bornet, C., Davin-Regli, A., Bosi, C., Pages, J.-M., et C. Bollet. (2000). Imipenem Resistance of *Enterobacter aerogenes* Mediated by Outer Membrane Permeability. *J Clin. Microbiol.* 38, 1048-1052.

- Bornet, C., Chollet, R., Malléa, M., Chevalier, J., Davin-Regli, A., Pagès, J.-M., et C. Bollet. (2003). Imipenem and expression of multidrug efflux pump in *Enterobacter aerogenes*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301, 985-990.
- Bouraoui, H., Trimeche, B., Kaabia, N., Zaaraoui, J., Mahdhaoui, A., Ernez-Hajri, S., Jeridi, G., et H. Ammar. (2005). Prosthetic valve endocarditis due to *Enterobacter aerogenes*. *La Revue De Médecine Interne* 26, 71-80.
- Bowles, A.P.J., et E. Perkins. (1999). Long-term Remission of Malignant Brain Tumors after Intracranial Infection: A Report of Four Cases. *Neurosurgery* 44, 636-642.
- Bowser, P.R., Rosemark, R., et C.R. Reiner. (1981). A preliminary report of Vibriosis in cultured american lobsters, *Homarus americanus*. *J. Invert. Path.* 37, 80-85.
- Boye, K., et D.S. Hansen. (2003). Sequencing of 16S rDNA of *Klebsiella*: taxonomic relations within the genus and to other Enterobacteriaceae. *Int. J. Med. Microbiol.* 292, 495-503.
- Brussow, H., Canchaya, C., et W.D. Hardt. (2004). Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68, 560-602.
- Bullen, J.J., Rogers, H.J., Spalding, P.B., et C.G. Ward. (2005). Iron and infection: the heart of the matter. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 43, 325-330.
- Buranasilp, K., et J. Charoenpanich. (2011). Biodegradation of acrylamide by *Enterobacter aerogenes* isolated from wastewater in Thailand. *J. Env. Sc.* 23, 396-403.
- Burmolle, M., Bahl, M.I., Jensen, L.B., Sorensen, S.J., et L.H. Hansen. (2008). Type 3 fimbriae, encoded by the conjugative plasmid pOLA52, enhance biofilm formation and transfer frequencies in Enterobacteriaceae strains. *Microp.* 154, 187-195.
- Burnichon, G., Le Floch, M.F., Virmaux, M., Baron, R., Tande, D., et B. Lejeune. (2004). [Outbreak of *Enterobacter aerogenes* in paediatric unit]. *Med. Mal. Infect.* 34, 166-170.
- Butcher, G.E. (1967). Pathogens of tobacco and tomato hornworms. *J Invert. Path.* 9, 82-89.
- Cai, X., Zhang, W., Zhang, Z., Yang, C., Zhou, L., et Z. Chen. (2006). Cervical infection with descending mediastinitis: a review of six cases. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 35, 1021-1025.
- Cardo, D., Horan, T., Andrus, M., Dembinski, M., Edwards, J., Peavy, G., Tolson, J., et D. Wagner. (2004). National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am. J. Infect. Control.* 32, 470-485.
- Carroll, E.J., Schalm, O.W., et J. Lasmanis. (1969). Experimental coliform (*Aerobacter aerogenes*) mastitis: bacteria and host factors in virulence and resistance. *Am. J. Vet. Res.* 30, 1795-1804.
- Chan, K., et C.S.W. Kueh. (1976). Distribution of heterotrophic bacteria related to some environmental factors in Tolo Harbour. *Int. J Ecol. Environ. Sci.* 1, 47-57.
- Chan, K., et S.Y. Li. (1977). Some factors affecting the survival of *Aerobacter aerogenes* in sea water. *Geobios* 4, 3-8.
- Chan, K., Wong, S.H., et C.Y. Mak. (1979). Effects of bottom sediments on the survival of *Enterobacter aerogenes* in seawater. *Mar. Poll. Bull.* 10, 205-210.
- Chang, W.N., Lu, C.H., Huang, C.R., et Y.C. Chuang. (2000). Mixed Infection in Adult Bacterial Meningitis. *Infection* 28, 8-12.
- Chang, E.P., Chiang, D.H., Lin, M.L., Chen, T.L., Wang, F.D., et C.Y. Liu. (2009). Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with *Enterobacter aerogenes* bacteremia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 42, 329-335.

Chen, Y.G., Zhang, Y., Yu, Y.S., Qu, T.T., Wei, Z.Q., Shen, P., et L.J. Li. (2008). In vivo development of carbapenem resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* producing multiple beta-lactamases. *Int. J. Antimicrob. Agents* 32, 302-307.

Chevalier, J., Mulfinger, C., Garnotel, E., Nicolas, P., Davin-Ragil, A., et J.-M. Pagès (2008). Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One* 3, e3203

Chevalier, J., Pages, J.M., et M. Mallea. (1999). In vivo modification of porin activity conferring antibiotic resistance to *Enterobacter aerogenes*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266, 248-251.

Chollet, R., Bollet, C., Chevalier, J., Mallea, M., Pages, J.M., et A. Davin-Regli. (2002). *mar Operon* involved in multidrug resistance of *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1093-1097.

Chollet, R., Bollet, C., Chevalier, J., Pagès, J.M., et A. Davin-Regli. (2003). Multidrug resistance mechanisms of *Enterobacter aerogenes*. *Med. Mal. Infect.* 33, 16-17.

Chollet, R., Chevalier, J., Bollet, C., Pages, J.M., et A. Davin-Regli. (2004). RamA is an alternate activator of the multidrug resistance cascade in *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 2518-2523.

Chow, J.W., Fine, M.J., Shlaes, D.M., Quinn, J.P., Hooper, D.C., Johnson, M.P., Ramphal, R., Wagener, M.M., Miyashiro, D.K., et V.L. Yu. (1991). *Enterobacter* Bacteremia: Clinical Features and Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy. *Ann. Intern. Med.* 115, 585-590.

Clegg, S., et G.F. Gerlach. (1987). Enterobacterial fimbriae. *J. Bacteriol.* 169, 934-938.

Converti, A., et P. Perego. (2002). Use of Carbon and energy balances in the study of the anaerobic metabolism of *Enterobacter aerogenes* at variable starting glucose concentrations. *Appl. Microb. and Biotech.* 59, 303-309.

Cosgrove, S.E., Kaye, K.S., Eliopoulos, G.M., et Y. Carmeli. (2002). Health and Economic Outcomes of the Emergence of Third-Generation Cephalosporin Resistance in *Enterobacter* Species. *Arch. Intern. Med.* 162, 185-190.

Cunha, B.A., Mcdermott, B., et S. Nausheen. (2007). Single daily high-dose tigecycline therapy of a multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* nosocomial urinary tract infection. *J. Chemother.* 19, 753-754.

Curtiss, R. (1969). Bacterial Conjugation. *Annu. Rev. Microbiol.* 23, 69-136.

Davin-Regli, A., Monnet, D., Saux, P., Bosi, C., Charrel, R., Barthelemy, A., et C. Bollet. (1996a). Molecular epidemiology of *Enterobacter aerogenes* acquisition: one-year prospective study in two intensive care units. *J. Clin. Microbiol.* 34, 1474-1480.

Davin-Regli, A., Saux, P., Bollet, C., Gouin, F., et P. De Micco. (1996b). Investigation of outbreaks of *Enterobacter aerogenes* colonisation and infection in intensive care units by random amplification of polymorphic DNA. *J. Med. Microbiol.* 44, 89-98.

Davin-Regli, A., Bolla, J., James, C. E., Lavigne, J., Chevalier, J., Garnotel, E., Molitor, A., et J. Pagès. (2008). Membrane permeability and regulation of drug "influx and efflux" in enterobacterial pathogens. *Curr. Drug Targets* 9, 750-759.

de Champs, C., Sirot, D., Chanal, C., Poupart, M.C., Dumas, M.P., et J. Sirot. (1991a). Concomitant dissemination of three extended-spectrum beta-lactamases among different *Enterobacteriaceae* isolated in a French hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 27, 441-457.

de Champs, C., Guelon, D., Joyon, D., Sirot, D., Chanal, M., et J. Sirot. (1991b). Treatment of a Meningitis Due to an *Enterobacter aerogenes* Producing a Derepressed Cephalosporinase and a *Klebsiella pneumoniae* Producing an Extended-Spectrum B-Lactamase. *Infection* 19, 181-183.

Dauga, C. (2002). Evolution of the *gyrB* gene and the molecular phylogeny of *Enterobacteriaceae*: a model molecule for molecular systematic studies. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52, 531-547.

De Gheldre, Y., Struelens, M.J., Glupczynski, Y., De Mol, P., Maes, N., Nonhoff, C., Chetoui, H., Sion, C., Ronveaux, O., et M. Vaneechoutte. (2001). National epidemiologic surveys of *Enterobacter aerogenes* in Belgian hospitals from 1996 to 1998. *J. Clin. Microbiol.* 39, 889-896.

De Gheldre, Y., Maes, N., Rost, F., De Ryck, R., Clevenbergh, P., Vincent, J.L., et M. J. Struelens. (1997). Molecular epidemiology of an outbreak of multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* infections and in vivo emergence of imipenem resistance. *J. Clin. Microbiol.* 35, 152-160.

Deal, E.N., Micek, S.T., Ritchie, D.J., Reichley, R.M., Dunne Jr., W.M., et M.H. Kollef (2007). Predictors of in-hospital mortality for bloodstream infections caused by *Enterobacter* species or *Citrobacter freundii*. *Pharmacotherapy* 27, 191-199.

Désinor, O. Y., Silva, J.L.Z., et M.J.D. Ménos. (2004). Neonatal Sepsis and Meningitis in Haiti. *J. Trop. Pediatrics* 50, 48-50.

