

Évaluation préalable concernant

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 31480)

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 700370)

Pseudomonas aeruginosa (ATCC 700371)

Environnement Canada

Santé Canada

Juin 2012

SOMMAIRE

En application de l'alinéa 74(b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont procédé à l'évaluation préalable de trois souches de *Pseudomonas aeruginosa* (souches ATCC 31480, 700370 et 700371). Ces souches figurent sur la Liste intérieure (LI), ce qui indique qu'elles ont été ajoutées à la Liste en vertu de l'article 105 de la LCPE (1999) parce qu'elles ont été fabriquées ou importées au Canada entre le 1^{er} janvier, 1984 et le 31 décembre, 1986 et qu'elles ont pénétré dans l'environnement ou y ont été rejetées sans être assujetties à des conditions fixées aux termes de la *Loi* ou de toute autre loi fédérale ou provinciale.

L'espèce *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie généralement considérée comme ubiquiste que l'on trouve à l'état naturel dans de nombreux milieux environnementaux; il s'agit probablement de l'une des espèces bactériennes les plus répandues. Elle peut s'adapter à un grand nombre de niches écologiques et s'y multiplier, en particulier celles qui sont humides. Elle possède des caractéristiques pouvant lui conférer une utilité dans divers secteurs industriels et commerciaux, notamment dans des applications pour la dégradation des déchets (en particulier dans les raffineries de pétrole), dans les textiles, les pâtes et papiers, le secteur minier et l'industrie des explosifs, de même que dans les produits de nettoyage de tuyaux d'égouts et de dégraissage commerciaux et domestiques, les additifs pour fosse septique et les produits de nettoyage général et de désodorisation.

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (Programme de l'importation de zoonose pathogène) considère *P. aeruginosa* comme un agent pathogène appartenant au groupe de risque 2. Habituellement, ce groupe de risque comprend tous les agents pathogènes pouvant entraîner une maladie, mais qui, en conditions normales, sont peu susceptibles de présenter un risque grave pour les organismes présents dans l'environnement. Au besoin, il existe des traitements et des mesures préventives efficaces, et le risque de propagation est limité.

La littérature scientifique indique que ce microorganisme a un potentiel pathogène pour l'humain, et ce tant pour les personnes en bonne santé que pour celles dont le système immunitaire est affaibli. L'Agence de la santé publique du Canada considère *P. aeruginosa* comme un agent anthropopathogène appartenant au groupe de risque 2. *P. aeruginosa* est capable de se répandre et d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques, ce qui peut nuire à l'efficacité des antibiotiques qui sont actuellement utilisés pour traiter les infections causées par cette bactérie. *P. aeruginosa* produit un large éventail d'enzymes et de toxines extracellulaires qui contribuent fortement à son pouvoir pathogène chez les personnes qui y sont sensibles.

Afin de préciser si les organismes vivants inscrits sur la LI sont toujours fabriqués ou importés au Canada, un avis a été émis en application de l'alinéa 71(1)a) de la LCPE (1999). Aucune activité industrielle (importation ou fabrication) n'a été signalée pour ces substances au Canada pour l'année de déclaration 2008. Ces résultats indiquent qu'en 2008, les trois souches de *P. aeruginosa* inscrites sur la LI (31480, 700370 et 700371) n'ont pas été importées ni fabriquées, d'où la faible probabilité d'une exposition à ces substances en raison d'une activité commerciale au Canada.

À la lumière des renseignements dont on dispose et jusqu'à ce que de nouvelles données indiquent que les substances mentionnées ci-dessus pénètrent ou peuvent pénétrer dans l'environnement en raison d'une activité commerciale ou depuis une autre source anthropique, il est proposé de considérer que ces substances ne pénètrent pas ou ne sont pas susceptibles de pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une 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, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie ou encore à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. C'est pourquoi il est proposé de considérer que ces substances ne remplissent pas les critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Toutefois, si la probabilité d'exposition devait s'accroître à la suite de nouvelles activités, il y aurait un risque pour la santé humaine et pour l'environnement en raison de la pathogénicité et de la toxicité de *P. aeruginosa* pour les espèces humaines et non humaines sensibles. Ainsi, on s'inquiète du fait que de nouvelles activités faisant intervenir les substances susmentionnées qui n'ont pas été relevées ou évaluées en application de la LCPE (1999) puissent faire en sorte que ces substances remplissent les critères énoncés à l'article 64 de la *Loi*. Il est donc recommandé d'appliquer à ces substances les dispositions concernant une nouvelle activité qui sont énoncées au paragraphe 106(3) de la *Loi*. De cette façon, on veillera à ce que toute nouvelle fabrication, importation ou utilisation des substances en question fasse l'objet d'évaluations des risques pour l'environnement et la santé humaine, comme il est précisé à l'article 108 de la *Loi*, avant que ne soit envisagée l'introduction de ces substances au Canada.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	ii
INTRODUCTION	1
1.1 <i>Caractérisation</i>	2
1.1.1 Identification taxinomique et historique de la souche.....	2
1.1.2 Transfert génétique	4
1.1.3 Pathogénicité et toxicité.....	5
1.1.4 Autres caractéristiques écologiques.....	7
1.2 <i>Effets</i>	7
1.2.1 Effets écologiques	7
1.2.2 Effets sur la santé humaine	9
1.3 <i>Gravité du danger</i>	14
2. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	14
2.1 <i>Sources d'exposition</i>	15
2.2 <i>Caractérisation de l'exposition</i>	15
2.2.1 Environnement.....	15
2.2.2 Humains	16
3. CARACTÉRISATION DES RISQUES	17
4. CONCLUSION.....	18
5. RÉFÉRENCES	19
ANNEXE 1A : Caractéristiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> inscrites à la LI – taux de croissance dans un bouillon de trypticase de soya*	33
ANNEXE 1B : Caractéristiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> inscrites à la LI – croissance dans différents milieux à des températures de 28 et 37 °C (48 heures)*	34
ANNEXE 1C : Caractéristiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> inscrites à la LI – analyse de l'ester méthylique d'acide gras (EMAG)*	35
ANNEXE 2 : Liste de certains éléments mobiles et des caractéristiques connexes des <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36
ANNEXE 3 : Liste des toxines produites par la <i>P. aeruginosa</i>	37
ANNEXE 4 : Valeurs DL ₅₀ pour <i>P. aeruginosa</i> et ses toxines	41
ANNEXE 5A : Pathogénicité/toxicité pour les plantes, les invertébrés et les vertébrés (études contrôlées)	42
ANNEXE 5B : Pathogénicité/toxicité pour les vertébrés dans l'environnement naturel.....	52
ANNEXE 6 : Épidémies sélectionnées causées par la <i>P. aeruginosa</i> et rapportées dans les ouvrages scientifiques.....	55

ANNEXE 7 : Points à considérer pour les niveaux de gravité du danger, de l'exposition et des risques en vertu du « Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la <i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)</i> de Santé Canada et d'Environnement Canada.	57
--	-----------



INTRODUCTION

Conformément à l'article 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (la « LCPE (1999) » ou la *Loi*), 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 (LI) 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 LCPE (1999)). Ces organismes vivants ont été nommés et ont été ajoutés à la LI en vertu de l'article 105 de la LCPE (1999) parce qu'ils ont été fabriqués ou importés au Canada entre le 1 janvier, 1984 et le 31 décembre 1986 et qu'ils ont pénétré dans l'environnement ou qu'ils y ont été rejetés sans être assujettis à des conditions fixées aux termes de la Loi ou de toute autre loi fédérale ou provinciale.

Les évaluations préalables visent à étudier les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence. La présente évaluation préalable a tenu compte des renseignements sur les risques obtenus dans le domaine public ainsi qu'à partir des données de recherche non publiées et d'experts internes et externes. Les renseignements liés à l'exposition ont également été obtenus à partir du domaine public et d'un avis obligatoire (enquête) pour la collecte de renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) 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 document-cadre d'évaluation des risques intitulé « Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* ».

Les données propres aux trois souches de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 31480, ATCC 700370 et ATCC 700371) inscrites à la LI sont identifiées comme telles. Lorsqu'aucune donnée n'était disponible concernant ces trois souches particulières, des données de substitution provenant de recherches documentaires sur les souches de *P. aeruginosa* et le genre *Pseudomonas* ont été utilisées. Les organismes de substitution sont identifiés dans chaque cas au niveau taxinomique fourni par la source. Les renseignements recueillis jusqu'en juin 2010 ont été pris en considération et inclus au présent rapport.

1. ÉVALUATION DU DANGER

Une évaluation du danger permet de caractériser un micro-organisme (section 1.1) et de déterminer les effets nocifs potentiels sur l'environnement et la santé humaine ainsi que l'étendue et la durée de ces effets (section 1.2). Les dangers peuvent être causés par le micro-organisme lui-même ou par son matériel génétique, ses toxines, ses métabolites ou ses composants structuraux.

1.1 Caractérisation

1.1.1 Identification taxinomique et historique de la souche

L'identification taxinomique exacte d'un micro-organisme est essentielle pour distinguer les espèces et les souches pathogènes de celles qui ne le sont pas. Il est souvent nécessaire d'utiliser une approche polyphasique combinant des méthodes microbiologiques classiques reposant sur divers outils traditionnels (comme les méthodes à base de culture) avec des outils moléculaires (comme le génotypage et l'analyse des acides gras).

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif et vagile qui se présente sous forme de bâtonnet. Les renseignements concernant la morphologie des colonies des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI et de la souche ATCC 31479 (souche parentale de la souche ATCC 31480) sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Morphologie de colonies sélectionnées des souches ATCC 31479, 31480, 700370 et 700371

N° ATCC	Forme	Taille du diamètre (en mm)	Marge	Hauteur	Couleur	Opacité	Pigment
31479*	légèrement irrégulière	3-6	ridée – ondulée	plate	blanche	légèrement opaque	jaune fluorescent
31480†	circulaire	10	ondulée	soulevée	blanc-cassé/ incolore	opaque	bleu vert diffusant
700370†	circulaire	8	entièrement ondulée	soulevée – légèrement ombonée	brun clair à doré	opaque avec anneaux translucides	vert diffusant
700371†	irrégulière	6	entièrement ondulée	soulevée	blanc cassé/ beige clair	semi-translucide	substance incolore et translucide qui s'étend au-delà de la colonie décrite

* Données issues de l'US Patent 4 288 545 : aspect d'une colonie de *P. aeruginosa* sur la gélose de BTS après 48 h à 35 °C.

† Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada. Se reporter à l'annexe 1B pour obtenir un résumé de la cinétique de croissance des trois souches inscrites à la LI dans différents milieux et à des températures de 28 °C et 37 °C.

Le tableau 2 présente plusieurs aspects de l'identification taxinomique et de l'historique des souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, ATCC 700370 et ATCC 700371 qui figurent à la LIS. La souche HCP (ATCC 31479) est la souche mère ayant subi une mutation chimique pour générer la souche ATCC 31480. Les systèmes BIOLOG et API ont été utilisés pour déterminer que les souches étaient bien des souches de *P. aeruginosa*. Ces approches ont donné des résultats cohérents concernant l'identification biochimique de différents isolats de *P. aeruginosa* d'après les résultats obtenus à partir de l'étude internationale conjointe en

double aveugle de Santé Canada pour l'identification des espèces de *Pseudomonas* (Micah Krichevsky, communication personnelle, 2010).

D'autres données générées par Santé Canada sur la cinétique de croissance à différentes températures (annexe 1A), sur la croissance dans différents milieux à des températures de 28 °C et 37 °C (annexe 1B) et sur l'analyse de l'ester méthylique d'acide gras (EMAG) (annexe 1C) ont permis de confirmer une nouvelle fois l'identification. Il convient de noter que ces techniques ne peuvent servir à différencier les souches inscrites à la LI d'autres souches de *P. aeruginosa*.

Tableau 2 : Identification taxinomique et historique de la souche

	ATCC 31479	ATCC 31480*	ATCC 700371*	ATCC 700370*
Méthode d'identification	AD	BIOLOG, EMAG ^x et marqueur AFLP [†]	BIOLOG, EMAG ^x et API	BIOLOG et EMAG ^x
Source d'origine	sol de Salem, en Virginie (É.-U.)	mutant de la souche mère ATCC 31479	environnement	environnement
Isolé pour :	s.o.	ses activités synergiques avec d'autres bactéries dans le cadre de la dégradation de substances oléagineuses dans les eaux usées	ses propriétés de biodégradation	ses propriétés d'oxydation
Modifications	s.o.	a subi une mutation à partir de la souche mère ATCC 31479 en utilisant de la 8-azaguanine dans une tour biologique de table; pression sélective à partir du pentachlorophénol	aucune	aucune

AD : aucune donnée

s.o. : sans objet

* Données obtenues à partir de Sparker (1981) et du formulaire B d'inscription à la LI (information commerciale confidentielle).

^x Les données EMAG ont été générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada (se reporter à l'annexe 1C).

[†] Données générées par Environnement Canada (Xiang *et al.*, 2010).

Des méthodes génotypiques, comme le séquençage génomique complet (Stover *et al.*, 2000)(Ivanova *et al.*, 2003), le typage génomique multilocus (MLST) (Khan *et al.*, 2008; Curran *et al.*, 2004) et le profilage par polymorphisme de la longueur des fragments de restriction terminaux (T-RFLP) de la région de l'espaceur transcrit interne (ITS1) de l'ARNm 16S-23S (Spasenovski *et al.*, 2009) ont été largement utilisées pour démontrer les relations phylogéniques et les variations génomiques entre les isolats cliniques et environnementaux de *P. aeruginosa*. Les analyses des séquences d'ADNr 16S des trois souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI qui ont été menées par Santé Canada ont démontré une homologie supérieure à 99 % (moins de 10 différences sur les paires de base) par rapport aux autres isolats de *P. aeruginosa* se trouvant dans la bibliothèque d'identification brevetée de MicroSeq® (ATCC 10145, ATCC 27853, ATCC 25619). Cet ensemble de données démontre que l'ADNr 16S provenant des souches de la LI présentées dans la présente étude correspond au niveau approprié du genre et de l'espèce. Les séquences d'ADNr 16S des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI présentent également de grandes similitudes lorsqu'elles sont comparées aux séquences des souches de *P. aeruginosa* publiées dans l'outil BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) du National Center for Biotechnology Information (NCBI) .