Diene, S.M., Merhej, V., Henry, M., El Filali, A., Roux, V., Robert, C., Azza, S., Gavory, F., Barbe, V., La Scola, B., Raoult, D., et J.M. Rolain (2013). The rhizome of the multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* genome reveals how new "killer bugs" are created because of a sympatric lifestyle. *Mol. Biol. Evol.* 30, 369-383.

Diniz, L.S.M., Costa, E.O., et P.M.A. Oliveira. (1997). Clinical disorders in Armadillos (Dasypodidae, Edentata) in captivity. *J. Vet. Med. B* 44, 577-582.

Diniz, L.S.M., Costa, E.O., et P.M.A. Oliveira. (1995). Clinical disorders observed in anteaters (Myrmecophagidae, Edentata) in captivity. *Vet. Res. Com.* 19, 409-415.

Dosti, B., Guzel-Seydim, Z., et A.K. Greene. (2005). Effectiveness of ozone, heat and chlorine for destroying common food spoilage bacteria in syntehtic media and biofilms. *Int. J. Dairy Technol.* 58, 19-24.

Drancourt, M., Bollet, C., Carta, A., et P. Rousselier. (2001). Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51, 925-932.

Dupont, M., Dé, E., Chollet, R., Chevalier, J., et J.-M. Pagès. (2004). *Enterobacter aerogenes* OmpX, a cation-selective channel mar- and osmo-regulated. *FEBS Lett.* 569, 27-30.

Dugauc-Vrndic, N., Vukovic, V., et N. Nedic. (2010). Pathogenicity of some bacterial species isolated from the bee digestive tract. *Acta Vet.* 60, 49-57.

Eberhart, R.J. (1984). Coliform mastitis. *Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract.* 6, 287-300.

Edouard, S., Sailler, L., Sagot, C., Munsch, C., Astudillo, L., et P. Arlet. (2010). Un pouce douloureux. *Rev. Med. Interne* 31, 712-713.

Edwards, K.E., Allen, J.R., Miller, M.J., Yoge, R., Hoffman, P.C., Klotz, R., Marubio, S., Burkholder, E., Williams, T., et A.T. Davis. (1978). *Enterobacter aerogenes* primary bacteremia in pediatric patients. *Pediatrics* 62, 304-306.

Emde, K.M.E., Smith, D.W., et R. Facey. (1992). Initial investigation of microbially influenced corrosion (MIC) in a low temperature water distribution system. *Water Res.* 26, 169-175.

Environnement Canada. (2010) Pathogenicity and toxicity of risk group II microbial strains on terrestrial organisms. Octobre 2010. Section de l'évaluation et de la normalisation biologiques, Direction des sciences de la faune et du paysage, Direction générale des sciences et de la technologie, Environnement Canada (données non publiées).

Environnement Canada et Santé Canada. (2011). Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). <http://www.ec.gc.ca/subsnouvelles-newssubs/default.asp?lang=Fr&n=120842D5-1>.

Erhan, S.M., et R. Kleiman. (1997). Biodegradation of estolides from monosaturated fatty acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 74, 605-607.

Fardows, J., et S.M. Shamsuzzaman. (2015). Detection of potential pathogenic aerobic bacteria from egg shell and egg contents of hen collected from poultry. *Bangl. Med. Res. Coun. Bull.* 41, 67-72.

Fawcett, C., Chawla, J.C., Quoraishi, A., et D.J. Stickler. (1986). A study of the skin flora of spinal cord injured patients. *J. Hosp. Infect.* 8, 149-158.

Fenton, M.J., et D.T. Golenbock. (1998). LPS-binding proteins and receptors. *J. Leuko. Biol.* 64, 25-32.

Fernandez-Cuenca, F., Rodriguez-Martinez, J.M., Martinez-Martinez, L., et A. Pascual. (2006). In vivo selection of *Enterobacter aerogenes* with reduced susceptibility to cefepime and carbapenems associated with decreased expression of a 40 kDa outer membrane protein and hyperproduction of AmpC β-lactamase. *Int. J. Antimicrob. Agents* 27, 549-552.

Fok, T.F., Lee, C.H., Wong, E.M., Lyon, D.J., Wong, W., Ng, P.C., Cheung, K.L., et A.F. Cheng. (1998). Risk factors for *Enterobacter* septicemia in a neonatal unit: case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 27, 1204-1209.

Foster, D.R., et D.R. Rhoney. (2005). *Enterobacter* meningitis: organism susceptibilities, antimicrobial therapy and related outcomes. *Surg. Neurolog.* 63, 533-537.

Frank, T., Gautier, V., Talarmin, A., Bercion, R., et G. Arlet. (2007). Characterization of sulphonamide resistance genes and class 1 integron gene cassettes in *Enterobacteriaceae*, Central African Republic (CAR). *J. Antimicrob. Chemother.* 59, 742-745.

Freudenberg, M.A., Tchaptchet, S., Keck, S., Fejer, G., Huber, M., Schütze, N., Beutler, B., et C. Galanos. (2008). Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: Benefits and hazards of LPS hypersensitivity. *Immunobiology* 213, 193-203.

Galani, I., Souli, M., Koratzanis, E., Koratzanis, G., Chryssouli, Z., et H. Gimarellou. (2007). Emerging bacterial pathogens: *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* and *Proteus mirabilis* clinical isolates harbouring the same transferable plasmid coding for metallo β-lactamase VIM-1 in Greece. *J. Antimicrob. Chemother.* 59, 578-579.

Gayet, S., Chollet, R., Molle, G., Pagès, J.-M., et J. Chevalier. (2003). Modification of outer membrane protein profile and evidence suggesting an active drug pump in *Enterobacter aerogenes* clinical strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47, 1555-1559.

Geckil, H., et S. Gencer. (2004). Production of L-asparaginase in *Enterobacter aerogenes* expressing *Vitreoscilla* hemoglobin for efficient oxygen uptake. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 63, 691-697.

Gentry, L.O., et G.G. Rodrigues. (1990). Oral Ciprofloxacin Compared with Parenteral Antibiotic in the Treatment of Osteomyelitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34, 40-43.

George, A.M. (1996). Multidrug resistance in enteric and other Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* 139, 1-10.

Ghisalberti, D., Masi, M., Pages, J.M., et J. Chevalier. (2005). Chloramphenicol and expression of multidrug efflux pump in *Enterobacter aerogenes*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 328, 1113-1118.

Gilliam, M., et H.L. Morton. (1974). *Enterobacter* isolated from honey bees, *Apis mellifera*, treated with 2,4-D and antibiotics. *J. Invert. Path.* 23, 42-45.

Goda, F.F.M., et N.A. Waslef. (1986). Studies on microorganisms secured from different organs of slaughtered sheep with special reference to the microbial load in certain muscles. *Beitrage Trop. Landwirtsch. Veterinarmed.* 24, 85-95.

Goethaert, K., Van Looveren, M., Lammens, C., Jansens, H., Baraniak, A., Gniadkowski, M., Van Herck, K., Jorens, P.G., Demey, H.E., Ieven, M., Bossaert, L., et H. Goossens. (2006). High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 12, 56-62.

Goncalves, M.O., Coutinho-Filho, W.P., Pimenta, F.P., Pereira, G.A., Pereira, J.A.A., Mattos-Guaraldi, A.L., et R. Hirata Jr. (2007). Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species. *Lett. Appl. Microbiol.* 44, 488-494.

Goshi, S., Taneike, I., Nakagawa, S., Kojio, S., Tamura, Y., Ohara, T., Ozaki, K., Tsukada, H., Aoki, Y., Asakura, H., et al. (2002). DNA analysis of nosocomial infection by *Enterobacter aerogenes* in three cases of septicaemia in Japan. *J. Hosp. Infect.* 51, 221-225.

Goyal, Y., Kumar, M., et K. Gayen. (2013). Metabolic engineering for enhanced hydrogen production: A review. *Can. J. Microb.* 59, 59-78.

Grimont, P.A.D., et F. Grimont. (2005). In Genus XVI *Klebiella*; Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Garrity, G. M. ed., (USA: Springer), p. 685-693.

Gupta, V.K., et R.S. Utkhede. (1986). Factors affecting the production of antifungal compounds by *Enterobacter aerogenes* and *Bacillus subtilis*, antagonists of *Phytophthora cactorum*. *J. Phytopathol.* 117, 9-16.

Gupta, V.V.S.R., et J.J. Germida. (1989). Influence of bacterial-amoebal interactions on sulfur transformations in soil. *Soil Biol. Biochem.* 21, 921-930.

Hadler, K.S., Tanifum, E.A., Yip, S.H.C., Miti, N., Guddat, L.W., Jackson, C.J., Gahan, L.R., Nguyen, K., Carr, P.D., Ollis, D.L., et al. (2008). Substrate-promoted formation of a catalytically competent binuclear center and regulation of reactivity in a glycerophosphodiesterase from *Enterobacter aerogenes*. *J. Am. Chem. Soc.* 130, 14129-14138.

Hadler, K.S., Mitic, N., Ely, F., Hanson, G.R., Gahan, L.R., Larrabee, J.A., Ollis, D.L., et G. Schenk. (2009). Structural flexibility enhances the reactivity of the bioremediator glycerophosphodiesterase by fine-tuning its mechanism of hydrolysis. *Am. Chem. Soc.* 131, 11900-11908.

Han, J., Lee, D., Cho, J., Lee, J., et S. Kim. (2012). Hydrogen production from biodiesel byproduct by immobilized *Enterobacter aerogenes*. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 35, 151-157.

Hamid, N.S., Krol, V., et B.A. Cunha. (2007). *E aerogenes* meningitis from an infected ventriculopleural shunt. *Inf. Med.* 24, 542-543.

Henschke, R.B., et F.R.J. Schmidt. (1989). Survival, distribution, and gene transfer of bacteria in a compact soil microcosm system. *Biol. Fert. Soils* 8, 19-24.

Hoda, A.A., et F.A. Khalafalla. (1993). Histamine level in imported scrombroid fishes. *Vet. Med.J Giza* 41, 67-71.

Holmes, C.J., et M.C. Allwood. (1979). The growth of micro-organisms in parenteral nutrition solutions containing amino acids and sugars. *Int. J. Pharma.* 2, 325-335.

Hormaeche, E., et P.R. Edwards. (1960a). Proposal for the Rejection of the Generic Name *Cloaca Castellani* and Chalmers, and Proposal of *Enterobacter* as a Generic Name with Designation of Type Species and of its Type Culture: With Request for an Opinion. *Int. Bull. Bacteriol. Nom. Tax.* 10, 75-76.

Hormaeche, E., et P.R. Edwards. (1960b). A Proposed Genus *Enterobacter*. *Int. Bull. Bacteriol. Nom. Tax.* 10, 71-74.

Hornick, D.B., Allen, B.L., Horn, M.A., et S. Clegg. (1992). Adherence to respiratory epithelia by recombinant *Escherichia coli* expressing *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial gene products. *Infect. Immun.* 60, 1577-1588.

Hornick, D.B., Allen, B.L., Horn, M.A., et S. Clegg. (1991). Fimbrial types among respiratory isolates belonging to the family *Enterobacteriaceae*. *J. Clin. Microbiol.* 29, 1795-1800.

Huang, Q., Chen, W., et L. Xu. (2005). Adsorption of Copper and Cadmium by Cu- and Cd- Resistant Bacteria and Their Composites with Soil Colloids and Kaolinite. *Geomicrob. J.* 22, 227-236.

Huang, C.R., Lu, C.H., et W.N. Change. (2001). Adult *Enterobacter* Meningitis: A High Incidence of Coinfection with Other Pathogens and Frequent Association with Neurosurgical Procedures. *Infection* 29, 75-79.

Jacobson, K.L., Cohen, S.H., Inciardi, J.F., King, J.H., Lippert, W.E., Iglesias, T., et C.J. VanCouwenbergh (1995). The Relationship Between Antecedent Antibiotic Use and Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporins in Group I  $\beta$ -Lactamase-Producing Organisms. *Clin. Infec. Dis.* 21, 1107-1113.

Jain, N.C., Schalm, D.V.M., et J. Lasmanis. (1971). Experimentally induced coliform (*Aerobacter aerogenes*) mastitis in normal cows and in cows made neutropenic by an equine anti-bovine leukocyte serum. Am. J. Vet. Res. 32, 1929-1935.

Jalaluddin, S., Devaster, J.M., Scheen, R., Gerard, M., et J.P. Butzler. (1998). Molecular Epidemiological Study of Nosocomial Enterobacter aerogenes Isolates in a Belgian Hospital. J. Clin. Microbiol. 36, 1846-1852.

Jarvis, W.R., et W.J. Martone. (1992). Predominant pathogens in hospital infections. J. Antimicrob. Chem. 29, 19-24.

Jasper, D.E., Dellinger, J.D., et R.B. Bushnell. (1975). Herd studies on coliform mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 166, 778-780.

Jha, P., Kim, C.M., Kim, D.M., et al. (2016). Transmission of Enterobacter aerogenes septicemia in healthcare workers. SpringerPlus, 5 (1)

Kabaroff, L.C., Rodriguez, A., Quinton, M., Boermans, H., et N.A. Karrow. (2006). Assessment of the ovine acute phase response and hepatic gene expression in response to *Escherichia coli* endotoxin. Vet. Immunol. Immunopathol. 113, 113-124.

Kaltenbach, G., Heitz, D., Vogel, T., Noblet-Dick, M., Martin-Hunyadi, C., Kiesmann, M., Jehl, F., Berthel, M., et F. Kuntzmann. (2002). Infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactames à spectre étendu. Prévalence dans un service de médecine interne gériatrique. Presse Med. 31, 1213-1217.

Kang, C., Kim, S., Park, W.B., Lee, K., Kim, H., Oh, M., Kim, E., et K. Choe. (2004). Bloodstream Infections Caused by Enterobacter Species: Predictors of 30-Day Mortality Rate and Impact of Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance on Outcome. Clin. Infect. Dis. 39, 812-818.

Kapoor, L., Randhawa, V.S., et M. Deb. (2005). Microbiological profile of neonatal septicemia in a pediatric care hospital in Delhi. J. Commun. Dis. 37, 227-232.

Kawai, T., et S. Akira. (2006). TLR signaling. Cell Death Differ. 13, 816-825.

Kaye, K.S., Engemann, J.J., Fraimow, H.S., et E. Abrutyn. (2004). Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect. Dis. Clin. North Am. 18, 467-511.

Kautola, H., Linko, Y.-Y., et P. Linko. (1984). 2,3-Butandiol production by immobilized cells of *Enterobacter* sp. An. New York Acad. Sci. 434, 454-458.

Khan, F.A. (2004). Meningitis Due to *Enterobacter aerogenes* Subsequent to Resection of an Acoustic Neuroma and Abdominal Fat Graft to the Mastoid. Braz. J. Infect. Dis. 8, 386-388.

Khater, T.T., Jones, D.B., et K.R. Wilhelmus. (1997). Infectious crystalline keratopathy caused by gram-negative bacteria. Am. J. Ophthalmol. 124, 19-23.

Koczura, R., Mokracka, J., Kryminska, S., et A. Kaznowski. (2011). Virulence properties and integron-associated antibiotic resistance of *Klebsiella mobilis* strains isolated from clinical specimens. J. Med. Microbiol. 60, 281-288.

Kumari, S.M., et Y.F. Neelgund. (1985). Preliminary infectivity tests using six bacterial formulations against the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. J. Invert. Path. 46, 198-199.

Leclerc, H., Mossel, D.A.A., Edberg, S.C., et C.B. Struijk. (2001). Advances in the bacteriology of the coliform group: Their suitability as markers of microbial water safety. Ann. Rev. Microbiol. 55, 201-234.

Lee, S.J., Kim, S.B., Kang, S.W., Han, S.O., Park, C., et S.W. Kim. (2012). Effect of crude glycerol-derived inhibitors on ethanol production by *Enterobacter aerogenes*. Bioprocess Biosyst. Eng. 35, 85-92.

Lee, S.O., Kim, Y.S., Kim, B.N., Kim, M.N., Woo, J.H., et J. Ryu. (2002). Impact of previous use of antibiotics on development of resistance to extended-spectrum cephalosporins in patients with *Enterobacter* bacteraemia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 21, 577-581.

Lehmann, L.E., Hunfeld, K., Emrich, T., Haberhausen, G., Wissing, H., Hoeft, A., et F. Stnber. (2008). A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)* 197, 313-324.

Lin, T., Chi, H., et N. Wang. (2010). Pathological Fracture of the Right Distal Radius Caused by *Enterobacter aerogenes* Osteomyelitis in an Adult. *Am. J Med. Sci.* 339, 493-494.

Livrelli, V., De Champs, C., Di Martino, P., Darfeuille-Michaud, A., Forestier, C., et B. Joly. (1996). Adhesive Properties and Antibiotic Resistance of *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Serratia* Clinical Isolated Involved in Nosocomial Infections. *J. Clin. Microbiol.* 34, 1963-1969.

Loiwal, V., Kumar, A., Gupta, P., Gomber, S., et V.G. Ramachandran. (1999). *Enterobacter aerogenes* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Int.* 41, 157-161.

Lozniewski, A., Simeon, D., Lion, C., Conroy, M.C., Mory, F., Canton, P., et M. Weber. (1997). Infections ostéo-articulaires à *Enterobacter* spp. au CHU de Nancy (1990-1994). *Méd. Mal. Infect.* 27, 856-861.

Lu, W., Zhang, T., Zhang, D., Li, C., Wen, J., et L. Du. (2005). A novel bioflocculant produced by *Enterobacter aerogenes* and its use in defecating the trona suspension. *Biochem. Eng. J.* 27, 1-7.

Maayan, M.C., Ofek, I., Medalia, O., et M. Aronson. (1985). Population shift in mannose-specific fimbriated phase of *Klebsiella pneumoniae* during experimental urinary tract infection in mice. *Infect. Immun.* 49, 785-789.

Machado, E., Coque, T.M., Canton, R., Novais, A., Sousa, J.C., Baquero, F., et L. Peixe. (2007). High diversity of extended-spectrum b-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae from Portugal. *J. Antimicrob. Chemother.* 60, 1370-1374.

Mallea, M., Chevalier, J., Bornet, C., Eyraud, A., Davin-Regli, A., Bollet, C., et J. Pagès. (1998). Porin alteration and active efflux: Two in vivo drug resistance strategies used by *Enterobacter aerogenes*. *Microbiology* 144, 3003-3009.

Mammeri, H., Laurans, G., Eveillard, M., Castelain, S., et F. Eb. (2001). Coexistence of SHV-4- and TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* strains before a large outbreak of TEM-24-producing strains in a French hospital. *J. Clin. Microbiol.* 39, 2184-2190.

Manolis, E.N., Filippou, D.K., Papadopoulos, V.P., Kaklamanos, I., Katostaras, T., Christicmakis, E., Bonatsos, G., et A. Tsakris. (2008). The culture site of the gallbladder affects recovery of bacteria in symptomatic cholelithiasis. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 17, 179-182.

Marchandin, H., Godreuil, S., Darbas, H., Jean-Pierre, H., Jumas-Bilak, E., Chanal, C., et R. Bonnet. (2003). Extended-spectrum beta-lactamase TEM-24 in an *Aeromonas* clinical strain: acquisition from the prevalent *Enterobacter aerogenes* clone in France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47, 3994-3995.

Marchi, A., et R.S. Utkhede. (1994). Effect of *Enterobacter aerogenes* on the rhizosphere microflora of Apple trees. *J. Phytopathol.* 141, 127-132.

Mardrus, P., Le Grand, J.L., Chardon, H., et B. Garrigue. (1998). Pneumopathie à *Enterobacter aerogenes* traitée par l'association céfèpime-sulbactam-gentamicine. *Presse Med.* 27, 804-805.