Certaines études laissent entendre que certains isolats cliniques de *P. aeruginosa* sont indifférenciables, que ce soit du point de vue phénotypique, génotypique, chimiotaxinomique ou fonctionnel, des isolats environnementaux comme les trois souches inscrites à la LIS. Römling *et al.* (1994) ont signalé qu'un clone souvent isolé chez des patients souffrant de mucoviscidose (fibrose kysitique) était également détecté très fréquemment dans les milieux aquatiques. Alonso *et al.* (1999) ont quant à eux signalé que les isolats se trouvant dans des sols contaminés par des hydrocarbures ainsi que les isolats cliniques de *P. aeruginosa* présentaient des propriétés pathogènes et de biodégradation. Wolfgang *et al.* (2003) ont indiqué que les génomes des souches de *P. aeruginosa*, provenant de sources cliniques ou environnementales distinctes, sont hautement conservés. La taille du génome de la *P. aeruginosa* est d'environ 6,3 Mb (Stover *et al.*, 2000); les isolats provenant des patients souffrant de mucoviscidose et les souches environnementales partagent plus de 80 % de cette séquence génomique (Spencer *et al.*, 2004). La remarquable conservation des gènes codant les protéines associées à la virulence laisse entendre que la plupart des souches de *P. aeruginosa* possèdent, quelle que soit leur source, les mêmes mécanismes pathogènes de base requis pour entraîner une grande variété d'infections.

1.1.2 Transfert génétique

La transmission horizontale de gènes a été reconnue comme l'un des principaux mécanismes à l'origine de l'évolution des micro-organismes. Elle joue un rôle de premier plan dans la capacité de ces derniers à s'adapter aux différents milieux par l'acquisition de nouveaux caractères. Des études menées sur plusieurs souches de *P. aeruginosa* utilisant diverses méthodes d'hybridation ou de comparaison des génomes séquencés ont permis de déterminer que l'acquisition et l'échange de matériel génétique représentaient un facteur important dans la diversité du génome et l'évolution des espèces (Kulasekara et Lory, 2004).

La structure mosaïque du génome de *P. aeruginosa* serait le résultat de multiples acquisitions provenant de différents donneurs au cours de son évolution (Kulasekara et Lory, 2004). Les autres preuves de transmission horizontale de gènes comprennent la présence de gènes ou de vestiges de gènes associés à des éléments mobiles (p. ex., séquences d'insertion, bactériophages, plasmides) et la présence de nombreux îlots génomiques (Kulasekara et Lory, 2004) qui sont des familles multigéniques acquises de façon horizontale. Il a été déterminé que les îlots génomiques de *P. aeruginosa* présentaient des facteurs d'encodage des gènes impliqués dans la mobilité génétique et dans divers caractères de virulence comme les fonctions d'absorption du fer, la résistance aux antibiotiques, la synthèse du biofilm, les systèmes de sécrétion de type III, les toxines et les adhésines qui augmentent la capacité des pathogènes à survivre dans divers hôtes et à entraîner des maladies (Qui *et al.*, 2009; Kulasekara et Lory, 2004).

Les génomes de toutes les souches de *P. aeruginosa* séquencés à ce jour contiennent des fractions importantes de ces îlots génomiques. Les différents gènes contenus dans un seul îlot ont souvent des origines diverses et des blocs se forment graduellement par l'entremise d'événements d'insertion et de suppression (He *et al.*, 2004). Par exemple, l'îlot génomique PAPI-1, un îlot bien caractérisé de *P. aeruginosa*, contient des gènes qui présentent une similitude importante avec des agents phytopathogènes tels que les agents *Xylella fastidiosa*, *Agrobacterium tumefaciens*, *P. syringae* et *Xanthomonas campestris* (Ramos, 2004).

Des modifications génétiques par conjugaison ont été observées dans les souches cliniques et environnementales de *P. aeruginosa* (Kidambi *et al.*, 1994; Klockgether *et al.*, 2004; Malloff *et al.*, 2001; Poirel *et al.*, 2004; Yu et Head, 2002), et dans l'eau douce (O'Morchoe *et al.*, 1988). L'îlot PAPI-1, encodant un certain nombre de facteurs de virulences participant à l'attachement, à la synthèse du biofilm et à la résistance aux antibiotiques, aurait été transféré aux souches de *P. aeruginosa* réceptrices par conjugaison (Qui *et al.*, 2006).

La transduction est un autre mécanisme important du transfert de gènes pour *P. aeruginosa*. Les bactériophages de *P. aeruginosa* se sont avérés d'excellents transducteurs pour les communautés microbiennes présentes naturellement dans l'environnement. Par exemple, Ripp *et al.* (1994) ont signalé que le phage UT1 était capable de servir d'intermédiaire dans le cadre du transfert d'ADN chromosomique et plasmidique entre les souches de *P. aeruginosa* ainsi qu'entre les souches de *P. aeruginosa* et les populations indigènes de micro-organismes dans les milieux aquatiques lacustres naturels.

L'impact du transfert de gènes entre les souches de *P. aeruginosa* a été mis en évidence par leur capacité à s'adapter dans différentes niches écologiques, par leur capacité à infecter un large éventail d'organismes hôtes et, de façon plus bouleversante, par l'apparition et la diffusion rapide de gènes d'antibiorésistances multiples (Blahova *et al.*, 1998; Harrison *et al.*, 2010; He *et al.*, 2004).

1.1.3 Pathogénicité et toxicité

On attribue la capacité de la *P. aeruginosa* d'être à l'origine d'infections (pathogénicité) chez les humains et les espèces non humaines à un large éventail de mécanismes, y compris l'attachement, l'invasion, le contournement des mécanismes de défense des organismes hôtes et les dommages infligés aux cellules de ces derniers (Salyers et Whitt, 2002).

La première étape de la séquence pathogène des infections animales par la *P. aeruginosa* est la colonisation de la surface épithéliale à l'aide de certaines adhésines pour établir le contact avec des surfaces biologiques. L'attachement de *P. aeruginosa* non mucoïde aux cellules épithéliales des mammifères se produit principalement par l'intermédiaire des pili de type IV qui représentent 90 % de la capacité d'attachement. Chez les patients souffrant de mucoviscidose, *P. aeruginosa* se lie également à la mucine constituant le composant principal du mucus; ce dernier forme un gel visqueux qui piège les particules inhalées dans l'épithélium des voies respiratoires (Ramos, 2004).

Après la première étape de colonisation des mammifères, *P. aeruginosa* fabrique plusieurs produits extracellulaires qui peuvent endommager les tissus et permettre une diffusion par l'entremise de la circulation sanguine (toxinogénicité). Se reporter à l'annexe 3 pour obtenir des renseignements plus complets sur ces toxines.

De nombreux agents pathogènes, y compris *P. aeruginosa*, combinent la production de facteurs de virulence avec une densité de population de cellules bactériennes pour vaincre les mécanismes de défense de l'organisme hôte pour porter une attaque collective. Cette stratégie dépend de la capacité d'une cellule bactérienne donnée à détecter la présence d'autres cellules bactériennes et, en réponse, à exprimer de façon différentielle certains ensembles de gènes. Cette communication intercellulaire est appelée « quorum –sensing » (QS). La production de plusieurs toxines extracellulaires de la *P. aeruginosa* décrites à l'annexe 3 est coordonnée au QS. Les systèmes de QS fonctionnent de façon similaire dans la plupart des bactéries à Gram négatif, avec un inducteur (I) responsable de la biosynthèse

d'une molécule, appelée molécule auto-inductrice, signalant la présence d'homosérine lactone acylée (HSL). La concentration de molécules auto-inductrices augmente avec l'accroissement de la densité cellulaire. Un récepteur (R) se lie à la molécule auto-inductrice parente, formant un complexe qui active la transcription du gène cible et permettant ainsi une expression coordonnée des gènes en fonction de la densité cellulaire. *P. aeruginosa* utilise principalement deux systèmes de QS (LasI/LasR et RhII/RhIR) qui fonctionnent en tandem pour contrôler l'expression d'un certain nombre de gènes de la virulence. Le système LasI/LasR régule la production d'un certain nombre de facteurs de virulence sécrétés qui sont responsables de la destruction des tissus de l'organisme hôte au début du processus infectieux. Ces facteurs comprennent la protéase alcaline, le LasA, le LasB et l'exotoxine A. Le complexe LasR/molécule auto-inductrice active également l'expression du LasI (créant une boucle de rétroaction positive) ainsi que le second système de détection du quorum (RhII/RhIR). Le système RhII/RhIR, en plus des LasA et LasB, régule aussi la production de rhamnolipides et est nécessaire à la production optimale de pyocyanine, de cyanure, de lipase et de protéase alcaline (Lazdunski *et al.*, 2004).

Le QS est également important pour la formation adéquate du biofilm. *P. aeruginosa* forme facilement des biofilms sur les surfaces abiotiques et biologiques. Les cellules du biofilm diffèrent de leurs homologues planctoniques en ce qui a trait aux gènes et aux protéines qu'elles expriment, ce qui se traduit par des phénotypes distincts, y compris une modification de la résistance aux désinfectants, aux antibiotiques ainsi qu'au système immunitaire humain. Il a été démontré que ces cellules contribuaient à la persistance des infections et qu'elles étaient jusqu'à 1 000 fois plus résistantes aux effets des agents antimicrobiens que leurs homologues planctoniques (Costerton *et al.*, 1999; Mah *et al.*, 2001). Les biofilms se forment de préférence sur les surfaces inertes, souvent sur les appareils médicaux et les fragments de tissus morts, mais ils peuvent aussi se former sur des tissus vivants (Costerton *et al.*, 1999).

En raison de son arsenal important de capacités métaboliques et de sa capacité d'exploiter de nombreux éléments nutritifs dans l'environnement, *P. aeruginosa* est souvent utilisée pour la biodégradation. Cependant, certaines des voies métaboliques qui permettent à *P. aeruginosa* de se procurer des éléments nutritifs, de produire des composés et de prospérer dans l'environnement ont également été mises en relation avec sa pathogénicité. La capacité de *P. aeruginosa* de se procurer des éléments nutritifs pour se répliquer et se réparer est le facteur principal menant à l'expression de virulence induite par QS. Son *et al.* (2007) ont identifié les voies métaboliques qui permettent à la *P. aeruginosa* de dégrader les acides aminés et de métaboliser les lipides du surfactant du poumon en tant que sources d'éléments nutritifs dans les poumons des patients souffrant de mucoviscidose.

Les systèmes de transduction de signaux participent également à la virulence de *P. aeruginosa*. Il s'agit de systèmes de signalement complexes responsables du déclenchement de réponses adaptatives en détectant les fluctuations de nombreuses conditions physiques et chimiques. Ces réponses déclenchent à leur tour des modifications de l'expression génétique. *P. aeruginosa* dispose d'un nombre important de systèmes de transduction de signaux à deux composantes hypothétiques. On a estimé, à partir de l'analyse de la séquence génomique, que 8,4 % des gènes de la *P. aeruginosa* participaient à la régulation. Les systèmes connus de régulation à deux composantes de *P. aeruginosa* participent à la production d'alginate, à la chimiotaxie, au catabolisme des substrats naturels, à la perméabilité de la membrane, à la motilité, à la résistance aux antibiotiques, à l'attachement et à la production de toxines (Wang *et al.*, 2003; Richtings *et al.*, 1995; Whitchurch *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 1997; Goodman *et al.*, 2004).

Les bactéries à l'origine d'infections chez les mammifères survivent et prolifèrent plus efficacement à des températures comprises entre 20 °C et 40 °C. La capacité de la *P. aeruginosa* de croître de façon optimale à une température corporelle normale (37 °C) contribue également au nombre important de cas d'infections à *P. aeruginosa* signalés chez l'homme.

1.1.4 Autres caractéristiques écologiques

P. aeruginosa est un anaérobe facultatif qui se procure de préférence de l'énergie par respiration aérobie. Elle est toutefois bien adaptée à des conditions pauvres en O₂ (Palleroni, 1984; Davies *et al.*, 1989). Ce micro-organisme croît de façon optimale à 37 °C et prospère dans les sols humides (particulièrement en association avec les plantes) ainsi que dans les sédiments d'eaux usées et les milieux aquatiques (OCDE, 1997). Il peut survivre à des températures comprises entre 10 °C et 45 °C dans l'eau saline et l'eau distillée (Boyle *et al.*, 1991; Garrity 2005; Oberhofer, 1981) et dans des milieux présentant un pH compris entre 6 et 9 (Rahman *et al.*, 2005).

P. aeruginosa peut utiliser une large gamme de composés organiques en tant que source de nourriture et, par conséquent, peut s'adapter et prospérer dans de nombreuses niches écologiques, y compris le sol, l'eau [eau de rivière (Pellett *et al.*, 1983), eau de mer (Kimata *et al.*, 2004), eaux usées (Ziegert et Stelzer, 1986)], sédiments (Burton *et al.*, 1987), eaux d'égout (Havelaar *et al.*, 1985)] et les champs pétrolifères (MacElwee *et al.*, 1990). On a également constaté qu'elle survivait dans le sol et dans l'eau pendant des périodes de 2 à 18 semaines ou pas moins de 4 ans si les cellules sont encapsulées (Ahn *et al.*, 2001; Cassidy *et al.*, 1995; Cassidy *et al.*, 1997; Cornax *et al.*, 1990; Flemming *et al.*, 1994). Il a également été démontré que la *P. aeruginosa* survivait dans la rhizosphère du blé en présence de différents niveaux de compétition microbienne (Morales *et al.*, 1996). Il s'agit d'un des micro-organismes les plus souvent isolés et naturellement présents dans les sols et les eaux souterraines contaminés par des hydrocarbures (Ridgway *et al.*, 1990). Il a également une tolérance aux oligo-carbonates et peut se multiplier dans des environnements pauvres en éléments nutritifs comme l'eau embouteillée (Jayasekara *et al.*, 1998; Hunter, 1993). En outre, *P. aeruginosa* peut se retrouver dans la flore bactérienne intestinale normale et dans la bouche ou la peau d'animaux comme les bovins, les chiens, les chevaux et les porcs (OCDE, 1997).

L'encapsulation et la formation de biofilm améliorent encore la capacité de survie de cet organisme dans des environnements naturels et artificiels (surfaces des bacs à graisse, des conduites d'eau et des canalisations d'eaux usées). La capacité de résistance des biofilms de *Pseudomonas* à l'égard des résidus modérés de chlore a permis la survie de ce micro-organisme dans certains systèmes de traitement de l'eau (Grobe *et al.*, 2001; Ratnam *et al.*, 1986). Selon Teitzel et Parsek (2003), il a été constaté que les biofilms étaient plus résistants aux métaux lourds que les cellules planctoniques en phase stationnaire ou de croissance logarithmique. La formation de biofilms entrave les efforts déployés en vue de contrôler l'encrassement biologique dans de nombreuses installations industrielles (Costerton, 2002; Cochran *et al.*, 2000).