Martins, A., Spengler, G., Martins, M., Rodrigues, L., Viveiros, M., Davin-Regli, A., Chevalier, J., Couto, I., Pages, J.M., et L. Amaral. (2010). Physiological characterisation of the efflux pump system of antibiotic-susceptible and multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 36, 313-318.

Masi, M., Pages, J.M., et E. Pradel. (2006). Production of the cryptic EefABC efflux pump in *Enterobacter aerogenes* chloramphenicol-resistant mutants. *J. Antimicrob. Chemother.* 57, 1223-1226.

Mattila, T., et A.J. Frost. (1989). Induction by endotoxin of the inflammatory response in the lactating and dry bovine mammary gland. *Res. Vet. Sci.* 46, 238-240.

McDougall, S., et J.B. Neilands. (1984). Plasmid- and chromosome-coded aerobactin synthesis in enteric bacteria: insertion sequences flank operon in plasmid-mediated systems. *J. Bacteriol.* 159, 300-305.

McGettrick, A. F., et L.A.J. O'Neill. (2004). The expanding family of MyD88-like adaptors in Toll-like receptor signal transduction. *Mol. Immunol.* 41, 577-582.

McMurtry, L.M., George, A.M., et S.B. Levy. (1994). Active efflux of chloramphenicol in susceptible *Escherichia coli* strains and in multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38, 542-546.

Meca, A., Sepulveda, B., Ogona, J.C., Grados, N., Moret, A., Morgan, M., et P. Tume. (2009). In vitro pathogenicity of northern Peru native bacteria on *Phylloconistis citrella* Stainton (Gracillariidae: Phylloconistinae), on predator insects (*Hippodamia convergens* and *Chrisoperna externa*), on citrus aurantifolia Swingle and white rats. *Spanish J. Agricult. Res.* 7, 137-145.

Mégarbane, B., Shabafrouz, K., Raskine, L., Delahaye, A., et F. Baud. (2004). Pneumonie communautaire à *Enterobacter aerogenes* multirésistant. *Presse Med.* 33, 940-941.

Mehta, N.J., et V.K. Vaidya. (2010). Horizontal transfer of heavy metal resistance in vitro and in simulated natural conditions. *Eco. Env. & Cons.* 16, 325-332.

Mellencamp, M.A., Roccaforte, J.S., Preheim, L.C., Sanders, C.C., Anene, C.A., et M.J. Bittner. (1990). Isolation of *Enterobacter aerogenes* Susceptible to Beta-Lactam Antibiotics despite High Level Beta-Lactamase Production. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9, 827-830.

Meyers, H.B., Fontanilla, E., et L. Mascola. (1988). Risk factors for development of sepsis in a hospital outbreak of *Enterobacter aerogenes*. *Am. J. Infect. Control* 16, 118-122.

Michowitz, M., Nagar, H., Berger, S.A., et D. Chayen. (1985). Crepitant cellulitis due to *Enterobacter aerogenes*. *Isr. J. Med. Sci.* 21, 546-547.

Moore, G.E. (1972a) Pathogenicity of ten strains of bacteria to larvae of the southern pine beetle. *J. Invert. Path.* 20, 41-45.

Moore, G.E. (1972b). Microflora from the alimentary tract of healthy southern pine beetles, *Dendroctonus frontalis* (Scolytidae), and their possible relationship to pathogenicity. *J. Invert. Path.* 19, 72-75.

Morimoto, A., Nakamori, T., Watanabe, T., Ono, T., et N. Murakami. (1988). Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen, and prostaglandins. *Am. J. Physiol. – Reg., Integ. Comp. Physiol.* 254, R633-R640.

Mukherjee, J., Lindemann, C., et T. Schepers. (1999). Fluorescence monitoring during cultivation of *Enterobacter aerogenes* at different oxygen levels. *Appl. Microbiol. Biotech.* 52, 489-494.

Musa, H.H., Xu, Y., Dai, B., Kang, X., Zhu, C., et G. Zhu. (2009). Cytokine gene expression of peripheral blood lymphocytes stimulated by lipopolysaccharide. *Afr. J. Biotechnol.* 8, 995-999.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) (1996). Report, data summary from October 1986–April 1996, issued May 1996: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am. J. Infect. Control* 24, 380-388.

Narayan, S.A., Kool, J.L., Vakoloma, M., Steer, A.C., Mejia, A., Drake, A., Jenney, A., Turton, J.F., Kado, J., et L. Tikiduadua. (2009). Investigation and Control of an Outbreak of *Enterobacter aerogenes* Bloodstream Infection in a Neonatal Intensive Care Unit in Fiji. *Infect. Contro. Hosp. Epidemiol.* 30, 797-800.

Naucić, C., Philippon, A., et E. Ronco. (1985). *Enterobacter cloacae* and *E. aerogenes* (septicaemias: Emergence of resistant variants (derepressed cephalosporinase) during treatment with third-generation cephalosporins. *Presse Med.* 14, 673-676.

Neuwirth, C., Siebor, E., Lopez, J., Pechinot, A., et A. Kazmierczak. (1996). Outbreak of TEM-24-producing *Enterobacter aerogenes* in an intensive care unit and dissemination of the extended-spectrum beta-lactamase to other members of the family enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 34, 76-79.

Norman, A., Hansen, L.H., She, Q., et S.J. Sorensen. (2008). Nucleotide sequence of pOLA52: A conjugative IncX1 plasmid from *Escherichia coli* which enables biofilm formation and multidrug efflux. *Plasmid* 60, 59-74

Novaes, A., Baquero, F., Machado, E., Cantón, R., Peixe, L., et T.M. Coque. (2010). International spread and persistence of TEM-24 is caused by the confluence of highly penetrating Enterobacteriaceae clones and an IncA/C2 plasmid containing Tn1696::Tn1 and IS5075-Tn21. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 825-834.

Ochman, H., Lawrence, J.G., et E.A. Groisman. (2000). Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature* 405, 299-304.

Okame, A.N. (1989). Bacteria associated with mortality in tilapias, heterobranchus bidorsalis, and clarias lazera in indoor hatcheries and outdoor ponds. *J. Aqua. Trop.* 4, 143-146.

Oladipo, I.C., Adebiyi, A.O., et A.A. Ayandele. (2008). Toxin production in food as influenced by pH, thermal treatment and chemical preservatives. *Afr. J Biotech.* 7, 1731-1739.

Old, J.M., et E.M. Deane. (1998). The effect of oestrus and the presence of pouch young on aerobic bacteria isolated from the pouch of the tammar wallaby, *Macropus eugenii*. *Comp. Immunol., Microbiol. and Inf. Dis.* 21, 237-245.

Panda, J., et P. Sarkar. (2012). Isolation and identification of chromium-resistant bacteria: Test application for prevention of chromium toxicity in plant. *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 47, 237-244.

Park, Y.J., Yu, J.K., Kim, S.L., Lee, K., et Y. Arakawa. (2009). Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, qepA and qnrS1, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A B-lactamase LAP-1. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 39, 55-58.

Parniak, M.A., Jackson, G.E.D., Murray, G.J., et T. Viswantha. (1979). Studies on the formation of N6-hydroxylysine in cell-free extracts of *Aerobacter aerogenes* 62-1. *BBA Enzymology* 569, 99-108.

Parodi, S., Lechner, A., Osih, R., Vespa, P., et D. Pegues. (2003). Nosocomial *Enterobacter* Meningitis: Risk Factors, Management, and Treatment Outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 37, 159-166.

Parrillo, J.E. (1993). Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N. Engl. J. Med.* 328, 1471-1477.

Payne, S.M. (1988). Iron and virulence in the family Enterobacteriaceae. *Crit. Rev. Microbiol.* 16, 81-111.

Pek, C.H., Lim, J., Ng, H.W., Lee, H.J., Ong, W.C., Lin Foo, A.T., Lim, C.M., Thong, M., Sebastian, S.J., et T.C. Lim. (2015) Extensive necrotizing fasciitis after fat grafting for bilateral breast augmentation: Recommended approach and management. *Arch. Plast. Surg.* 42, 365-367.

Perez, J.A., Hernandez, M.A., Ruiz, R.A., et P.J. Brown. (1977). The utilization of the plasticizer dimethyl phthalate by an isolated strain of *Enterobacter aerogenes*. *Bull. Environ.I Contam. & Tox.* 18, 104-107.

Peri, F., Piazza, M., Calabrese, V., Damore, G., et R. Cighetti. (2010). Exploring the LPS/TLR4 signal pathway with small molecules. *Biochem. Soc. Trans.* 38, 1390-1395.

Pfaller, M.A., Jones, R.N., Marshall, S.A., Coffman, S.L., Hollis, R.J., Edmond, M.B., et R.P. Wenzel. (1997). Inducible amp C β-lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: Frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in a national surveillance program (SCOPE). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28, 211-219.

Piagnerelli, M., Kennes, B., Brogniez, Y., Deplano, A., et D. Govaerts. (2000). Outbreak of nosocomial multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* in a geriatric unit: failure of isolation contact, analysis of risk factors, and use of pulsed-field gel electrophoresis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21, 651-653.

Piagnerelli, M., Carlier, E., Deplano, A., Lejeune, P., et D. Govaerts. (2002). Risk Factors for Infection and Molecular Typing in Patients in the Intensive Care Unit Colonized with Nosocomial *Enterobacter aerogenes*. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 23, 452-456.

Piñon-Castillo, H.A., Brito, E.M.S., Goñi-Urriza, M., Guyoneaud, R., Duran, R., Nevarez-Moorillon, G.V., Gutierrez-Corona, J.F., Caretta, C. A., et G.E. Reyna-Lopez. (2010). Hexavalent chromium reduction by bacterial consortia and pure strains from an alkaline industrial effluent. *J. Appl. Microbiol.* 109, 2173-2182.

Pitout, J. D., Thomson, K.S., Hanson, N.D., Ehrhardt, A. F., Coudron, P., et C. C. Sanders. (1998). Plasmid-mediated resistance to expanded-spectrum cephalosporins among *Enterobacter aerogenes* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 596-600.

Platt, H., et J.G. Atherton. (1976). *Klebsiella* and *Enterobacter* organisms isolated from horses. *J. Hyg. Camb.* 77, 401-408.

Ploy, M.C., Courvalin, P., et T. Lambert. (1998). Characterization of In40 of *Enterobacter aerogenes* BM2688, a class 1 integron with two new gene cassettes, *cmlA2* and *qacF*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 2557-2563.

Podschun, R., Sievers, D., Fischer, A., et U. Ullmann. (1993). Serotypes, Hemagglutinins, Siderophore Synthesis, and Serum Resistance of *Klebsiella* Isolates Causing Human Urinary Tract Infections. *J. Infect. Dis.* 168, 1415-1421.

Podschun, R., et U. Ullmann. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 589-603.

Poetker, D.M., Edmiston, C.E., Smith, M.M., Meyer, G.A., et P.A. Wackym. (2003). Meningitis Due to *Enterobacter aerogenes* Subsequent to Resection of Acoustic Neuroma and Percutaneous Endoscopic Gastronomy Tube Placement: A Rare Nosocomial Event. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 24, 780-782.

Polisson, C., et R.D. Morgan. (1988). Earl, a restriction endonuclease from *Enterobacter aerogenes* which recognizes 5'CTCTTC3'. *Nucleic Acids Res.* 16, 9872.

Rao, B.R., Karuna Sagar, I., et J.V. Bhat. (1983). Chapter 34 *Enterobacter aerogenes* infection of Hoplochaetella suctoria. In *Earthworm ecology: from Darwin to vermiculture*, Satchell, John E. ed., (London ; New York: Chapman and Hall), p. 383-390.

Richard, C. (1963). Genus IV. *Enterobacter* Hormaeche and Edwards 1960, 72; Nom. Cons. Opin. 28, Jud. Comm. 1963, 38. Dans Bergey's Manual of systematic bacteriology, Volume 1, p. 465-469.

Rinkel, M., Hubert, J., Roux, B., et M. Lett. (1994). Identification of a new transposon Tn5403 in a *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a polluted aquatic environment. *Curr. Microbiol.* 29, 249-254.

Rodrigues, L., Neves, M., Machado, S., Sá, H., Macário, F., Alves, R., Mota, A., et M. Campos. (2012). Uncommon Cause of Chest Pain in a Renal Transplantation Patient With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Case Report. *Transplant. Proc.* 44, 2507-2509.

Rodríguez-Martínez, J.M., Fernández-Echauri, P., Fernández-Cuenca, F., Diaz de Alba, P., Briales, A., et A. Pascual. (2012). Genetic characterization of an extended-spectrum AmpC cephalosporinase with hydrolysing activity against fourth-generation cephalosporins in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* selected in vivo. *J. Antimicrob. Chemoth.* 67, 64-68.

Rondina, M.T., Raphael, K., Pendleton, R., et M.A. Sande. (2006). Abdominal aortitis due to *Streptococcus pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes*: a case report and review. *J. Gen. Intern. Med.* 21, C1-3.

Rubio-Perez, I., Martin-Perez, E., Garcia, D.D., Calvo, M.L., et E.L. Barrera. (2012). Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg. Health. Threats J.* 5, 11589 <http://dx.doi.org/10.3402/ehtj.v5i0.11589>. Epub 2012 Jul 18.

Rusthoven, J.J., Davies, T.A., et S.A. Lerner. (1978). Clinical Isolation and Characterzation of Aminoglycoside-Resistant Small Colony Variants of *Enterobacter aerogenes*. *Am. J. Med.* 67, 702-706.

Salso, S., Culebras, E., Andrade, R., et J.J. Picazo. (2003). Outbreak of TEM-24-Producing *Enterobacter aerogenes* in a Spanish Hospital. *Microb. Drug. Resist.* 9, 299-305.

Sanders, W.E.J., Tenney, J.H., et R.E. Kessler. (1996). Efficacy of Cefepime in the Treatment of Infections Due to Multiply Resistant *Enterobacter* Species. *Clin. Infect. Dis.* 23, 454-461.

Sanders, C.C. (1992). beta-Lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clin. Infect. Dis.* 14, 1089-1099.

Sanders, W.E.J., et C.C. Sanders. (1997). Enterobacter spp.: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin. Microbiol. Rev.* 10, 220-241.

Schalk, J.M., Peterson, J.K., et R.J. Hamalle. (1987). The abdominal flora of the banded cucumber beetle (*Diabrotica balteata* leconte). *J. Agric. Entomol.* 4, 333-336.

Scott, J.A., et A.M. Karanjkar. (1992). Repeated cadmium biosorption by regenerated Enterobacter aerogenes biofilm attached to activated carbon. *Biotech. Letters* 14, 737-740.

Seligy, V.L., Beggs, R.W., Rancourt, J.M., et A.F. Tayabali. (1997). Quantitative bioreduction assays for calibrating spore content and viability of commercial *Bacillus thuringiensis* insecticides. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 18, 370-378.

Selma, M.V., Fernandez, P.S., Valero, M., et M.C. Salmeron. (2003). Control of Enterobacter aerogenes by high-intensity, pulsed electric fields in horchata, a Spanish low-acid vegetable beverage. *Food Microb.* 20, 105-110.

Sevim, A., Demirbag, Z., et I. Demir. (2010). A new study on the bacteria of *Agrotis segetum* Schiff. (Lepidoptera: Noctuidae) and their insecticidal activities. *Turk J. Agric. For.* 34, 333-342.

Shambulingappa, B.E., et G. Anand Manegar. (2010). Aerobic bacterial flora and antibiogram profile in canine metritis. *Indian Vet. J.* 87, 556-558.

Sharma, A., Dour, P., et T. Singh. (2008). The prevalence of extended-spectrum β-lactamase in environmental isolates of Enterobacter. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 51, 130-136.

Sharma, M., et S.K. Anand. (2002a). Biofilms evaluation as an essential component of HACCP for food/dairy processing industry - A case. *Food Control* 13, 469-477.

Sharma, M., et S.K. Anand. (2002b). Characterization of constitutive microflora of biofilms in dairy processing lines. *Food Microbiol.* 19, 627-636.

Shibata, N., Doi, Y., Yamane, K., Yigit, T., Kurokawa, H., Shibayama, K., Kato, H., Kai, K., et Y. Arakawa. (2003). PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo-β-Lactamases and Integrase Carried by Gram-Negative Bacteria Isolated in Japan, with Focus on the Class 3 Integron. *J. Clin. Microbiol.* 41, 5407-5413.

Shin, S.H., Kim, S., Kim, J.Y., Lee, S., Um, Y., Oh, M.K., Kim, Y.R., Lee, J., et K.S. Yang. (2012). Complete genome sequence of Enterobacter aerogenes KCTC 2190. *J. Bacteriol.* 194, 2373-2374.

Simoons-Smit, A.M., Verweij-van Vught, et D.M. MacLaren. (1986). The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. *J. Med. Microbiol.* 21, 133-137.

Simoons-Smit, A.M., Verweij-van Vught, Kanis, I.Y., et D.M. MacLaren. (1984). Virulence of *Klebsiella* strains in experimentally induced skin lesions in the mouse. *J. Med. Microbiol.* 17, 67-77.

Skerman, V.B.D., McGowan, V., et P.H.A. Sneath. (1980). Approved lists of bacterial names. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 30, 225-420.

Song, E.H., Park, K., Jang, E., Lee, E.J., Chong, Y.P., Cho, O., Kim, S., Lee, S., Sung, H., Kim, M., et al. (2010). Comparison of the clinical and microbiologic characteristics of patients with *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* bacteremia: a prospective observation study. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 66, 436-440.

Stock, I. (2002). Natural antibiotic susceptibility of *Enterobacter* spp., with special reference to *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter intermedium* strains. *J. Chemother.* 14, 444-460.

Strady, C., Bossi, P., et F. Bricaire. (2000). Spondylodiscitis caused by *Enterobacter aerogenes*. *Presse Med.* 29, 1406.

Struve, C., Bojer, M., et K.A. Kroghfelt. (2009). Identification of a conserved chromosomal region encoding *Klebsiella pneumoniae* type 1 and type 3 fimbriae and assessment of the role of fimbriae in pathogenicity. *Infect. Immun.* 77, 5016-5024.

Sundaram, V., Kumar, P., Dutta, S., Mukhopadhyay, K., Ray, P., Gautam, V., et A. Narang. (2009). Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a north Indian tertiary care center: Changes over the last decade. Japanese J.Infect. Dis. 62, 46-50.

Syrgiannopoulos, G.A., McCracken, G.H., et J.D. Nelson. (1986). Osteoarticular Infection in Children with Sickle Cell Disease. Pediatrics 78, 1090-1096.

Tarkkanen, A.M., Allen, B.L., Williams, P.H., Kauppi, M., Haahtela, K., Siitonen, A., Orskov, I., Orskov, F., Clegg, S., et T.K. Korhonen. (1992). Fimbriation, capsulation, and iron-scavenging systems of Klebsiella strains associated with human urinary tract infection. Infect. Immun. 60, 1187-1192.

Thiolas, A., Bornet, C., Davin-Regli, A., Pages, J.M., et C. Bollet. (2004). Resistance to imipenem, cefepime, and cefpirome associated with mutation in Omp36 osmoporin of Enterobacter aerogenes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 317, 851-856.

Thompson, A.C., et P.P. Sikorowski. (1978). The effect of bacterial load on amino acids in the Boll Weevil, Anthonomus grandis. J. Invert. Path. 32, 388-389.

Trent, M.S., Stead, C.M., Tran, A.X., et J.V. Hankins. (2006). Invited review: Diversity of endotoxin and its impact on pathogenesis. J. Endotoxin Res. 12, 205-223.