1.2 Effets

1.2.1 Effets écologiques

P. aeruginosa a été décrite comme un pathogène opportuniste des plantes (Bradbury, 1986). Elle est reconnue aussi comme un pathogène du groupe de risque 2 par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (Programme de l'importation des zoonoses pathogènes). En général, un agent pathogène du groupe de risque 2 consiste en tout agent pathogène pouvant causer des maladies, mais qui, en temps normal, ne devrait pas constituer un grave danger pour les organismes en santé dans l'environnement. Au besoin, un traitement efficace et des mesures préventives sont disponibles et le risque de propagation est limité. Un certain nombre d'études sur la pathogénicité et la toxicité ont utilisé *P. aeruginosa* (ou ses toxines isolées) dans divers hôtes, y compris des plantes, des invertébrés et des vertébrés (annexe 4, 5A et 5B). Une recherche documentaire a révélé deux cas où *P. aeruginosa* était considérée comme agent étiologique dans une infection naturellement présente dans un milieu agricole (annexe 5B). *P. aeruginosa* a été isolée à partir de quatre autres cas d'infections vétérinaires, mais il n'a pas été conclu de façon absolue qu'elle était l'agent étiologique. Dans les plantes sensibles, *P. aeruginosa* entraîne une pourriture molle qui peut tuer l'organisme hôte; chez les mammifères infectés, les symptômes diffèrent grandement selon le site de l'infection (p. ex., sepsie, inflammation, pneumonie). Si le site de l'infection constitue un organe essentiel comme le rein ou le poumon, les conséquences peuvent être fatales. De nombreuses études ont confirmé que *P. aeruginosa* pouvait se comporter comme un agent pathogène opportuniste dans un ensemble de plantes, d'invertébrés et de vertébrés, notamment lorsque l'hôte a été stressé ou affaibli par un autre facteur. Toutefois, en l'absence de tels facteurs, l'infection n'aura pas lieu. En outre, aucune preuve laissant entendre des effets écologiques nocifs au niveau de la population n'a été relevée dans les ouvrages scientifiques.

Comme le montre l'annexe 5A, les résultats des essais de pathogénicité et de toxicité chronique avec ces souches sur les invertébrés terrestres suivants n'ont révélé aucun effet nocif sur la mortalité chez les adultes et les jeunes, ni sur la reproduction de ces espèces : *Folsomia candida* (souches de *P. aeruginosa* 31480, 700370 et 700371), *Folsomia fimetara* (souches de *P. aeruginosa* 31480, 700370 et 700371) et *Eisenia andrei* (souche de *P. aeruginosa* 31480) (Princz, 2010). Une étude définitive sur les plantes menée sur l'orge (*Hordeum vulgare* avec la souche de *P. aeruginosa* 700370), la fétuque rouge (*Festuca rubra* avec la souche de *P. aeruginosa* 31480), le trèfle des prés (*Trifolium pratense* avec les souches de *P. aeruginosa* 31480 et 700371) et l'élyme lancéolé (*Elymus lanceolatus* avec la souche de *P. aeruginosa* 700371) n'a relevé aucun effet nocif sur l'émergence des semis ainsi que sur la longueur et la masse sèche des pousses et des racines (Princz, 2010) lors d'un essai mené 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) » rédigé par Environnement Canada.

1.2.2 Effets sur la santé humaine

Il existe peu de preuves démontrant que la pathogénicité des isolats environnementaux de *P. aeruginosa* diffère de celle des isolats cliniques. Comme l'indique la section 1.1.1, il existe des études qui démontrent que certains isolats environnementaux de *P. aeruginosa* ne peuvent être différenciés des souches cliniques et que de nombreuses souches cliniques sont également des isolats provenant de l'environnement. Par conséquent, en l'absence de preuves propres aux souches, les données de substitution utilisées pour caractériser le risque potentiel pour la santé humaine des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI comprennent des isolats environnementaux.

De nombreuses recherches documentaires montrent que *P. aeruginosa* est essentiellement un pathogène opportuniste. En tant que tel, pour lancer une infection, *P. aeruginosa* requiert habituellement une rupture importante des mécanismes de défense de première ligne. Une telle rupture peut provenir d'une brèche ou d'un contournement des barrières cutanées ou des muqueuses (p. ex., traumatisme, chirurgie, brûlures graves, appareils à demeure, dysfonctionnements de la clairance des muqueuses découlant de la mucoviscidose), de la perturbation de l'équilibre protecteur de la flore des muqueuses normale par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, de la modification des mécanismes de défense immunitaire (p. ex., dans les cas de neutropénie liés à la chimiothérapie ou dans les cas de SIDA) ou encore de la comorbidité (diabète sucré, maladie cardiaque, etc.). *P. aeruginosa* est associée à de nombreuses maladies respiratoires chroniques et évolutives. *P. aeruginosa* est responsable d'infections nosocomiales mortelles et d'infections chez des personnes immunodéficientes. Elle est aussi impliquée dans des infections localisées et systémiques chez des personnes en bonne santé. De nombreuses éclosions épidémiques liées à *P. aeruginosa* ont été signalées dans le monde entier (annexe 6).

Les infections respiratoires causées par *P. aeruginosa* se produisent presque exclusivement chez les personnes dont les voies respiratoires sont compromises. Elle a été signalée comme agent pathogène étiologique chez des patients ventilés artificiellement (Brewer *et al.*, 1996; Dunn et Wunderink, 1995; Nag *et al.*, 2005) ainsi que chez des patients souffrant de sinusites aiguës et chroniques (Bert et Lambert-Zechovsky, 1996; Danielides *et al.*, 2002; Farr et Ramadan, 1993; Koltai *et al.*, 1985; O'Donnell *et al.*, 1993; Suzuki *et al.*, 1996; Guss *et al.*, 2009). *P. aeruginosa* est la cause principale de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes souffrant de mucoviscidose (Govan et Deretic, 1996; Moss, 1995; Pier, 2000; Speert, 2002; Yu et Head, 2002). La mucoviscidose est une maladie causée par un défaut génétique héréditaire. D'après la Fondation canadienne de la fibrose kystique environ 3 500 enfants, adolescents et adultes souffrant de cette maladie sont soignés dans des cliniques spécialisées. Cette maladie entraîne des changements dans la muqueuse bronchique qui empêche normalement les infections microbiennes (Pier, 2000). Ces changements limitent les mécanismes physico-chimiques permettant d'éliminer les surplus de débris et de mucus (p. ex., les débris cellulaires, les microbes, etc.) dans les voies respiratoires (Govan et Deretic, 1996), ouvrant alors la voie à une colonisation microbienne répétée des voies respiratoires principales et aux infections pulmonaires. La plupart des patients souffrant de mucoviscidose sont en bout de ligne infectés par *P. aeruginosa*. En 2002, il a été rapporté qu'au moment où les patients souffrant de mucoviscidose atteignaient l'âge adulte, environ 80 % d'entre eux étaient infectés de façon chronique par *P. aeruginosa* (Speert, 2002) qui tire profit de l'environnement très compartimenté et détérioré du poumon tout en résistant aux attaques menées par les défenses immunitaires et les traitements antibiotiques (Oliver *et al.*, 2000). Des études récentes ont démontré qu'un traitement d'éradication agressif et précoce à l'aide de colistine et de ciprofloxacine pour les colonisations intermittentes des voies respiratoires de patients atteints de mucoviscidose

par *P. aeruginosa* permettait de retarder la réapparition de la bactérie par rapport à l'absence de traitement, et que ce traitement protégeait jusqu'à 80 % des patients contre l'apparition d'une infection chronique pendant une période pouvant atteindre 15 ans (Hansel *et al.*, 2008).

Des infections chroniques des voies respiratoires par *P. aeruginosa* sont régulièrement observées chez des patients à des stades avancés de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Environ 15 % de la population d'Amérique du Nord et d'Europe est touchée par une MPOC. Une colonisation intermittente par *P. aeruginosa* est observée chez environ 30 % des patients atteints d'une MPOC. Des infections chroniques des voies respiratoires par *P. aeruginosa* présentant une morbidité et une mortalité importantes se produisent chez 5 % des patients atteints d'une MPOC (Murphy, 2009).

P. aeruginosa a également la capacité de causer des infections nosocomiales ou des infections acquises dans la communauté mortelles. Ce micro-organisme représente la troisième cause principale d'infection urinaire nosocomiale, soit environ 12 % de toutes les infections de ce type (Pollack, 1995; Shigemura *et al.*, 2009). Ces infections sont fréquemment liées à la pose d'un cathéter dans le tractus urinaire, aux instruments ou à la chirurgie. Des endocardites liées à la *P. aeruginosa* ont été constatées chez des patients disposant de valvules prothétiques (Wieland, 1986; Kato *et al.*, 2009). Dans de rares cas, cette bactérie a été associée à des méningites ou à des abcès cérébraux (Pollack, 1992; Huang *et al.*, 2007). *P. aeruginosa* représente 8 % des infections de plaies, y compris les brûlures (Kluytmans, 1997). D'après Kluytmans (1997), la bactériémie causée par *P. aeruginosa* chez les patients atteints de brûlures diminue grâce à un meilleur traitement des plaies et à la suppression du régime alimentaire des légumes crus pouvant être contaminés par *P. aeruginosa*. Néanmoins, les éclosions épidémiques de *P. aeruginosa* dans les unités des grands brûlés sont associées à des taux de mortalité élevés (60 %) (Richard *et al.*, 1994). *P. aeruginosa* est un isolat fréquemment observé sur les plaies, en particulier celles contaminées par le sol, des substances végétales ou de l'eau. Les plaies punctiformes, et notamment celles pénétrant dans l'os, peuvent entraîner des ostéomyélites ou des ostéochondrites. Les premières sont courantes chez les toxicomanes consommateurs de drogues injectables (Arstenstein et Cross, 1993) tandis que les secondes sont courantes dans les plaies punctiformes aux pieds chez les enfants et les diabétiques (Jarvis et Skipper, 1994; Lavery *et al.*, 1994; Pollack, 1992; Hartemann-Heurtier et Senneville, 2008).

Chez les personnes souffrant d'immunodéficiences graves, comme les patients atteints du SIDA, du cancer ou ayant subi une greffe de la moelle osseuse, *P. aeruginosa* semble être la principale cause de bactériémie (Mendelsen *et al.*, 1994; Manfredi *et al.*, 2000; Saghir *et al.*, 2009). Les patients traités pour le cancer et les personnes vivant avec le SIDA présentent également un risque plus élevé de développer une pneumonie liée à *P. aeruginosa* (Krcmery *et al.*, 2006).

P. aeruginosa a également été associée à diverses infections localisées de la peau, des oreilles et des yeux chez des personnes en bonne santé (Hatchette *et al.*, 2000; Hendersen *et al.*, 1992; Huang *et al.*, 2002; Parkin *et al.*, 1997; Viola *et al.*, 2006). L'humidité est un facteur commun dans ces infections et, par conséquent, elles se produisent principalement dans les zones humides comme les oreilles, entre les orteils, dans la région périnéale, sous les couches des enfants et sur la peau des utilisateurs de baignoires de massage et de cuves thermales. Les infections oto-rhino-laryngologiques liées à *P. aeruginosa* varient d'infections superficielles et autolimitatives à des infections mortelles. L'infection de l'oreille la plus grave liée à cet organisme est l'otite externe maligne, résultant habituellement de

l'échec d'un traitement topique et entraînant une maladie invasive détruisant les tissus qui peut dégénérer en ostéomyélite à la base du crâne et en de possibles anomalies du nerf crânien (Arstenstein et Cross, 1993). Les autres infections de l'oreille associées à la *P. aeruginosa* comprennent les otites externes, les otites moyennes, les otites moyennes chroniques suppurées et les antro-mastoïdites (Arstenstein et Cross, 1993; Kenna, 1994; Legent *et al.*, 1994; Pollack, 1992). *P. aeruginosa* a également été impliquée dans des folliculites et des formes intractables d'acné simple. Les infections oculaires attribuées à *P. aeruginosa* sont souvent associées à l'utilisation de lentilles de contact. Les solutions pour lentilles de contact contaminées et l'utilisation de l'eau du robinet pendant le nettoyage des lentilles sont considérées comme des sources d'infection de *P. aeruginosa* (Holland *et al.*, 1993).

Tous les micro-organismes sont considérés comme des sensibilisateurs potentiels, mais, à ce jour, aucun isolat de la *P. aeruginosa* n'a été décrit comme un allergène. Tout comme l'ensemble des bactéries à Gram négatif, les Pseudomonads disposent d'une endotoxine (des lipopolysaccharides) qui peut entraîner une réaction immunitaire fébrile innée en cas d'exposition (Schroeder *et al.*, 2002).

Le traitement des infections humaines liées à la *P. aeruginosa* est entravé par la capacité de cette dernière à acquérir facilement des gènes de résistances aux médicaments antimicrobiens. L'utilisation importante d'antibiotiques pour traiter *P. aeruginosa*, particulièrement chez les patients atteints de mucoviscidose, a exercé une pression sélective qui a permis de favoriser le développement de résistances. *P. aeruginosa* présente une résistance naturelle multiple de haut niveau contre divers agents antimicrobiens importants d'un point de vue clinique et différent sur le plan structurel. Cela complique grandement la gestion clinique des patients infectés. Les agents antimicrobiens touchés comprennent l'ampicilline, l'amoxicilline avec acide clavulanique, l'ampicilline-sulbactam, les tétracyclines, les macrolides, la rifampicine, le chloramphénicol, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la céphalosporine à spectre étroit et étendu et les céphalosporines orales à spectre étendu (céfixime et cefpodoxime) (Kiska et Gilligan, 1999). Le tableau 3 représente un antibiogramme généré par Santé Canada pour la caractérisation des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LIS.