Triantafilou, M., et K. Triantafilou. (2002). Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. Trends Immunol. 23, 301-304.

Tzouvelekis, L. S., Tzelepi, E., Kaufmann, M.E., et A.F. Mentis. (1994). Consecutive mutations leading to the emergence in vivo of imipenem resistance in a clinical strain of Enterobacter aerogenes. J. Med. Microbiol. 40, 403-407.

United Kingdom Patent, GB 2429283 (A). Preservative efficacy testing system, David, N. (2007).

United States Patent, US 8088607, Microorganisms for the production of adipic acid and other compounds, Burgard, A.P., Pharkya, P., and Osterhout, R.E. (2012)

Utkhede, R.S., et P.L. Sholberg. (1986). In vitro inhibition of plant pathogens by *Bacillus subtilis* and *Enterobacter aerogenes* and in vivo control of two postharvest cherry diseases. Can. J Microbiol. 32, 963-967.

Valero, V., et J. Senior. (1985). Liver Abscess Complicating Crohn's Disease Presenting as Thoracic Empyema. Am. J. Med. 79, 659-662.

Van Veen, J.A., Van Overbeek, L.S., et J.D. Van Elsas. (1997). Fate and activity of microorganisms introduced into soil. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 61, 121-135.

Venugopal, K., et E.P. Paily. (1980). Incidence and etiology of mastitis in goats. Kerala J.Vet. Sci. 11, 111-114.

Verma, P.C., et T.S. Sharma. (1982). Microbiological studies of otitis externa in buffaloes. Ind. J. Comp. Micro. Imm. & Inf. Dis. 3, 79-82.

Wakwoya, A., Molla, B., Belihu, K., Kleer, J., et G. Hildebrandt. (2006). A cross-sectional study on the prevalence, antimicrobial susceptibility patterns, and associated bacterial pathogens of goat mastitis. Intern. J. Appl. Res. Vet. Med. 4, 169-176.

Walder, M., Haeggman, S., Tullus, K., et L.G. Burman. (1996). A Hospital Outbreak of High-level  $\beta$ -lactam Resistant *Enterobacter* spp.: Association more with Ampicillin and Cephalosporin Therapy than with Nosocomial Transmission. Scand. J. Infect. Dis. 28, 293-296.

Walsh, T. R., Toleman, M.A., Poirel, L., et P. Nordmann. (2005). Metallo- $\beta$ -lactamases: The quiet before the storm? Clin. Microbiol. Rev. 18, 306-325.

Waters, V.L., et J.H. Crosa. (1988). Divergence of the aerobactin iron uptake systems encoded by plasmids pColV-K30 in *Escherichia coli* K-12 and pSMN1 in *Aerobacter aerogenes* 62-1. J. Bacteriol. 170, 5153-5160.

Webel, D. M., Finck, B.N., Baker, D. H., et R.W. Johnson. (1997). Time course of increased plasma cytokines, cortisol, and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide. *J. Anim. Sci.* 75, 1514-1520.

Weigel, L.M., Steward, C.D., et F.C. Tenover. (1998). gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 2661-2667.

Weinbauer, M.G., et F. Rassoulzadegan. (2004). Are viruses driving microbial diversification and diversity? *Environ. Microbiol.* 6, 1-11.

Wenz, J.R., Barrington, G.M., Garry, F.B., Dinsmore, R.P., et R.J. Callan. (2001). Use of systemic disease signs to assess disease severity in dairy cows with acute coliform mastitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218, 567-572.

Werner, D., Evans, H.J., et R.J. Seidler. (1974). Facultatively anaerobic nitrogen-fixing bacteria from the marine environment. *Can. J. Microbiol.* 20, 59-64.

Woolfolk, W., et G.D. Inglis. (2004). Microorganisms associated with field-collected *Chrysoperla rufilabris* (Neuroptera: Chrysopidae) adults with emphasis on yeast symbionts. *Biol. Control* 29, 155-168.

Wysoki, M., et B. Raccah. (1980). A synergistic effect of two pathogenic bacteria from the enterobacteriacea on the Geometrid Boarmia selenaria. *J. Invert. Path.* 35, 209-210.

Xiang, S., Cook, M., Saucier, S., Gillespie, P., Socha, R., Scroggins, R., et L.A. Beaudette. (2010). Development of Amplified Fragment Length Polymorphism-Derived Functional Strain-Specific Markers to Assess the Persistence of 10 Bacterial Strains in Soil Microcosms. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 7126-7135.

Yigit, H., Anderson, G.J., Biddle, J.W., Steward, C.D., Kamile Rasheed, J., Valera, L.L., McGowan Jr., J. E., et F.C. Tenover. (2002). Carbapenem resistance in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes* is associated with decreased expression of OmpF and OmpC porin analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3817-3822.

Yokoi, H., Saitsu, A., Uchida, H., Hirose, J., Hayashi, S., et Y. Takasaki. (2001). Microbial hydrogen production from sweet potato starch residue. *J. Biosci. Bioeng.* 91, 58-63.

Yoshida, N., Oeda, K., Watanabe, E., Mikami, T., Fukita, Y., Nishimura, K., Komai, K., et K. Matsuda. (2001). Chaperonin turned insect toxin. *Nature* 411, 44.

Zhang, C., Lv, F.X., et X.H. Xing. (2011). Bioengineering of the *Enterobacter aerogenes* strain for biohydrogen production. *Bioresour. Technol.* 102, 8344-8349.

## Annexes

### Annexe A. Croissance de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans divers milieux

**Tableau A-1. Croissance de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans un milieu liquide à diverses températures**

Milieu	28 °C	32 °C	37 °C	42 °C
Bouillon de soja Trypticase	+	+	+	+
Sérum ovin	~	~	~	~
Sérum fœtal bovin	+	+	+	(+)
Milieu Eagle modifié de Dulbecco	+	+	-	-

– indique l'absence de croissance, + indique une croissance, ~ indique une faible croissance, (+) indique une croissance retardée (après 15 h)

Données produites par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale de Santé Canada. Croissance de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans un bouillon de culture, mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 500 nm, dans quatre milieux de culture différents et à différentes températures : la concentration de bactéries au temps zéro était de  $1 \times 10^5$  UFC/mL. Les mesures ont été relevées toutes les 15 minutes pendant une période de 24 heures à l'aide d'un spectrophotomètre multipuits.

**Tableau A-2. Caractéristiques de croissance de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* dans un milieu solide à diverses températures**

Milieu	28 °C	37 °C
Citrate <sup>a</sup>	n.d.	+
Lysine-fer <sup>b</sup>	+	+
Croissance sur gélose de MacConkey <sup>c</sup>	+	+
Fermentation du lactose sur gélose de MacConkey <sup>c</sup>	+	+
Gélose mannitol-sel <sup>d</sup>	-	-
Croissance sur gélose à l'amidon <sup>e</sup>	n.d.	+
Hydrolyse de l'amidon <sup>e</sup>	n.d.	+
Trois sucres-fer – avec rouge de phénol <sup>f</sup>	+	+
Croissance sur gélose à l'urée <sup>g</sup>	+	+
Hydrolyse de l'urée <sup>g</sup>	-	-
Activité de la catalase sur saline tamponnée au tris <sup>h</sup>	+	n.d.
Croissance sur gélose au sang de mouton <sup>i</sup>	+	+
Hémolyse du sang de mouton <sup>j</sup>	-	-

+ positif pour la croissance ou l'essai; - négatif pour la croissance ou l'essai; n.d. absence de données

Données produites par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale de Santé Canada.

<sup>a</sup> Essai d'utilisation du citrate : capacité à utiliser le citrate en tant que source unique de carbone.

<sup>b</sup> Détection simultanée de la lysine décarboxylase et de la formation de sulfure d'hydrogène.

<sup>c</sup> Détection des organismes coliformes; capacité du microorganisme à fermenter le lactose.

<sup>d</sup> Isolement et différenciation des staphylocoques.

<sup>e</sup> Milieu différentiel permettant de déterminer la capacité d'un organisme à produire des enzymes extracellulaires qui hydrolysent l'amidon.

<sup>f</sup> Bacille entérique Gram négatif reposant sur la fermentation du glucose, du lactose et du saccharose ainsi que sur la production de sulfure d'hydrogène.

<sup>g</sup> Dépistage des entéropathogènes dans les échantillons de selles - métabolisme de l'urée.

<sup>h</sup> Essai sur la catalase mesurant la détoxification enzymatique du peroxyde d'hydrogène.

<sup>i</sup> Hémolyse du sang de mouton. Des bactéries (5 000 UFC, 20 µL) ont été déposées sur la gélose au sang et mises à incuber pendant 24 heures.