Tableau 3 : Concentrations inhibitrices minimales (CIM)¹ pour les souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LIS

Antibiotique	ATCC 31480	ATCC 700370	ATCC 700371
Amoxicilline	>24	>24	>24
Amphotéricine B	>24	>24	>24
Aztréonam	16 ± 6,9	6 ± 0	0,9 ± 0,6
Céfotaxime	>24	>24	>24
Doxycycline	16 ± 6,9	6 ± 0	0,37 ± 0
Érythromycine	>24	>24	>24
Gentamicine	1 ± 0,4	1 ± 0,4	0,6 ± 0,2
Acide nalixidique	>24	>24	3,5 ± 2,3
Triméthoprime	>24	>24	10 ± 3,5
Vancomycine	>24	>24	>24

¹ Travaux menés en utilisant la méthode d'essai liquide TSB-MTT pour caractériser les souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI (Seligy *et al.*, 1997). Les valeurs rapportées s'appuient sur un minimum de 3 expériences indépendantes. Les valeurs correspondent à la concentration inhibitrice minimale (en µg/mL) pour les souches de *P. aeruginosa* choisies (20 000 UFC/puits) cultivées en présence de l'antibiotique pendant 24 h à 37 °C.

Les essais de CIM réalisés par Milne et Gould (2009) sur 315 isolats de *P. aeruginosa* multirésistants provenant de patients atteints de mucoviscidose ainsi que leur interprétation clinique sont présentés dans le tableau 4. Dans l'ensemble, 32,1 % des combinaisons isolat/médicament étaient susceptibles et 49,5 % étaient résistantes.

Tableau 4 : Résultats relatifs à la CIM de *P. aeruginosa* avec les antibiotiques cliniquement pertinents

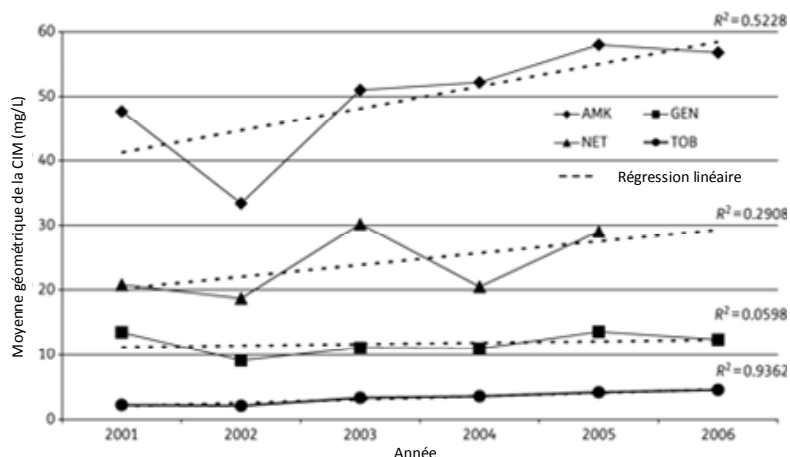
Antibiotique	Plage de l'Etest		Nombre testé	CIM (en mg/L)			Sensible		Intermédiaire		Résistante	
	faible (en mg/L)	élevée (en mg/L)		Plage	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Colistine	0,016	1024	315	0 094 à > 1024	0.75	6	266	84	28	9	21	7
Tobramycine	0,064	1024	315	0,38–128	3	8	218	69	84	27	13	4
Amikacine	0,016	256	315	1,5 à > 256	48	>256	99	32	73	23	143	45
Ciprofloxacine	0,002	32	315	0,064 à > 32	2	8	95	30	143	45	77	25
Méropénem	0,002	32	315	0,023 à > 32	24	>32	88	28	40	13	187	59
Piperacilline	0,016	256	134	0,75 à > 256	>256	>256	36	27	0	0	98	73
Piperacilline/Tazobactam	0,016	256	313	0,38 à > 256	>256	>256	84	27	4	1	225	72
Nétilmicine	0,016	256	273	0,38 à > 256	16	128	68	25	99	36	106	39
Aztréonam	0,016	256	315	0,04 à > 256	>256	>256	76	24	25	8	214	68
Ceftazidime	0,016	256	313	0,125 à > 256	>256	>256	69	22	23	7	221	71
Lévofloxacine	0,002	32	315	0,19 à > 32	6	>32	67	21	112	36	136	43
Gentamicine	0,064	1024	314	0,5 à > 256	12	48	65	21	122	39	127	40
Ticarcilline/Clavulanate	0,016	256	306	0,19 à > 256	>256	>256	63	21	6	2	237	77
Imipénem	0,002	32	315	0,19 à > 32	>32	>32	45	14	11	4	259	82

Adapté de Milne et Gould (2009)

Afin d'évaluer l'efficacité de ces antibiotiques par rapport aux années précédentes, Milne et Gould (2009) ont tracé la moyenne géométrique annuelle des valeurs de concentration inhibitrice minimale pour chaque antimicrobien (Figure 1). Les deux seuls antibiotiques affichant une tendance à la baisse étaient la lévofloxacine et la colistine. La tendance concernant la ciprofloxacine ne variait pas. Une tendance à la hausse a été observée dans les CIM relatives aux aminoglycosides qui étaient les plus basses pour la gentamicine et les plus élevées pour la tobramycine. La sensibilité à la tobramycine a affiché une baisse régulière de 86 % à 54,8 % entre 2001 et 2006 (données non présentées), avec une augmentation de la sensibilité intermédiaire passant de 6 % en 2001 à 33,3 % en 2006. À

l'exception de la piperacilline, tous les autres antimicrobiens ont affiché des fluctuations annuelles mineures de leur modèle de sensibilité.

Figure 1 : Moyennes géométriques annuelles des CIM des aminoglycosides.
AMK : amikacine – GEN : gentamicine – NET : nétilmicine – TOB : tobramycine.



De plus, un total de 1 663 essais de combinaisons ont été réalisés sur 44 paires d'antimicrobiens distincts. Comme on peut le constater au tableau 5, un effet synergique a été le plus souvent constaté avec des combinaisons composées de bêta-lactame et de quinolone (10 %), suivies par des combinaisons composées d'aminoglycosides et de bêta-lactame (5 %) et des combinaisons composées de carbapenem et de quinolone (4 %). Le seul antagonisme a été décelé dans la combinaison composée de bêta-lactame et de quinolone (1 %).

Tableau 5 : Résumé des essais de sensibilité étendus sur 315 souches de *P. aeruginosa*

Premier groupe antimicrobien	Deuxième groupe antimicrobien				
	aminoglycoside	Bêta-lactame	carbapenem	colistine	quinolone
Aminoglycoside	<i>n</i> = 1217 (37% S, 32% R)	<i>n</i> = 443	<i>n</i> = 260	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 117
Bêta-Lactame	SYN = 5% ANT = 0%	<i>n</i> = 1381 (24% S, 72% R)	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 149	<i>n</i> = 209
Carbapenem	SYN = 1% ANT = 0%	Sans objet	<i>n</i> = 630 (21% S, 71% R)	<i>n</i> = 144	<i>n</i> = 140
Colistine	SYN = 0% ANT = 0%	SYN = 3% ANT = 0%	SYN = 1% ANT = 0%	<i>n</i> = 315 (84% S, 7% R)	<i>n</i> = 143
Quinolone	SYN = 1% ANT = 0%	SYN = 10% ANT = 1%	SYN = 4% ANT = 0%	SYN = 2% ANT = 0%	<i>n</i> = 630 (26% S, 34% R)

Adapté de Milne et Gould (2009)

S : sensible; R : résistant; SYN : synergie, ANT : antagonisme.

Les cellules grisées : le nombre de CIM (% de sensibles et % de résistantes); données à droite des cellules grisées : nombre d'essais accomplis sur la combinaison; données à gauche de la cellule grisée : résultats de la combinaison.

Au Canada, les agents les plus actifs contre les isolats de *P. aeruginosa* provenant des unités de soins intensifs entre 2005 et 2006 étaient l'amikacine, la céfépime, le méropénem et la piperacilline/tazobactam avec des CIM₉₀ (en µg/mL) de 16, 32, 16 et 64, respectivement (Zhanel *et al.*, 2008). Un traitement antibiotique agressif au tout début de l'infection par *P. aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose s'est avéré prometteur (Hansen *et al.*, 2008), tandis que l'utilisation de combinaisons de traitements antibiotiques visant à accroître l'efficacité antibactérienne est toujours en cours d'analyse (Louie *et al.*, 2010).

La capacité des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI de croître de façon optimale à une température de 37 °C, comme le montre l'annexe 1A, représente une préoccupation du point de vue de la santé humaine. Des essais *in vivo* ont été effectués par Santé Canada en vue d'évaluer le potentiel des trois souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI de causer des effets nocifs sur le système immunitaire. Les résultats, comme le montre l'annexe 5A, indiquent que les souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, ATCC 700370 et ATCC 700371 ont provoqué certains effets transitoires sur le système immunitaire chez des souris BALB/c 2 et 4 heures après une exposition par inhalation.

1.3 Gravité du danger

La **gravité du danger pour l'environnement** que représentent les souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, 700370 et 700371 est jugée comme **modérée** (se reporter à l'annexe 7). Les renseignements provenant des ouvrages scientifiques indiquent que *P. aeruginosa* est un agent pathogène opportuniste. De tels agents pathogènes, sous certaines conditions faisant que l'hôte est prédisposé à l'infection, entraînent une série de symptômes qui affaiblissent l'hôte et peuvent aller jusqu'à tuer ce dernier. Cependant, en l'absence de telles conditions, l'infection n'aura pas lieu. Cette interprétation est cohérente avec l'observation selon laquelle aucune preuve n'existe dans les ouvrages scientifiques laissant entendre que des effets écologiques nocifs existeraient au niveau de la population.

Comme indiqué précédemment, les résultats obtenus lors d'études propres aux souches inscrites à la LI n'ont révélé aucun effet nocif sur la mortalité des adultes ou la reproduction des jeunes des espèces de collemboles (*Folsomia spp.*) et de vers de terre (*Eisenia andrei*) ni sur l'orge (*Hordeum vulgare*), la fétuque rouge (*Festuca rubra*), le trèfle des prés (*Trifolium pratense*) et l'élyme lancéolé (*Elymus lanceolatus*).

La **gravité du danger pour la santé humaine** que représentent les souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, 700370 et 700371 est jugée comme **modérée** (se reporter à l'annexe 7). Les renseignements provenant des ouvrages scientifiques indiquent que ce micro-organisme présente un potentiel pathogène tant chez les personnes en bonne santé que chez les personnes immunodéficientes. *P. aeruginosa* est reconnue par l'Agence de santé publique du Canada comme un pathogène humain du groupe de risque 2 ayant la capacité de se répandre et d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques utilisés en clinique. *P. aeruginosa* produit une grande variété d'enzymes et de toxines extracellulaires qui représentent des facteurs importants de sa pathogénicité chez les humains sensibles.

2. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

L'évaluation de l'exposition permet de déterminer les mécanismes d'introduction d'un micro-organisme dans un environnement récepteur (section 2.1) et d'estimer de manière qualitative ou quantitative, l'ampleur, la probabilité, la fréquence, la durée et l'étendue de l'exposition humaine et environnementale (section 2.2). L'exposition au micro-organisme lui-

même, à son matériel génétique, ses toxines, ses métabolites ou ses composants structuraux est évaluée.

2.1 Sources d'exposition

Pseudomonas aeruginosa, en tant qu'espèce, est généralement considérée comme une bactérie ubiquiste et naturellement présente dans de nombreux milieux humides; elle a la capacité de s'adapter et de prospérer dans de nombreuses niches écologiques. Toutefois, le niveau « naturelle » de *P. aeruginosa* n'a pas été clairement caractérisé et, bien qu'il soit reconnue comme une source potentielle d'exposition naturelle, il ne représente pas le point central de la présente évaluation préalable. En ce qui concerne les souches qui font spécifiquement l'objet de la présente évaluation, à ce jour, aucune étude quantitative n'a été répertoriée sur leurs concentrations naturelles dans l'environnement canadien.

P. aeruginosa présente des propriétés, en tant qu'espèce, qui la rendent intéressante d'un point de vue commercial dans diverses industries. Une recherche dans le domaine public (Internet, bases de données de brevets) laisse entendre de multiples utilisations potentielles, notamment dans les domaines suivants : dégradation des déchets (plus précisément dans les raffineries de pétrole), textiles, pâtes et papiers, industrie minière et industrie des explosifs, produits de nettoyage et de dégraissage de tuyaux d'écoulement ménagers ou industriels, additifs pour fosse septique, produits de nettoyage d'usage général et désodorisants.

Les trois souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI ont été importées au Canada entre 1984 et 1986 en vue d'être utilisées dans divers produits de traitement des déchets, de l'eau et des eaux usées ainsi que dans divers produits de biorestauration et de biodégradation. Le gouvernement a tenté de vérifier la poursuite des activités commerciales ou de consommation liées à ces souches. D'après les résultats d'un questionnaire volontaire envoyé à un sous-ensemble d'entreprises majeures de biotechnologies et d'après les renseignements obtenus à partir d'autres programmes réglementaires et non réglementaires du gouvernement fédéral, aucune utilisation n'a été relevée en 2007.

Pour la période 2009-2010, le gouvernement a publié le 3 octobre 2009 un avis obligatoire (enquête) pour la collecte de renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) dans la *Gazette du Canada*. L'avis s'appliquait à toute personne qui, au cours de l'année civile 2008, avait fabriqué ou importé une substance inscrite à la LIS, que ce soit seule, dans un mélange ou dans un produit. Toute personne respectant ces exigences de déclaration était légalement tenue de répondre. Les répondants étaient tenus de soumettre les renseignements relatifs au secteur d'activités, aux utilisations et à tous les noms commerciaux associés aux produits contenant lesdites souches ainsi que les quantités et les concentrations de souches importées ou fabriquées au cours de l'année civile 2008. Aucune activité commerciale ou par les consommateurs utilisant les souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, ATCC 700370 ou ATCC 700371 n'a été déclarée en réponse à l'avis émis en vertu de l'article 71. Aux fins de la présente évaluation de l'exposition, il est présumé que ces souches ne sont plus importées ou fabriquées au Canada à des fins commerciales ou de consommation, d'après l'absence de réponse à cette enquête.

2.2 Caractérisation de l'exposition

2.2.1 Environnement

Environnement Canada a obtenu des données relatives à la persistance pour les souches ATCC 31480, 700370 et 700371; ces dernières indiquent que de l'ADN propre aux souches

pouvait être amplifié dans les sols agricoles 62, 122 et 126 jours, respectivement, après l'introduction de cellules vivantes (Xiang *et al.*, 2010). Toutefois, aucune tentative de récupérer les cellules vivantes dans le sol n'a eu lieu; ainsi, la capacité de survie dans le sol des trois souches de *P. aeruginosa* n'a pas été démontrée (se reporter à l'annexe 5A). La souche ATCC 31480 n'a présenté aucune croissance dans un bouillon nutritif et dans une gélose nutritive après 10 jours à 14 °C (Spraker, 1982). Toutefois, compte tenu de l'ubiquité de ces espèces, on pourrait supposer que ces souches sont également en mesure de survivre pendant des durées considérables dans le sol et dans d'autres milieux même s'il n'existe aucune preuve de prolifération.

L'eau et le sol seraient les voies les plus probables d'introduction dans l'environnement des trois souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI liées aux activités résidentielles, industrielles ou de fabrication. L'ampleur de l'exposition (y compris la répartition géographique, la période, la durée et la fréquence de l'exposition) serait proportionnelle à la quantité de bactéries rejetée dans l'environnement en fonction de l'utilisation.

Bien que des rejets importants dans l'environnement des souches inscrites à la LI puissent vraisemblablement donner lieu à des concentrations supérieures aux concentrations naturelles, il est peu probable que des quantités élevées persistent dans l'eau et le sol à cause de la concurrence naturelle (Leung *et al.*, 1995) et de la microbiostase (Van Veen *et al.*, 1997), un effet inhibiteur du sol qui entraîne un déclin rapide des populations de bactéries introduites. Cette interprétation est cohérente avec les résultats de recherches mentionnés plus haut.

Aucun rapport pertinent au sujet de la persistance dans l'environnement des toxines produites par la *P. aeruginosa* n'a été trouvé.

L'**exposition environnementale** pour les souches de *P. aeruginosa* ATCC 31480, 700371 et 700370 attribuable aux activités de consommation, aux activités industrielles et aux autres sources anthropiques est jugée **faible**¹. Cette estimation est soutenue par des preuves selon lesquelles ces souches n'étaient plus importées, fabriquées ou utilisées au Canada en 2008, comme l'indiquent les réponses obtenues à l'avis obligatoire émis en vertu de l'article 71 et d'après les résultats de l'enquête à participation volontaire menée en 2007.

2.2.2 Humains

P. aeruginosa est considérée comme un agent pathogène du groupe de risque 2 nécessitant un isolement de niveau 2 en vertu des Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire (3^e édition, 2004) de l'Agence de santé publique du Canada. *P. aeruginosa* peut se transmettre par contact direct avec de l'eau ou des aérosols contaminés (Reuter *et al.*, 2002; Moore *et al.*, 2004; Saiman et Siegel, 2003). Les autres modes de transmission comprennent le contact avec des sujets réceptifs présentant des rejets au niveau des conjonctives (Lyzak *et al.*, 2000) ou des voies respiratoires supérieures (Moore *et al.*, 2004; Saiman et Siegel, 2003) ainsi que le contact avec des surfaces contaminées, comme les lavabos, les sorties d'eau du robinet, le matériel de nettoyage, les vases de fleurs et les humidificateurs (Ayliffe *et al.*, 1974; Reuter *et al.*, 2002; Griebble *et al.*, 1970; Taplin et Mertz, 1973; Engelhart *et al.*, 2002), les équipements médicaux mal stérilisés (De Vos *et al.*, 1997; Elhag *et al.*, 1977; Muyldermans *et al.*, 1998) ainsi que l'eau

¹ Se reporter à l'annexe 7 pour la définition des niveaux d'exposition.

distillée, les solutions intraveineuses et les antiseptiques contaminés (Favero *et al.*, 1971; Parrott *et al.*, 1982).

Comme mentionné précédemment, *P. aeruginosa* se retrouve couramment dans l'environnement. L'objectif de cette section est de caractériser l'exposition humaine aux 3 souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI liée à leur ajout délibéré aux produits de consommation ou aux produits industriels utilisés au Canada.

Les humains sont susceptibles d'être exposés à *P. aeruginosa* par inhalation ou par contact cutané lorsque les micro-organismes attachés à des particules de poussière ou sous forme d'aérosols sont dispersés dans l'atmosphère au cours de la fabrication et de l'utilisation des produits. *P. aeruginosa* est fortement liée aux infections respiratoires. Par conséquent, la voie d'exposition la plus problématique reliée aux produits contenant *P. aeruginosa* provient de l'inhalation des aérosols, que le produit se présente sous forme de liquide ou de poudre. L'exposition cutanée peut également avoir une incidence sur les humains. Étant donné que la peau représente un obstacle naturel aux invasions microbiennes du corps humain, l'infection serait plus susceptible de se produire si la peau était endommagée par des brûlures et des éraflures.

L'estimation de l'**exposition humaine** aux souches ATCC 31480, 700370 et 700371 de *P. aeruginosa* est **faible**¹, indépendamment de : (i) la capacité de l'organisme de causer des infections persistantes à partir desquelles il peut être sécréter; (ii) la capacité de l'organisme à s'établir et à persister dans différents milieux, y compris les milieux anthropiques, comme les canalisations; (iii) la résistance inhérente de l'organisme aux désinfectants et aux antibiotiques; et compte tenu des preuves selon lesquelles ces souches ne sont plus importées, fabriquées ou utilisées au Canada, comme démontré par à l'avis obligatoire émis en vertu de l'article 71 pour l'année civile 2008.

3. CARACTÉRISATION DES RISQUES

D'après le niveau de danger **modéré** que présentent les trois souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI pour la santé humaine et pour d'autres biotes se trouvant dans l'environnement canadien et compte tenu de la **faible** exposition potentielle comme évaluée d'après l'absence d'utilisation déclarée dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 71 pour l'année civile 2008, le risque est estimé **faible**² pour l'environnement et **modéré** pour la santé humaine.

² Se reporter à l'annexe 7 pour obtenir les définitions des niveaux de risque.

4. CONCLUSION

D'après les renseignements disponibles, il est proposé de conclure que les souches ATCC 31480, ATCC 700370 et ATCC 700371 de *P. aeruginosa* ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nuisible immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. **Par conséquent, il est proposé de conclure que ces souches ne correspondent pas à la définition de « substance toxique » énoncée dans l'article 64 de la LCPE (1999).**

Étant donné les propriétés dangereuses et la faible probabilité d'exposition à ces souches au Canada à l'heure actuelle, de nouvelles activités (c-à-d., l'utilisation, la fabrication ou l'importation au Canada) impliquant ces souches qui n'ont pas été décelées ou évaluées en vertu de la LCPE (1999) pourraient accroître le risque d'exposition et faire en sorte que ces souches respectent les critères énoncés à l'article 64 de la *Loi*. Par conséquent, il est recommandé que ces substances soient soumises aux dispositions relatives aux nouvelles activités (NAc) prévues au paragraphe 106(3) de la *Loi* afin de veiller à ce que toute nouvelle fabrication, importation ou utilisation de ces substances soit déclarée en vertu du Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes) et qu'elles fassent l'objet d'évaluations des risques pour l'environnement et la santé humaine appropriées comme le précise l'article 108 de la *Loi*, avant leur réintroduction au Canada.

5. RÉFÉRENCES

- Ahn, Y.B., Beaudette, L.A., Lee, H., Trevors, J.T. 2001. Survival of a GFP-labelled polychlorinated biphenyl degrading psychrotolerant *Pseudomonas* spp. in 4 and 22°C soil microcosms. *Microbial Ecology* 42(4):614-623.
- Alhede, M., Bjarnsholt, T., Jensen, P.O., Phipps, R.K., Moser, C., Christophersen, L., Christensen, L.D., van Gennip, M., Parsek, M., Hoiby, N., Rasmussen, T.B., Givskov, M. 2009. *Pseudomonas aeruginosa* recognizes and responds aggressively to the presence of polymorphonuclearleukocytes. *Microbiol. Sgm.* 155:3500-3508.
- Alonso, A., Rojo, F., Martinez, J.L. 1999. Environmental and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* show pathogenic and biodegradative properties irrespective of their origin. *Environ. Microbiol.* 1(15):421-430.
- Arstenstein, A.W., Cross, A.S. 1993. Local and disseminated diseases caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In: Campa, M. *et al.* (éditeurs). *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic pathogen. p. 224-244. New York (NY) : Plenum Press.
- Ayliffe, G.A.J., Babb, J.R., Collins, B.J. 1974. *Pseudomonas aeruginosa* in hospital sinks. *Lancet* 2:578-581.
- Barker, A.P., Vasil, A.I., Filloux, A., Ball, G., Wilderman, P.J., Vasil, M.L. 2004. A novel extracellular phospholipase C of *Pseudomonas aeruginosa* is required for phospholipid chemotaxis. *Mol. Microbiol.* 53(4):1089-1098.
- Bayne, C.J. 1980. Molluscan immunity: Induction of elevated immunity in the land snail (*Helix*) by injections of bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*). *Develop. Comp. Immunol.* 4:43-54.
- Berk, R.S., Brown, D., Coutinho, I., Meyers, D. 1987. In vivo studies with two phospholipase C fractions from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 55(7):1728-30.
- Berrouane, Y.F., McNutt, L.A., Bushelman, B.J., Rhomberg, P.R., Sanford, M.D., Hollis, R.J., Pfaller, M.A., Herwaldt, L.A. 2000. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. *Clin. Infect. Dis.* 31:1331-1337.
- Bert, F., Lambert-Zechovsky, N. 1996. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15(7):533-544.
- Blahova, J., Hupkova-Lesicka, M., Kralikova, K., Krcmery, V.S., Kubonova, K., Torsova, V., Bartonikova, N., Schafer, V. 1998. Further studies of transferable antibiotic resistance in strains of *Pseudomonas aeruginosa* from four clinical settings in three countries. *J. Chemother.* 10(3):215-220.
- Boyle, M., Ford, T., Maki, J.S. 1991. Biofilms and survival of opportunistic pathogens in recycled water. *Waste Management and Research* 9(5):465-470.
- Brewer, C.S., Wunderink, R.G., Jones, C.B., Leeper, K.V. Jr. 1996. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 109:1019-1029.
- Brodkin, M.A., Simon, M.P., DeSantis, A.M., Boyer, K.J. 1992. Response of *Rana pipiens* to graded doses of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Herpetology* 26(4):490-495.
- Bryan, L.E., Shahrabadi, M.S., van den Elzen, H.M. 1974. Gentamicin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: R-factor-mediated resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6(2):191-9.
- Burton, G.A., Gunnison, D., Lanza, G.R. 1987. Survival of pathogenic bacteria in various freshwater sediments. *Appl. Environ. Microbiol.* 53(4):633-8.

- Caldwell, C.C., Chen, Y., Goetzmann, H.S., Hao, Y., Borchers, M.T., Hassett, D.J., Young, L.R., Mavrodi, D., Thomashow, L., Lau, G.W. 2009. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin pyocyanin causes cystic fibrosis airway pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 175(6):2473-88.
- Callahan, L.T. III. 1976. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin: purification by preparative polyacrylamide gel electrophoresis and the development of a highly specific antitoxin serum. *Infect. Immun.* 14(1):55-61.
- Canada. Agence de la santé publique. 2001. Actualités en bref pour maladies infectieuses : Syndrome de dermite/follicule à *pseudomonas* : Alberta. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/bid-bmi/dsd-dsm/nb-ab/2001/nb3201-fra.php> [consulté en octobre 2009].
- Canada. Agence de la santé publique. 2004. Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire. 3^e édition. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/lbg-ldmbl-04/index-fra.php> [consulté en novembre 2009].
- Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). L.C. 1999, c. 33, Gazette du Canada. Partie III. vol. 22, n° 3.* Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>
- Canada, Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant les substances animées (micro-organismes) inscrites sur la Liste intérieure (LI), Gazette du Canada. Partie I, vol. 143, n° 40, p. 2936-2945.* Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-10-03/pdf/g1-14340.pdf>
- Cassidy, M.B., Leung, K.T., Lee, H., Trevors, J.T. 1995. Survival of *lac-lux* marked *Pseudomonas aeruginosa* UG2Lr cells encapsulated in κ -carrageenan and alginate. *Journal of Microbiological Methods* 23(3):281-290.
- Cassidy, M.B., Lee, H., Trevors, J.T. 1997. Survival and activity of *lac-lux* marked *Pseudomonas aeruginosa* UG2Lr cells encapsulated in κ -carrageenan over four years at 4°C. *Journal of Microbiological Method* 30(2):167-170.
- Castric, P.A. 1983. Hydrogen cyanide production by *Pseudomonas aeruginosa* at reduced oxygen levels. *Can. J. Microbiol.* 29:1344-1349.
- Chieda, Y., Iiyama, K., Lee, J.M., Kusakabe, T., Yasunaga-Aoki, C., Shimizu, S. 2008. Inactivation of pyocyanin synthesis genes has no effect on the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 toward the silkworm, *Bombyx mori*. *FEMS Microbiol. Lett.* 278(1):101-7
- Chin, J.C., Watts, J.E. 1988. Biological properties of phospholipase C purified from a fleecerot isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Gen. Microbiol.* 134:2567-2575.
- Chobchuenchom, W., Bhumiratana, A. 2003. Isolation and characterization of pathogens attacking *Pomacea canaliculata*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 19:903-906.
- Clatworthy, A.E., Lee, J.S., Leibman, M., Kostun, Z., Davidson, A.J., Hung, D.T. 2009. *Pseudomonas aeruginosa* Infection of Zebrafish Involves both Host and Pathogen Determinants. *Infection and Immunity* 77(4):1293-1303.
- Cochran, W.L., McFeters, G.A., Stewart, P.S. 2000. Reduced susceptibility of thin *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to hydrogen peroxide and monochloramine. *J. Appl. Microbiol.* 88:22-30.
- Collier, R.J. 1975. Diphtheria toxin: Mode of action and structure. *Bacteriol. Rev.* 39(1):54-85.
- Cornax, R., Morinigo, M.A., Romero, P., Borrego, J.J. 1990. Survival of pathogenic microorganisms in seawater. *Current Microbiology* 20:293-298.
- Costerton, J.W., Stewart, P.S., Greenberg, E.P. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318-1322.