## Annexe B. Éclosions chez les humains

**Tableau B-1. Éclosions d'*E. aerogenes* chez les humains**

Pays	Endroit	Année(s)	Cas	Sommaire	Référence
États-Unis	Children's Memorial Hospital	1976	7	Septicémie chez 7 nourrissons, éclosion due à une solution intraveineuse administrée par perfusion	Edwards et al., 1978
France	Hôpital de Clermont-Ferrand	Janvier 1988 - août 1989	219	Propagation de trois β-lactamases à spectre étendu (CTX-1, CAZ-5, CAZ-6) dans les bactéries <i>E. aerogenes</i> et <i>K. pneumoniae</i> en milieu hospitalier	de Champs et al., 1991a
France	Hôpital Salvator	Septembre-décembre 1993	10	Patients colonisés ou infectés par une souche d' <i>E. aerogenes</i> sans résistance aux antibiotiques	Davin-Regli et al., 1996b
France	Hôpital Pellegrin	Janvier-octobre 1993	73	109 souches d' <i>E. aerogenes</i> isolées dans l'urine, les voies respiratoires ou le pus de patients malades; éclosion due à une souche productrice de céphalosporinase déréprimée qui a ensuite acquis des plasmides de résistance aux antibiotiques	Arpin et al., 1996
France	Hôpital Universitaire du Bocage	1993 - 1994	10	10 isolats de souches d' <i>E. aerogenes</i> productrices de TEM-24 (sang, urine, selles) et détection de TEM-24 dans les bactéries <i>Escherichia coli</i> et <i>Citrobacter freundii</i> après que l'éclosion a semblé indiquer une dissémination de TEM-24	Neuwirth et al., 1996
Belgique	Hôpital Érasme	1994 - 1995	34	Souche unique d' <i>E. aerogenes</i> multirésistante dans les unités de soins intensifs, responsable de cas de pneumonie, d'infection des voies urinaires et de bactériémie	De Gheldre et al., 1997
Belgique	Centre hospitalier universitaire Saint-Pierre	1995	33	45 isolats d' <i>E. aerogenes</i> prélevés chez 22 patients infectés et 11 patients colonisés; éclosion due à deux groupes clonaux	Jalaluddin et al., 1998
Autriche	Hôpital universitaire d'Innsbruck	Mai-juin 1995	7	Isolats d' <i>E. aerogenes</i> (sang, selles, sécrétions trachéales, urine, écouvillonnage du nez) indiscernables, dont 4 provenant de l'éclosion confirmée	Allerberger et al., 1996
Inde	University College of Medical Sciences et Guru Tegh Bahadur Hospital	1995 - 1996	13	<i>E. aerogenes</i> responsable de cas de septicémie dans une unité néonatale de soins intensifs : éclosion due au tuyau en caoutchouc d'un dispositif d'aspiration, 6 décès	Loiwal et al., 1999
France	Hôpital de Brest	Janvier 1996 - août 1997	26	Isolement d' <i>E. aerogenes</i> chez 26 nouveau-nés, dont 11 cas d'infection et 15 cas de colonisation, qui ont guéri grâce au lait maternel	Burnichon et al., 2004

<b>Pays</b>	<b>Endroit</b>	<b>Année(s)</b>	<b>Cas</b>	<b>Sommaire</b>	<b>Référence</b>
France	Centre hospitalier universitaire d'Amiens	Octobre 1996 - août 1999	165	Total de 743 isolats d' <i>E. aerogenes</i> , dont 165 étaient des clones producteurs de TEM-24	Mammeri, H. et. al., 2001
Belgique	Hôpital Érasme	1998	12	12 isolats d' <i>E. aerogenes</i> , dont 7 chez des patients présentant une infection des voies urinaires et les autres chez des patients seulement colonisés (écouvillonnage rectal); un clone était responsable de la plupart des cas	Piagnerelli et al., 2000
Espagne	Hospital Clinico San Carlos	Décembre 2000 -janvier 2001	10	10 isolats d' <i>E. aerogenes</i> producteurs de $\beta$ -lactamases à spectre étendu de type TEM-24, provenant de la même origine clonale, isolés à partir d'urine, de sang, de croûtes ou de plaies	Saldo et al., 2003
Fidji	Colonial War Memorial Hospital	Mai 2007	10	10 isolats d' <i>E. aerogenes</i> productrice de $\beta$ -lactamases à spectre étendu prélevés en unité néonatale de soins intensifs, responsables de cas de septicémie causés par une souche unique chez des nouveau-nés; 3 nourrissons décédés	Narayan et al., 2009

## Annexe C. Éléments transposables d'*E. aerogenes*

**Tableau C-1. Plasmides décelés dans des souches d'*E. aerogenes* et leurs caractéristiques**

Nom	Groupe	Souche	Caractéristiques d'adaptation ou de résistance	Références
pRYC103T24	Inc A/C <sub>2</sub>	n.d.	Multirésistance au chloramphénicol, aux sulfamides, au triméthoprime, aux β-lactames et aux aminoglycosides, et résistance au mercure	Machado et al., 2007; Novaïs et al., 2010
pIP833	n.d.	BM2688	Résistance à l'amikacine, à la kanamycine, à la tobramycine, à la nétilmicine, aux sulfamides, aux composés quaternaires, à la ticarcilline et au bromure de cétyltriméthylammonium	Ploy et al., 1998
pCFF04	7/M	KpCF104	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résistance à toutes les β-lactames, y compris les oxyiminocéphèmès, à l'exception des céphamycines et de l'imipénème.</li> <li>Résistance également aux aminoglycosides (amikacine, kanamycine, nétilmicine, tobramycine), aux sulfamides et aux tétracyclines</li> </ul>	de Champs et al., 1991a
pCFF74	7/M	KpCF1104	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résistance à toutes les β-lactames, à l'exception des céphamycines et de l'imipénème, avec un degré élevé de résistance à la céftazidime et à l'aztréonam.</li> <li>Résistance également aux aminoglycosides (amikacine, kanamycine, nétilmicine, tobramycine), aux sulfamides et aux tétracyclines</li> </ul>	de Champs et al., 1991a
pCFF041	6/C	KpCF1041	Résistance à toutes les β-lactames, y compris les oxyiminocéphèmès (à l'exception des céphamycines et de l'imipénème), aux aminoglycosides (amikacine, kanamycine, nétilmicine, tobramycine), aux sulfamides, au triméthoprime et au chloramphénicol	de Champs et al., 1991a
pSMN1	n.d.	Souche 62-1	Sécrétion de l'aérobactine, un sidérophore chélateur du fer	McDougall et Neilands, 1984; Waters et Crosa, 1988
pOLA52	IncX1	DSM30053	<ul style="list-style-type: none"> <li>Système de pompes refoulantes conférant une résistance à l'olaquindox, au chloramphénicol et au bromure d'éthidium</li> <li>Résistance à l'ampicilline</li> <li>Fimbria de type 3</li> </ul>	Burmolle et al., 2008; Norman et al., 2008
pEA1509_A	n.d.	EA1509E	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résistance aux β-lactames, aux aminoglycosides, aux sulfamides</li> <li>Résistance au mercure</li> <li>Transporteur ABC</li> </ul>	Diene et al., 2012
n.d.	IncF	YS10 et YS11	Pompe refoulante des fluoroquinolones	Kang et al., 2009; Park et al., 2009

n.d. indique que les données sur la souche en question ne sont pas disponibles

**Tableau C-2. Intégrons décelés dans des souches d'*E. aerogenes* et leurs caractéristiques**

Groupe	Souche	Caractéristiques de résistance	Références
Classe 1	MPU 5E MPU 29E	Résistance à la streptomycine, à la spectinomycine, à la nétilmicine, au chloramphénicol, à la ticarcilline, à la pipéracilline, à la combinaison pipéracilline + tazobactame, au co-trimoxazole, au sulfaméthoxazole	Koczura et al., 2011
Classe 1	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métauxo-β-lactamases de type IMP-1</li> <li>• Résistance aux aminoglycosides, aux β-lactamases à large spectre, à l'imipénème</li> </ul>	Shibata et al., 2003; Walsh et al., 2005
Classe 1	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ESLB</li> <li>• Résistance aux sulfamides (gènes sul1 et sul2)</li> <li>• Résistance au triméthoprime (dfrA2d)</li> </ul>	Frank et al., 2007

n.d. indique que les données sur la souche en question ne sont pas disponibles

**Annexe D. Gènes en cause dans la résistance aux antibiotiques présents dans le génome de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* (CP002824)**

**Tableau D-1. Gènes en cause dans la neutralisation de l'antibiotique**

<b>Symbol du gène</b>	<b>Caractéristique/fonction du gène</b>
ampC	β-lactamase, dégradation de l'agent antimicrobien (pénicillines et céphalosporines)
ampD	N-acétylmuramoyl-L-alanine amidase, régulation de l'expression du gène ampC
Aucun	Chloramphénicol acétyltransférase (EC 2.3.1.28), désactivation du chloramphénicol

**Tableau D-2. Gènes en cause dans la modification du transport de l'antibiotique**

<b>Symbol du gène</b>	<b>Caractéristique/fonction du gène</b>
marA	Activateur transcriptionnel de marB
marB	Pompe de résistance à plusieurs antibiotiques, refoulement de plusieurs agents antimicrobiens
marR	Répresseur transcriptionnel de marB
acrA	Activateur transcriptionnel d'acrB
acrB	Pompe refoulante polychimiothérapeutique, refoulement de plusieurs agents antimicrobiens
acrR	Répresseur de la transcription de la pompe refoulante polychimiothérapeutique acrB
tolC	Protéine de la membrane externe en cause dans la sécrétion de type 1, refoulement de plusieurs agents antimicrobiens
Aucun	Protéine de la membrane externe, famille OMP85, porine

**Annexe E. Facteurs de virulence présents dans le génome de la souche ATCC 13048 d'*E. aerogenes* (CP002824)**

**Tableau E1. Gènes associés au facteur de virulence d'*E. aerogenes***

Facteur de virulence	Gènes
Fimbria de type 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Protéine d'ancrage FimD</li><li>• Protéines régulatrices FimB et FimE</li><li>• Sous-unité majeure FimA</li><li>• Protéine FimI</li></ul>
Sidérophore	<ul style="list-style-type: none"><li>• Entérobactine synthétase, EntE et EntF</li><li>• Récepteur du sidérophore aérobactine, lutA</li><li>• Transporteur fer-hydroxamate, FhuABC</li></ul>
Lipopolysaccharides	Divers gènes en cause dans la formation et le transport périplasmique des lipopolysaccharides

## Annexe F. Pathogénicité d'*E. aerogenes* chez les espèces non humaines

Détails des infections mentionnées à la section 1.1.3.1. Les deux tableaux suivants présentent des renseignements spécifiques sur les vertébrés et les invertébrés, respectivement.