- Costerton, J.W. 2002. Anaerobic biofilm infections in cystic fibrosis. *Mol. Cell.* 10(4):699-700.
- Curran, B., Jonas, D., Grundmann, H., Pitt, T., Dowson, C.G. 2004. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.* 42:5644-5649.
- Cystic Fibrosis Foundation. 2006. Cystic fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2006. Accès : <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2006%20Patient%20Registry%20Report.pdf> [consulté en mai 2008].
- Daly, M., Power, E., Björkroth, J., Sheehan, P., O'Connell, A., Colgan, M., Korkeala, H., Fanning, S. 1999. Molecular analysis of *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiological investigation of mastitis outbreaks in Irish dairy herds. *Appl. Environ. Microbiol.* 65(6):2723-2729.
- Danielides, V., Nousia, C.S., Gesouli, E., Papakostas, V., Milionis, H.J., Skevas, A. 2002. Recurrent facial pain due to *Pseudomonas aeruginosa* sinusitis. *Rhinology* 40(4):226-228.
- D'Argenio, D.A., Gallagher, L.A., Berg, C.A., Manoil, C. 2001. *Drosophila* as a model host for *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Bacteriol.* 183(4):1466-1471.
- Davies, K.J., Lloyd, D., Boddy, L. 1989. The effect of oxygen on denitrification in *Paracoccus denitrificans* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Gen. Microbiol.* 135:2445-2451.
- Denning, G.M., Railsback, M.A., Rasmussen, G.T., Cox, C.D., Britigan, B.E. 1998a. *Pseudomonas* pyocyanin alters calcium signalling in human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 274:L893-L900.
- Denning, G.M., Wollenweber, L.A., Railsback, M.A., Cox, C.D., Stoll, L.L., Britigan, B.E. 1998b. *Pseudomonas* pyocyanin increases interleukin-8 expression by human airway epithelial cells. *Infect. Immun.* 66:5777-5784.
- Denning, G.M., Iyer, S.S., Reszka, K.J., O'Malley, Y., Rasmussen, G.T., Britigan, B.E. 2003. Phenazine-1-carboxylic acid, a secondary metabolite of *Pseudomonas aeruginosa*, alters expression of immunomodulatory proteins by human airway epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 285:L584-592.
- De Vos, D., Lim Jr., A., Pirnay, J.P., Duinslaeger, L., Revets, H., Vanderkelen, A., Hamers, R., Cornelis, P. 1997. Analysis of epidemic *Pseudomonas aeruginosa* isolates by isoelectric focusing of pyoverdine and RAPD-PCR: Modern tools for an integrated anti-nosocomial infection strategy in burn wound centres. *Burns* 23(5):379-386.
- Dowling, R.B., Wilson, R. 1998. Bacterial toxins which perturb ciliary function and respiratory epithelium. *J. Appl. Microbiol.* 85:138S-148S.
- Dunn, M., Wunderink, R.G. 1995. Ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas* infection [review]. *Clinics in Chest Medicine* 16:95-109.
- Elhag, K.M., Baird, R.M., Shaw, E.J. 1977. Water beds - a potential source of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Hygiene* 79(1):103-106.
- Engelhart, S.T., Krizek, L., Glasmacher, A., Fischnaller, E., Marklein, G., Exner, M. 2002. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit associated with contaminated surface cleaning equipment. *Journal of Hospital Infection* 52(2):93-98.
- Environnement Canada, Santé Canada. Programme des substances nouvelles. 2010. 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-news/subs/default.asp?lang=Fr&n=120842D5-1>).

Environnement Canada, Santé Canada. 2008. Document de travail : Établissement des priorités concernant les organismes vivants inscrits sur la Liste intérieure avant leur évaluation préalable en vertu de l'article 74 de la LCPE [1999]. Document inédit. Programme des substances nouvelles.

Farr, R.W., Ramadan, H.H. 1993. Report of *Pseudomonas aeruginosa* sinusitis in a patient with AIDS. *W. V. Med. J.* 89(7):284-285.

Favero, M.S., Carson, L.A., Bond, W.W., Petersen, N.J. 1971. *Pseudomonas aeruginosa*: Growth in distilled water from hospitals. *Science* 173:836-838.

Feltman, H., Schulert, G., Khan, S., Jain, M., Peterson, L., Hauser, A.R. 2001. Prevalence of type III secretion genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol.* 147:2659-2669.

Flemming, C.A., Leung, K.T., Lee, H., Trevors, J.T., Greer, C.W. 1994. Survival of *lux-lac*-marked biosurfactant-producing *Pseudomonas aeruginosa* UG2L in soil monitored by nonselective plating and PCR. *Appl. Environ. Microbiol.* 60(5):1606-1613.

Fondation canadienne de la fibrose kystique. Accès : <http://www.cysticfibrosis.ca/page.asp?id=1#How%20many%20Canadians%20have%20cystic%20fibrosis?> [consulté en mai 2008].

Garland, S.M., Mackay, S., Tabrizi, S., Jacobs, S. 1996. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with a contaminated blood-gas analyser in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 33(2):145-155.

Garrity, G.M (rédacteur en chef). 2005. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 2^e édition. Volume 2, Part B. New York (NY) : Springer-Verlag.

George, S.E., Kohan, M.J., Walsh, D.B., Claxton, L.D. 1989. Acute colonization study of polychlorinated biphenyl-degrading *Pseudomonads* in the mouse intestinal tract: comparison of single and multiple exposures. *Environmental Toxicology and Chemistry* 8:123-131.

George, S.E., Kohan, M.J., Whitehouse, D.A., Creason, J.P., Kawanishi, C.Y., Sherwood, R.L., Claxton, L.D. 1991. Distribution, clearance, and mortality of environmental *Pseudomonads* in mice upon intranasal exposure. *Appl. Environ. Microbiol.* 57(8):2420-2425.

Global Invasive Species Database (GISD). Accès : <http://www.issg.org/database>

Gomis, S., Amoako, K., Ngeleka, M., Belanger, L., Althouse, B., Kumor, L., Waters, E., Stephens, S., Riddell, C., Potter, A., Allan, B. 2002. Histopathologic and bacteriologic evaluations of cellulitis detected in legs and caudal abdominal regions of turkeys. *Avian Dis.* 46:192-197.

Goodman, A.L., Kulasekara, B., Rietsch, A., Boyd, D., Smith, R.S., Lory, S. 2004. A signaling network reciprocally regulates genes associated with acute infection and chronic persistence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Dev. Cell.* 7:745-754.

Govan, J.R.W., Deretic, V. 1996. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Bukholderia cepacia*. *Microbiol. Rev.* 60(3):539-574.

Griehle, H.G., Colton, F.R., Bird, T.J., Toigo, A., Griffith, L.G. 1970. Fine-particle humidifiers. Source of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a respiratory-disease unit. *New England Journal of Medicine* 282(10):531-535.

- Grigis, A., Goglio, A., Parea, M., Gneccchi, F., Minetti, B., Barbui, T. 1993. Nosocomial outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections in haematological patients. *Eur. J. Epidemiol.* 9(4):390-395.
- Grobe, S., Wingender, J., Flemming, H.C. 2001. Capability of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* to survive in chlorinated water. *Int. J. Hygiene Environ. Health* 204(2-3):139-142.
- Guss, J., Doghramji, L., Edelstein, P.H., Chiu, A.G. 2009. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in chronic rhinosinusitis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 71(5):263-7.
- Hansen, C.R., Pressler, T., Høiby, N. 2008. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J. Cyst. Fibros.* 7(6):523-30.
- Harrison, E.M., Carter, M.E., Luck, S., Ou, H.Y., He, X., Deng, Z., O'Callaghan, C., Kadioglu, A., Rajakumar, K. 2010. Pathogenicity islands PAPI-1 and PAPI-2 contribute individually and synergistically to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14. *Infect. Immun.* 78(4):1437-46.
- Hartemann-Heurtier, A., Senneville, E. 2008. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 34(2):87-95.
- Hatchette, T.F., Gupta, R., Marrie, T.J. 2000. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 31:1349-1356.
- Havelaar, A.H., Durin, M., Delfgou-Van Asch, H.M. 1985. Comparative study of membrane filtration and enrichment media for the isolation and enumeration of *Pseudomonas aeruginosa* from sewage, surface water, and swimming pools. *Can. J. Microbiol.* 31:686-692.
- He, J., Baldini, R.L., Déziel, E., Saucier, M., Zhang, Q., Liberati, N.T., Lee, D., Urbach, J., Goodman, H.M., Rahme, L.G. 2004. The broad host range pathogen *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14 carries two pathogenicity islands harboring plant and animal virulence genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(8):2530-5.
- Hedges, R.W., Jacoby, G.A. 1980. Compatibility and molecular properties of plasmid Rms 149 in *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Plasmid.* 3(1):1-6.
- Henderson, A., Kelly, W., Wright, M. 1992. Fulminant primary *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and septicemia in previously well adults. *Intensive Care Med.* 18:430-2.
- Hirakata, Y., Kirikae, T., Kirikae, F., Yamaguchi, T., Izumikawa, K., Takemura, H., Maesaki S., Tomono, K., Yamada, Y., Kamihira, S., Nakano, M., Kitamura, S., Kohno, S. 1999. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on endotoxin-induced tumour necrosis factor production in murine lung. *J. Med. Microbiol.* 48(5):471-477.
- Höfte, M., Seong, K.Y., Jurkevitch, E., Verstraete, W. 1991. Pyoverdinin production by the plant growth beneficial *Pseudomonas* strain 7NSK2: Ecological significance in soil. *Plant and Soil* 130(1-2):249-257.
- Hogan, D.A., Kolter, R. 2002. *Pseudomonas-Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science* 296:2229-2232.
- Holland, S.P., Pulido, J.S., Shires, T.K., Costerton, J.W. 1993. *Pseudomonas aeruginosa* ocular infections. In: Frick, R.B. Jr. (éditeur). *Pseudomonas aeruginosa: The opportunist*. Boca Raton (FL) : CRC Press, Inc. p. 159-176.
- Hollsing, A.E., Granstrom, M., Vasil, M.L., Wretling, B., Strandvik, B. 1987. Prospective study of serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* exoproteins in cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 25:1868-1874.
- Horohov, D.W., Dunn, P.E. 1984. Role of hemocytotoxins in the pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* in larvae of the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. *Journal of Invertebrate Pathology* 43:297-298.

- Hossain, M.S., Hamamoto, H., Matsumoto, Y., Razanajatovo, I.M., Larranaga, J., Kaito, C., Kasuga, H., Sekimizu, K. 2006. Use of silkworm larvae to study pathogenic bacterial toxins. *J. Biochem.* 140(3):439-444.
- Huang, Y.C., Linn, T.Y., Wang, C.H. 2002. Community acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infant and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21:1049-52.
- Huang, C.R., Lu, C.H., Chuang, Y.C., Tsai, N.W., Chang, C.C., Chen, S.F., Wang, H.C., Chien, C.C., Chang, W.N. 2007. Adult *Pseudomonas aeruginosa* meningitis: high incidence of underlying medical and/or postneurosurgical conditions and high mortality rate. *Jpn. J. Infect. Dis.* 60(6):397-9.
- Hungerford, T.G. 1990. Diseases of Livestock (9^e édition). Toronto (Ont.) : McGraw-Hill Book Co.
- Hunter, P.R. 1993. The microbiology of bottled natural mineral waters. *Journal of Applied Bacteriology* 74(4):345-352.
- Iiyama, K., Chieda, Y., Lee, J.M., Kusakabe, T., Yasunaga-Aoki, C., Shimizu, S. 2007. Effects of superoxide dismutase gene inactivation on virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 toward the silkworm, *Bombyx mori*. *Appl. Environ. Microbiol.* 73(5):1569-1575.
- Jacoby, G.A. 1974. Properties of R plasmids determining gentamicin resistance by acetylation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6(3):239-52.
- Jander, G., Rahme, L.G., Ausubel, F.M. 2000. Positive Correlation between virulence of *Pseudomonas aeruginosa* mutants in mice and insects. *J. Bacteriol.* 182(13):3843-3845.
- Jarvis, J.G., Skipper, J. 1994. *Pseudomonas* osteochondritis complicating puncture wounds in children. *J. Pediatr. Orthop.* 14(6):755-759.
- Jayasekara, N.Y., Heard, G.M., Cox, J.M., Fleet, G.H. 1998. Populations of *Pseudomonads* and related bacteria associated with bottled non-carbonated mineral water. *Food Microbiol.* 15(2):167-176.
- Kato, Y., Ohashi, H., Tsutsumi, Y., Murakami, T., Takahashi, Y. 2009. Prosthetic valve endocarditis caused by metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Card. Surg.* 24(3):347-9.
- Kenna, M.A. 1994. Treatment of chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 27:457-472.
- Khan, N.H., Ahsan, M., Yoshizawa, S., Hosoya, S., Yokota, A., Kogure, K. 2008. Multilocus sequence typing and phylogenetic analyses of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from the ocean. *Appl. Environ. Microbiol.* 74(20):6194-205.
- Kidambi, S.P., Ripp, S., Miller, R.V. 1994. Evidence for phage-mediated gene transfer among *Pseudomonas aeruginosa* strains on the phylloplane. *Appl. Environ. Microbiol.* 60(2):496-500.
- Kimata, N., Nishino, T., Suzuki, S., Kogure, K. 2004. *Pseudomonas aeruginosa* isolated from marine environments in Tokyo Bay. *Microbial Ecology* 47(1):41-47.
- Kiska, D.L., Gilligan, P. 1999. *Pseudomonas*. In: Murray, P. *et al* (éditeurs). Manual of Clinical Microbiology. 7^e éd. Washington (DC) : ASM Press. p. 517-525.
- Kivaria, F.M., Noordhuizen, J.P. 2007. A retrospective study of the aetiology and temporal distribution of bovine clinical mastitis in smallholder dairy herds in the Dar es Salaam region of Tanzania. *Veterinary Journal* 173(3):617-622.
- Klockgether, J., Reva, O., Larbig, K., Tümmler, B. 2004. Sequence analysis of the mobile genome island pKLC102 of *Pseudomonas aeruginosa* C. *J. Bacteriol.* 186(2):518-34.