**Tableau F-1. Rapports des effets nocifs sur les vertébrés**

Organisme hôte	Détails de l'infection	Résultat/autre information	Référence
Embryons de poulet	<p>Des inoculats ont été préparés à partir de cultures isolées dans l'intestin d'abeilles domestiques.</p> <p>Les suspensions bactériennes ont été inoculées dans la cavité allantoïdienne d'embryons de poulet.</p> <p>Les embryons auxquels <i>E. aerogenes</i> a été inoculé sont morts le deuxième jour après l'inoculation.</p> <p>L'allantochorion était nécrotique.</p>	<p><i>E. aerogenes</i> fait partie de la microflore normale de l'intestin d'<i>A. mellifera</i>.</p> <p><i>E. aerogenes</i> est pathogène pour les embryons de poulet.</p>	Dugalic-Vrndic et al., 2010
Chiennes	<i>E. aerogenes</i> a été isolé à partir d'écouvillonnages vaginaux chez des chiennes atteintes de métrite.	<i>E. aerogenes</i> est en général considéré comme un agent pathogène opportuniste chez les chiens.	Shambulingappa et Manegar, 2010
Vaches (Holstein-Friesian)	<p><i>E. aerogenes</i> a été inoculé dans les mamelles de vaches afin d'induire une infection à des fins expérimentales.</p> <p>Les vaches inoculées en bonne santé ont développé une mammite aiguë.</p> <p>Les vaches neutropéniques inoculées n'ont manifesté, au début, qu'une légère enflure qui a évolué en une réaction inflammatoire extrême.</p>	<p>Les vaches en bonne santé atteintes de mammite aiguë ont guéri en deux semaines.</p> <p>Les vaches neutropéniques n'ont pas guéri. L'infection a entraîné une nécrose et des dommages irréversibles de la glande mammaire.</p>	Jain et al., 1971
Vaches (Holstein-Friesian)	<p><i>E. aerogenes</i> a été isolé chez des vaches laitières chez lesquelles la mammite due à <i>Streptococcus agalactiae</i> avait été éliminée.</p> <p>Des inoculats ont été préparés en déposant en stries des cultures en bouillon sur des géloses au sang, puis ont été réinjectés aux vaches.</p> <p>Toutes les vaches auxquelles l'inoculat a été injecté ont développé une mammite.</p>	Une vache est morte à cause de la mammite.	Carroll et al., 1969
Vaches	Rapports de cas sur quatre différents troupeaux présentant	Il a été déterminé que l'incidence des infections à <i>E. aerogenes</i> était directement proportionnelle au nombre	Jasper et al., 1975

<b>Organisme hôte</b>	<b>Détails de l'infection</b>	<b>Résultat/autre information</b>	<b>Référence</b>
	des mammites. Il a été déterminé qu' <i>E. aerogenes</i> était responsable de 10 % des organismes coliformes isolés des cas de mammite dans huit troupeaux.	d'organismes présents sur la peau des mamelles.	
Tatous ( <i>Dasyurus novemcinctus</i> , <i>Euphractus sexcinctus</i> , espèce de Cabassous, espèce de <i>Tolypeutis</i> , <i>Prionodontes maximus</i> )	Tatous en captivité au zoo de São Paulo, au Brésil.  <i>E. aerogenes</i> a été isolé dans des échantillons fécaux prélevés de spécimens atteints d'infections à entérobactéries.	L'infection n'a causé aucun décès.  Les tatous ont été traités avec du chloramphénicol, de l'ampicilline ou une combinaison triméthoprime + sulfaméthoxazole jusqu'à la disparition des signes d'infection ou jusqu'à l'obtention de résultats négatifs aux analyses en laboratoire.	Diniz et al., 1997
Fourmiliers géants et de plus petite taille ( <i>Tamandua tetradactyla</i> et <i>Myrmecophaga tridactyla</i> )	Fourmiliers en captivité au zoo de São Paulo, au Brésil.  <i>E. aerogenes</i> a été isolé dans des échantillons fécaux prélevés sur des spécimens atteints d'entérite.	Les spécimens infectés ont été traités par une combinaison triméthoprime + sulfaméthoxazole ou par du chloramphénicol jusqu'à ce que les résultats des analyses en laboratoire soient négatifs pour <i>E. aerogenes</i> et qu'aucun signe clinique d'infection ne soit présent.  <i>E. aerogenes</i> est un entéropathogène pour les espèces <i>Tamandua tetradactyla</i> et <i>Myrmecophaga tridactyla</i> et peut causer une septicémie.  Aucun décès dû à l'infection n'a été signalé dans cette étude.	Diniz et al., 1995
Chinchilla ( <i>Chinchilla lanigera</i> )	Éclosion fatale dans une vaste colonie de reproduction.  On soupçonne qu'un apport inadéquat d'éléments nutritifs (en particulier de fibres), un mauvais système de ventilation et un degré élevé d'humidité relative aient entraîné l'éclosion due aux agents pathogènes opportunistes <i>E. aerogenes</i> et <i>Proteus mirabilis</i> .  Les signes d'infection étaient la léthargie, l'anorexie, la conjonctivite, la toux, une forte diarrhée en alternance avec des phases de constipation, et la pyrexie.	La maladie a généralement duré une semaine, mais la mort pouvait survenir 12 à 48 heures après les premiers signes d'infection.  Le traitement consistait au début en une dose de 300 mg/jour/animal de chloramphénicol et de l'enrofloxacine dans 200 mg/L d'eau potable administrée par voie orale pendant 21 jours, et a permis d'observer une amélioration clinique limitée.  Les bactéries <i>E. aerogenes</i> et <i>P. mirabilis</i> ont toutes deux été isolées dans le contenu intestinal et les poumons des carcasses et sont considérées comme des agents pathogènes	Bautista et al., 2007

<b>Organisme hôte</b>	<b>Détails de l'infection</b>	<b>Résultat/autre information</b>	<b>Référence</b>
		opportunistes pour le Chinchilla lanigera.	

**Tableau F-2. Rapports des effets nocifs sur les invertébrés**

Organisme hôte	Détails de l'infection	Résultat/autre information	Référence
Larves de boarmie lunulée ( <i>Boarmia selenaria</i> )	<p>Infection épizootique causée par <i>E. aerogenes</i> et <i>P. mirabilis</i> dans un élevage de masse en laboratoire.</p> <p>Isolats bactériens prélevés sur des larves infectées homogénéisées.</p> <p>L'induction de l'infection en laboratoire a été réalisée par étalement de la suspension bactérienne isolée sur des feuilles d'avocat données à manger aux spécimens.</p> <p>Les spécimens ont présenté une perte d'appétit, un ralentissement des mouvements et une paroi corporelle intacte, mais flasque.</p>	<p>Mortalité chez les larves de moyenne et de grande taille dans le groupe infecté naturellement et dans le groupe infecté en laboratoire.</p> <p><i>E. aerogenes</i> seule présentait un taux de mortalité inférieur à celui de sa combinaison avec <i>Proteus mirabilis</i>.</p>	Wysoki et Raccah, 1980
Mineuse des agrumes ( <i>Phyllocnistis citrella</i> )	<p>Larves de <i>P. citrella</i> malades recueillies dans les récoltes d'agrumes de limettier (<i>Citrus aurantifolia</i>).</p> <p><i>E. aerogenes</i>, espèce de <i>Serratia</i> et espèce de <i>Pseudomonas</i> isolées dans la carcasse.</p>	<p>Mortalité chez les <i>P. citrella</i> malades.</p> <p>Parmi les infections à <i>E. aerogenes</i> induites en laboratoire, le taux de mortalité de <i>P. citrella</i> était en moyenne de 71,9 % après 48 heures.</p> <p><i>E. aerogenes</i> n'a entraîné aucun effet nocif pour la plante hôte, <i>C. aurantiflora</i>, ni pour un mammifère représentatif, <i>M. musculus</i>.</p>	Meca et al., 2009
Lombrics ( <i>Hoplochaetella suctoria</i> )	<p>Des lombrics ont été prélevés dans divers sols où ils sont naturellement présents en Inde pendant une période de trois ans.</p> <p>Infection induite en laboratoire par étalement de cultures microbiennes spécifiques (isolées à partir de vers malades) sur l'épiderme des lombrics.</p>	<p>Il a été démontré qu'<i>E. aerogenes</i> était la seule espèce pathogène responsable de la maladie chez les lombrics, presque tous les cas ayant abouti à la mort.</p> <p>Six jours après l'infection, le corps entier se couvre de taches, les vers deviennent inactifs et finissent par mourir.</p> <p>La coupe histologique des vers malades a montré une nécrose irrégulière de la région épidermique.</p> <p>Les vers malades étaient plus souvent présents dans les conduites d'évacuation des cuisines et dans les bouses de vache contenant des feuilles en putréfaction.</p> <p>Des vers en bonne santé sont devenus malades lorsqu'ils ont</p>	Rao et al., 1983

<b>Organisme hôte</b>	<b>Détails de l'infection</b>	<b>Résultat/autre information</b>	<b>Référence</b>
		étaient placés dans des pots occupés auparavant par des vers malades.	
Larves de tribolium rouge de la farine ( <i>Trilobium castaneum</i> )	Des cultures d' <i>E. aerogenes</i> ont été isolées dans les intestins de <i>T. castaneum</i> . La technique de la dilution dans les aliments a été utilisée pour infecter <i>T. castaneum</i> à des fins expérimentales. Les larves infectées étaient presque immobiles avant de mourir.	L'examen de l'hémocoele et de l'intestin des larves mortes a révélé un nombre important de souches d' <i>E. aerogenes</i> . Les larves infectées à <i>E. aerogenes</i> avaient un taux de mortalité de 94,3 %, tandis que les témoins avaient un taux de mortalité de 5,5 % dû à la contamination. <i>E. aerogenes</i> est extrêmement pathogène au stade larvaire, mais pas aux stades postlarvaires.	Kumari et Neglund, 1985
Crevettes d'eau douce (espèce non précisée)	Crevettes d'eau douce naturellement infectées, élevées en bassins artificiels. Des infections ont également été induites expérimentalement au moyen d'isolats bactériens provenant des spécimens naturellement infectés.	Les crevettes infectées ont présenté des lésions cuticulaires.	Aly et El-Attar, 2001