- Klopfleisch, R., Müller, C., Polster, U., Hildebrandt, J.P., Teifke, J.P. 2005. Granulomatous inflammation of salt glands in ducklings (*Anas platyrhynchos*) associated with intralesional gram-negative bacteria. *Avian Pathol.* 34(3):233-237.
- Kluytmans, J. 1997. Surgical infections including burns. In: Wenzel, R.P.(éditeur). Prevention and control of nosocomial infections. 3^e édition. Baltimore (MD) : Williams and Wilkins. p. 841-865.
- Knosel, D., Lange, E. 1977. Phytopathologische Untersuchungen mit *Pseudomonas aeruginosa*. [Phytopathological tests with *Pseudomonas aeruginosa*.] *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 132(8):722-728.
- Koltai, P.J., Maisel, B.O., Goldstein, J.C. 1985. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 95(1):34-37.
- Kong, F., Young, L., Chen, Y., Ran, H., Meyers, M., Joseph, P., Cho, Y.H., Hassett, D.J., Lau, G.W. 2006. *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin inactivates lung epithelial vacuolar ATPase-dependent cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and localization. *Cell. Microbiol.* 8(7):1121-33.
- Krcmery, V., Koprnova, J., Gogova, M., Grey, E., Korcova, J. 2006. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in cancer patients. *J. Infect.* 52(6):461-463.
- Kulasekara, B.R., Lory, S. 2004. Chapter 2: The Genome of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Ramos, J.L. (éditeur). *Pseudomonas: Volume 1: Genomics, Lifestyle and Molecular Architecture*. New York (NY) : Kluwer Academic/Plenum Publishers. p 47-76.
- Lazdunski, A.M., Ventre, I., Bleves, S. 2004. Cell-Cell Communication: Quorum Sensing and Regulatory Circuits in *Pseudomonas aeruginosa*. In: Ramos, J.L., Filloux, A. (éditeurs). *Pseudomonas: Volume 1: Genomics, Lifestyle and Molecular Architecture*. Pays-Bas : Springer. p 279-311.
- Lau, G.W., Hassett, D.J., Ran, H., Kong, F. 2004. The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Trends Mol. Med.* 10(12):599-606.
- Lavery, L.A., Harkless, L.B., Felder-Johnson, K., Mundine, S. 1994. Bacterial pathogens in infected puncture wounds in adults with diabetes. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 33:91-97.
- Legent, F., Bordure, P., Beauvillain, C., Berche, P. 1994. Controlled prospective study of oral ciprofloxacin versus ampicillin/clavulanic acid in suppurative otitis media in adults. *Chemotherapy* 40(suppl. 1):16-23.
- Leung, K., Trevors, J.T., Lee, H. 1995. Survival of and *lacZ* expression in recombinant *Pseudomonas* strains introduced into river water microcosms. *Can. J. Microbiol.* 41:461-469.
- Lin, M.Y., Cheng, M.C., Humag, K.J., Tsai, W.C. 1993. Classification, pathogenicity, and drug susceptibility of haemolytic gram-negative bacteria isolated from sick or dead chickens. *Avian Diseases* 37:6-9.
- Liu, P.V. 1973. Exotoxins of *Pseudomonas aeruginosa* I. Factors that influence the production of exotoxin A. *J. Infect. Dis.* 128:506-513.
- Long, G.G., Gallina, A.M., Gorham, J.R. 1980. *Pseudomonas* pneumonia of mink: pathogenesis, vaccination, and serologic studies. *Am. J. Vet. Res.* 41(10):1720-1725.
- Louie, A., Grasso, C., Bahniuk, N., Van Scoy, B., Brown, D.L., Kulawy, R., Drusano, G.L. 2010. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(6):2646-54.

- Lyczak, J.B., Cannon, C.L., Pier, G.B. 2000. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes Infect.* 2(9):1051-60.
- Lysenko, O. 1974. Bacterial exoenzymes toxic for insects: proteinase and lecithinase. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology* 18(3):347-352.
- MacElwee, C.G., Lee, H., Trevors, J.T. 1990. Production of extracellular emulsifying agent by *Pseudomonas aeruginosa* UG1. *J. Ind. Microbiol.* 5:25-31.
- Mah, T.F., O'Toole, G.A. 2001. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 9:34-39.
- Malloff, C.A., Fernandez, R.C., Lam, W.L. 2001. Bacterial comparative genomic hybridization: a method for directly identifying lateral gene transfer. *J. Mol. Biol.* 312(1):1-5.
- Manfredi, R., Nanetti, A., Ferri, M., Chiodo, F. 2000. *Pseudomonas* spp. complications in patients with HIV disease: an eight-year clinical and microbiological survey. *Eur. J. Epidemiol.* 16(2):111-8.
- Matsumoto, K. 2004. Role of bacterial proteases in pseudomonal and serratial keratitis. *Biol. Chem.* 385(11):1007-1016.
- Mendelson, M.H., Gurtman, A., Szabo, S., Neibart, E., Meyers, B.R., Policar, M. 1994. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS [review]. *Clin. Infect. Dis.* 18:886-895.
- Meyer, J.M., Neely, A., Stintzi, A., Georges, C., Holder, I.A. 1996. Pyoverdine is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 64(2):518-523.
- Milne, K.E., Gould, I.M. 2010. Combination testing of multidrug-resistant cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: use of a new parameter, the susceptible breakpoint index. *J. Antimicrob. Chemother.* 65(1):82-90.
- Moore, G.E. 1972. Pathogenicity of ten strains of bacteria to larvae of the Southern Pine Beetle. *Journal of Invertebrate Pathology* 20:41-45.
- Moore, J.E., Shaw, A., Howard, J.L., Dooley, J.S., Elborn, J.S. 2004. Infection control and the significance of sputum and other respiratory secretions from adult patients with cystic fibrosis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 3:8.
- Morales, A., Garland, J.L., Lim, D.V. 1996. Survival of potentially pathogenic human-associated bacteria in the rhizosphere of hydroponically grown wheat. *FEMS Microbiology Ecology* 20(3):155-162.
- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2000. *Pseudomonas* dermatitis/folliculitis associated with pools and hot tubs -Colorado and Maine, 1999-2000. 49(48):1087-1091. Accès : <http://cisat.isciii.es/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4948a2.htm> [consulté en octobre 2008].
- Moss, R.B. 1995. Cystic fibrosis: pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 21:839-851.
- Munro, N.C., Barker, A., Rutman, A., Taylor, G., Watson, D., McDonald-Gibson, W.J., Towart, R., Taylor, W.A., Wilson, R., Cole, P.J. 1989. Effect of pyocyanin and 1-hydroxyphenazine on in vivo tracheal mucus velocity. *Am. Physiol. Soc.* 67:316-323.
- Murphy, T.F. 2009. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 15:138-142.

- Muyldermans, G., De Smet, F., Pierard, D., Steenssens, L., Stevens, D., Bougatef, A., Lauwers, S. 1998. Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated with a water-bath used to thaw fresh frozen plasma. *Journal of Hospital Infection* 39(4):309-314.
- Nag, V.L., Ayyagari, A., Venkatesh, V., Dash, N.R., Ghar, M., Prasad, K.N. 2005. Bacterial isolates from mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia within intensive care unit of a tertiary care center. *J. Commun. Dis.* 37(4):281-7.
- Nicas, T.I., Iglewski, B.H. 1985. The contribution of exoproducts to virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Can. J. Microbiol.* 31(4):387-392.
- Nicas, T.I., Iglewski, B.H. 1986. Toxins and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Sokatch, J.R. (éditeur). *The Biology of Pseudomonas* (p.195-213). The bacteria, Volume X. Toronto (Ont.) : Academic Press.
- Oberhofer, T.R. 1981. Characteristics of human isolates of unidentified fluorescent *Pseudomonads* capable of growth at 42EC. *J. Clin. Microbiol.* 14:492-495.
- O'Donnell, J.G., Sorbello, A.F., Condoluci, D.V., Barnish, M.J. 1993. Sinusitis due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 16(3):404-6.
- Ohnishi, I.M., Hayashi, T., Tomita, T., Terawaki, Y. 1994. Mechanism of the cytolytic action of *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin: oligomerization of the cytotoxin on target membranes. *FEBS Lett.* 356(2-3):357-60.
- Oliver, A., Canton, R., Campo, P., Baquero, F., Blazquez, J. 2000. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 288(5469):1251-1254.
- O'Morchoe, S.B., Ogaunseitan, O., Sayler, G.S., Mille, R.V. 1988. Conjugal transfer of R68.45 and FP5 between *Pseudomonas aeruginosa* strains in a freshwater environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 54:1923-1929.
- [OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 1997. Consensus document on information used in the assessment of environmental applications involving *Pseudomonas*. Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology No. 6. Paris (France) : Publications sur la sécurité et l'écosalubrité de l'OCDE.
- Ostroff, R.M., Wretling, B., Vasil, M.L. 1989. Mutations in the hemolytic-phospholipase C operon result in decreased virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 grown under phosphate-limiting conditions. *Infect. Immun.* 57:1369-1373.
- Palleroni, N. 1984. Pseudomonadacea. In: Kreig and Holt (éditeurs). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore (MD) : Williams and Wilkins. p. 141-199.
- Parkin, B., Turner, A., Moore, E., Cook, S. 1997. Bacterial keratitis in the critically ill. *Br. J. Ophthalmol.* 81:1060-1063.
- Parmely, M.J. 2000. *Pseudomonas* metalloproteases and the host-microbe relationship. In: Fick, R.B. (éditeur). *Pseudomonas aeruginosa: The Opportunist Pathogenicity and Disease*. Floride : CRC Press. p. 79-94.
- Parrott, P.L., Terry, P.M., Whitworth, E.N. 1982. *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis associated with contaminated poloxamer-iodine solution. *Lancet* 2:683-685.
- Partridge, S.R., Recchia, G.D., Stokes, H.W., Hall, R.M. 2001. Family of class 1 integrons related to In4 from Tn1696. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(11):3014-20.
- Partridge, S.R., Brown, H.J., Hall, R.M. 2002. Characterization and movement of the class 1 integron known as Tn2521 and Tn1405. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1288-94.

- Pellett, S., Bigley, D.V., Grimes, D.J. 1983. Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* in a riverine **ecosystem**. *Applied and Environmental Microbiology* 45(1):328-332.
- Pessi, G., Haas, D. 2000. Transcriptional control of the hydrogen cyanide biosynthetic genes hcnABC by the anaerobic regulator ANR and the quorum-sensing regulators LasR and RhlR in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 182:6940-6949.
- Pier, G.B. 2000. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PNAS* 97(16):8822-8828.
- Poirel, L., Lebessi, E., Castro, M., Fevre, C., Foustoukou, M., Nordmann, P. 2004. Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase SHV-5-producing isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Athens, Greece. *Antimicrob Agents Chemother.* 48(6):2277-9.
- Pollack, M. 1992. *Pseudomonas*. In: Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blackhew, N.R. (éditeurs). Philadelphia Infectious Diseases. p. 1502-1513. Philadelphia (PA) : W.B. Saunders Company.
- Pollack, M. 1995. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell, G.L., Benett, J.E., Dolin, R. (éditeurs). Principles and practice of infectious diseases. 4^e édition. p. 1980-2003. New York (NY) : Churchill Livingstone.
- Princz, J. 2010. Pathogenicity and Toxicity of Risk Group II Microbial strains on Terrestrial Organisms. Internal Environment Canada Report. Contact Juliska Princz for further details (Juliska.Princz@ec.gc.ca ; 613-949-1347).
- Qiu, X., Gurkar, A.U., Lory, S. 2006. Interstrain transfer of the large pathogenicity island (PAPI-1) of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103:19830-19835.
- Qiu, X., Kulasekara, B.R., Lory, S. 2009. Role of Horizontal Gene Transfer in the Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Genome Dyn.* 6:126-139.
- Rahman, R.N., Geok, L.P., Basri, M., Salleh, A.B. 2005. Physical factors affecting the production of organic solvent-tolerant protease by *Pseudomonas aeruginosa* strain K. *Bioresour. Technol.* 96:429-436.
- Rahme, L.G., Stevens, E.J., Wolfort, S.F., Shao, J., Tompkins, R.G., Ausubel, F.M. 1995. Common virulence factors for bacterial pathogenicity in plants and animals. *Science* 268:1899-1902.
- Rahme, L.G., Ausubel, F.M., Cao, H., Drenkard, E., Goumnerov, B.C., Lau, G.W., Mahajan-Miklos, S., Plotnikova, J., Tan, M., Tsongalis, J., Walendziewicz, C.L., Tompkins, R.G. 2000. Plants and animals share functionally common bacterial virulence factors. *PNAS* 97(16):8815-8821.
- Ratnam, S., Hogan, K., March, S.B., Butler, R.W. 1986. Whirlpool-associated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: report of an outbreak and review. *J. Clin. Microbiol.* 23(3):655-659.
- Rhame, F.S. 1980. The ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Sabath, L.D. (éditeur). *Pseudomonas aeruginosa*, symposium international, 1^{er} octobre 1979. p. 31-51. Boston (MA).
- Read, R.C., Roberts, P., Munro, N., Rutman, A., Hastie, A., Shryock, T., Hall, R., McDonald-Gibson, W., Lund, V., Taylor, G. *et al.* 1992. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipids on mucociliary transport and ciliary beating. *J. Appl. Physiol.* 72(6):2271-7.
- Reuter, S., Sigge, A., Wiedeck, H., Trautmann, M. 2002. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Critical Care Medicine* 30(10):2222-2228.

- Richard, P., Le Floch, R., Chamoux, C., Pannier, M., Espaze, E., Richet, H. 1994. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J. Infect. Dis.* 170:377-383.
- Richtings, B.W., Almira, E.C., Lory, S., Ramphal, R. 1995. Cloning and phenotypic characterization of fleS and fleR, new response regulators of *Pseudomonas aeruginosa* which regulate motility and adhesion to mucin. *Infect. Immun.* 63:4868-4876.
- Ridgway, H.F., Safarik, J., Phipps, D., Carl, P., Clark, D. 1990. Identification and catabolic activity of well-derived gasoline-degrading bacteria from a contaminated aquifer. *Appl. Environ. Microbiol.* 56:3565-3575.
- Ripp, S., Ogunseitan, O.A., Miller, R.V. 1994. Transduction of a freshwater microbial community by a new *Pseudomonas aeruginosa* generalized transducing phage, UT1. *Mol. Ecol.* 3(2):121-6.
- Römling, U., Wingender, J., Müller, H., Tümmler, B. 1994. A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl. Environ. Microbiol.* 60:1734-1738.
- Ryall, B., Davies, J.C., Wilson, R., Shoemark, A., Williams, H.D. 2008. *Pseudomonas aeruginosa*, cyanide accumulation and lung function in CF and non-CF bronchiectasis patients. *Eur. Respir. J.* 32:740-747.
- Saghir, S., Faiz, M., Saleem, M., Younus, A., Aziz, H. 2009. Characterization and anti-microbial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from bloodstream infections of cancer patients on chemotherapy in Pakistan. *Indian J. Med. Microbiol.* 27(4):341-7.
- Saiman, L., Siegel, J. 2003. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am. J. Infect. Control.* 31(3):S1-62.
- Salyers, A.A., Whitt, D.D. 2002. Bacterial pathogenesis: A molecular approach. 2^e éd. Washington (DC) : ASM Press. p. 247-262.
- Samour, J.H. 2000. *Pseudomonas aeruginosa* stomatitis as a sequel to trichomoniasis in captive saker falcons (*Falco cherrug*). *J. Avian Med. Surg.* 14(2):113-117.
- Sanderson, K., Wescombe, L., Kirov, S.M., Champion, A., Reid, D.W. 2008. Bacterial cyanogenesis occurs in the cystic fibrosis lung. *Eur. Respir. J.* 32:329-333.
- Sato, H., Frank, D.W., Hillard, C.J., Feix, J.B., Pankhaniya, R.R., Moriyama, K., Finck-Barbancon, V., Buchaklian, A., Lei, M., Long, R.M., Wiener-Kronish, J., Sawa, T. 2003. The mechanism of action of the *Pseudomonas aeruginosa*-encoded type III cytotoxin, ExoU. *EMBO J.* 22(12):2959-69.
- Schmidt, K.D., Tümmler, B., Römling, U. 1996. Comparative genome mapping of *Pseudomonas aeruginosa* PAO with *P. aeruginosa* C, which belongs to a major clone in cystic fibrosis patients and aquatic habitats. *J. Bacteriol.* 178:85-93.
- Schroeder, T.H., Lee, M.M., Yacono, P.W., Cannon, C.L., Gerçeker, A.A., Golan, D.E., Pier, G.B. 2002. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99(10):6907-12.
- Seligy, V.L., Beggs, R.W., Rancourt, J.M., Tayabali, A.F. 1997. Quantitative bioreduction assays for calibrating spore content and viability of commercial *Bacillus thuringiensis* insecticides. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 18(6):370-378.
- Shigemura, K., Arakawa, S., Tanaka, K., Fujisawa, M. 2009. Clinical investigation of isolated bacteria from urinary tracts of hospitalized patients and their susceptibilities to antibiotics. *J. Infect. Chemother.* 15(1):18-22.

- Shimizu, T., Homma, J.Y., Aoyama, T., Onodera, T., Noda, H. 1974. Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* and Spontaneous Spread of *Pseudomonas* Pneumonia in a Mink Ranch. *Infection and Immunity* 10(1):16-20
- Silo-Suh, L., Suh, S.J., Sokol, P.A., Ohman, D.E. 2002. A simple alfalfa seedling infection model for *Pseudomonas aeruginosa* strains associated with cystic fibrosis shows *AlgT* (sigma-22) and *RhlR* contribute to pathogenesis. *PNAS* 99(24):15699-15704.
- Sochová, I., Hofman, J., Holoubek, I. 2007. Effects of seven organic pollutants on soil nematode *Caenorhabditis elegans*. *Environ. Internat.* 33:798-804.
- Son, M.S., Matthews, W.J. Jr, Kang, Y., Nguyen, D.T., Hoang, T.T. 2007. In vivo evidence of *Pseudomonas aeruginosa* nutrient acquisition and pathogenesis in the lungs of cystic fibrosis patients. *Infect. Immun.* 75(11):5313-24.
- Spasenovski, T., Carroll, M.P., Payne, M.S., Bruce, K.D. 2009. Molecular analysis of diversity within the genus *Pseudomonas* in the lungs of cystic fibrosis patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 63(3):261-7.
- Speert, D.P. 2002. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci.* 1:e354-61.
- Spencer, D.H., Kas, A., Smith, E.E., Raymond, C.K., Sims, E.H., Hastings, M., Burns, J.L., Kaul, R., Olson, M.V. 2003. Whole-genome sequence variation among multiple isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 185:1316-1325.
- Spraker, P.W. 1981. Microbiological process for removing oleaginous material from wastewater and microbiological combination capable of same. Brevet américain n° 4,288,545 daté du 8 septembre 1981.
- Spraker, P.W. 1982. Microbiological process for removing oleaginous material from wastewater and microbiological combination capable of same. Brevet américain n° 4,350,770 daté du 21 septembre 1982.
- Srinivasan, A., Wolfenden, L.L., Song, X., Mackie, K., Hartsell, T.L., Jones, H.D., Diette, G.B., Orens, J.B., Yung, R.C., Ross, T.L., Merz, W., Scheel, P.J., Haponik, E.F., Perl, T.M. 2003. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N. Engl. J. Med.* 348(3):221-227.
- Stanisich, V.A., Arwas, R., Bennett, P.M., de la Cruz, F. 1989. Characterization of *Pseudomonas* mercury-resistance transposon Tn502, which has a preferred insertion site in RP1. *J. Gen. Microbiol.* 135:2909-15
- Stover, C.K., Pham, X.Q., Erwin, A.L., Mizoguchi, S.D., Warrenner, P., *et al.*, 2000. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature* 406(6799):959-64.
- Sun, J., Barbieri, J.T. 2003. *Pseudomonas aeruginosa* ExoT ADP-ribosylates CT10 Regulator of Kinase (Crk) Proteins. *J. Bacteriol. Chem.* 278(35):32794-32800.
- Suzuki, K., Nishiyama, Y., Sugiyama, K., Miyamoto, N., Baba, S. 1996. Recent trends in clinical isolates from paranasal sinusitis. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 525:51-5.
- Takase, H., Nitanai, H., Hoshino, K., Otani, T. 2000. Impact of siderophore production on *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised mice. *Infect. Immun.* 68(4):1834-1839.
- Tamura, Y., Suzuki, S., Kijima, M., Takahashi, T., Nakamura, M. 1992. Effect of proteolytic enzyme on experimental infection of mice with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Vet. Med. Sci.* 54(3):597-599.
- Tan, M., Rahme, L.G., Sternberg, J.A., Tompkins, R.G., Ausubel, F.M. 1999. *Pseudomonas aeruginosa* killing of *Caenorhabditis elegans* used to identify *P. aeruginosa* virulence factors. *PNAS* 96:2408-2413.
- Taplin, D., Mertz, P.M. 1973. Flower vases in hospitals as reservoirs of pathogens. *Lancet* 2:1279-1281.

- Teitzel, G.M., Parsek, M.R. 2003. Heavy metal resistance of biofilm and planktonic *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:2313-2320.
- Tomaszewska, B. 1971. Experimental septicaemia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. [abeilles à miel]. In: 23rd International Apicultural Congress, Moscou (URSS), 1971 (Procès-verbal), p. 441.
- Van Delden, C. 2004. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. In: Ramos, J.L. (éditeur). *Pseudomonas*. Volume 2. New York (NY) : Kluwer Academic/Plenum Publishers. p. 3-45.
- Van Gennip, M., Christensen, L.D., Alhede, M., Phipps, R., Jensen, P.O., *et al.* 2009. Inactivation of the rhlA gene in *Pseudomonas aeruginosa* prevents rhamnolipid production, disabling the protection against polymorphonuclear leukocytes. *Apmis*. 117:537-546.
- Van Veen, J.A., van Overbeek, L.S., van Elsas, J.D. 1997. Fate and Activity of Microorganisms Introduced into Soil. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 61:121-135.
- Vasil, M.L., Stonehouse, M.J., Vasil, A.I., Wadsworth, S.J., Goldfine, H., Bolcome, R.E. 3^e, Chan, J. 2009. A complex extracellular sphingomyelinase of *Pseudomonas aeruginosa* inhibits angiogenesis by selective cytotoxicity to endothelial cells. *PLoS Pathog.* 5(5):e1000420.
- Vidal, D.R., Garrone, P., Banchereau, J. 1993. Immunosuppressive effects of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on human B-lymphocytes. *Toxicon*. 31:27-34.
- Viola, L., Langer, A., Pulitanò, S., Chiaretti, A., Piastra, M., Polidori, G. 2006. Serious *Pseudomonas aeruginosa* infection in healthy children: case report and review of the literature. *Pediatrics International* 48(3):330-333.
- Vives-Flórez, M., Garnica, D. 2006. Comparison of virulence between clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Internat. Microbiol.* 9:247-252.
- Walker, S.E., Sander, J.E., Cline, J.L., Helton, J.S. 2002. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates associated with mortality in broiler chicks. *Avian Diseases* 46:1045-1050.
- Walker, T.S., Bais, H.P., Déziel, E., Schweizer, H.P., Rahme, L.G., Fall, R., Vivanco, J.M. 2004. *Pseudomonas aeruginosa*-plant root interactions. Pathogenicity, biofilm formation, and root exudation. *Plant Physiol.* 134:320-331.
- Wang, Y., Ha, U., Zeng, L., Jin, S. 2003. Regulation of membrane permeability by a two-component regulatory system in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 47:95-101
- Wieland, M., Lederman, M.M., Kline-King, C., Keys, T.F., Lerner, P.I., Bass, S.N., Chmielewski, R., Banks, V.D., Ellner, J.J. 1986. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 65(3):180-9.
- Wilderman, P.J., Vasil, A.I., Johnson, Z., Wilson, M.J., Cunliffe, H.E., Lamont, I.L., Vasil, M.L. 2001. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 69(9):5385-94.
- Wolfgang, M.C., Kulasekara, B.R., Liang, X., Boyd, D., Wu, K., Yang, Q., Miyada, C.G., Lory, S. 2003. Conservation of genome content and virulence determinants among clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100(14):8484-9.
- Wyman, M., Swanson, C., Kowalski, J.J., Powers, J.D., Boraski, E.A. 1983. Experimental *Pseudomonas aeruginosa* ulcerative keratitis model in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 44(6):1135-1140.

Xiang, S.R., Cook, M., Saucier, S., Gillespie, P., Socha, R., and Beaudette, L. 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(21):7126-7135.

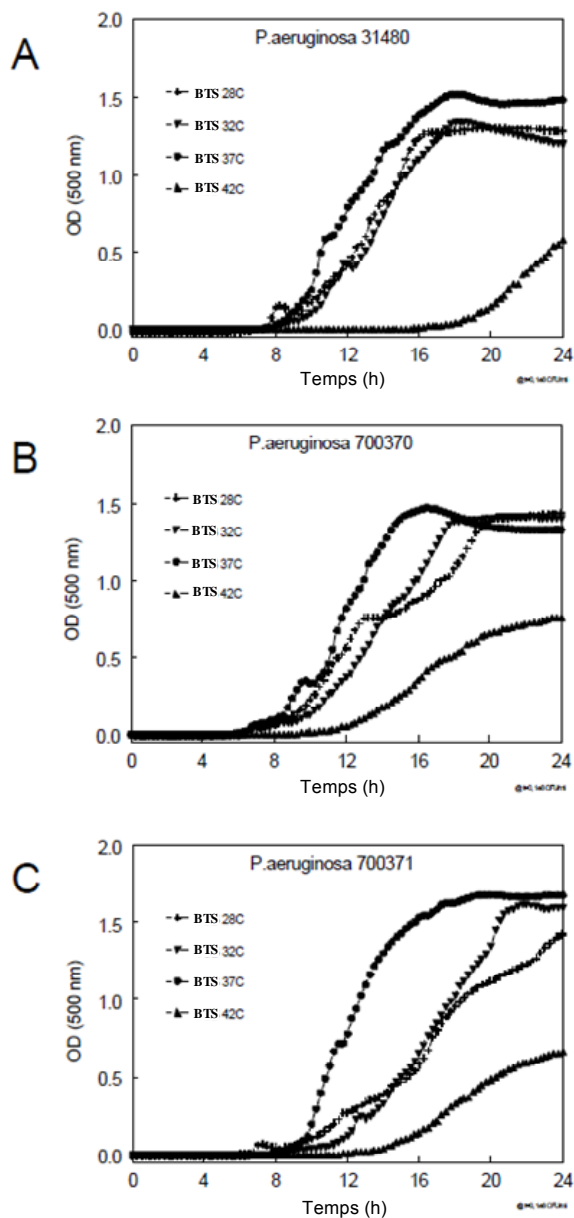
Yu, H., Head, N.E. 2002. Persistent infections and immunity in cystic fibrosis. *Front Biosci.* 7:42-57.

Yu, H., Mudd, M., Boucher, J.C., Schurr, M.J., Deretic, V. 1997. Identification of the *algZ* gene upstream of the response regulator *algR* and its participation in control of alginate production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 179(1):187-93.

Zhanel, G.G., DeCorby, M., Nichol, K.A., Wierzbowski, A., Baudry, P.J., Karlowsky, J.A., Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., Mulvey, M.R., Hoban, D.J., and Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. 2008. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 62(1):67-80.

Ziegert, E., et W. Stelzer. 1986. Vergleichende Untersuchungen zum Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* im Wasser [Étude comparative sur la détection des *Pseudomonas aeruginosa* dans l'eau] (traduction). *Zentralblatt für Mikrobiologie* 141(2):121-128.

ANNEXE 1A : Caractéristiques des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI – taux de croissance dans un bouillon de trypticase de soya*



Les graphiques montrent les changements de densité optique (OD) observés sur les souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI cultivées à diverses températures dans un bouillon de trypticase de soya (BTS). Au moment 0, les bactéries se chiffraient à 10^6 UFC/puits. Des mesures cinétiques ont été effectuées toutes les 15 minutes à l'aide d'un spectrophotomètre multipuits à une longueur d'onde de 500 nm.

* Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada.

ANNEXE 1B : Caractéristiques des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI – croissance dans différents milieux à des températures de 28 et 37 °C (48 heures)*

Bactérie	BTS (1)		Sang de mouton (5 %) (hémolyse)		Amidon (2)		Gélose MacConkey (3)		Lysine-fer (4)		Trois sucres-fer – avec rouge de phénol Rouge – de neutre à alcalin Jaune – acide (5)		Urée (6)		Suppléments de MYP (7)		Mannitol (8)		Citrate Vert – de neutre à acide Bleu – alcalin (9)		Activité catalytique dans le BTS (10)	
	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	Croissance 37 °C	Hydrolyse 37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C	28 °C	37 °C
<i>P. aeruginosa</i> 31480	+	+ Pigment vert diffusant	■	■	☀	■	-	+ Colonie de pigment vert	+	+	+	+	☀	☀	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>P. aeruginosa</i> 700370	☀	+	■ / ■	■	☀	■	-	☀	+	+	□	□	☀	☀	-	-	-	-	+	+/-	+	+
<i>P. aeruginosa</i> 700371	+	+	■ / ■	■	+	■	-	+	+	+	□	□	+	+	-	-	-	-	-	-	+	Faible

□ Les colonies sont noires lorsqu'elles sont soumises à un rayon UV de 365 nm.

☀ Les colonies sont fluorescentes lorsqu'elles sont soumises à un rayon UV de 365 nm.

■ Aucune clairance ou décoloration observée.

■ Décoloration ou clairance sur le site de la colonie.

(1) Milieu tout usage.

(2) Milieu différentiel permettant de tester la capacité d'un organisme à produire des enzymes extracellulaires qui hydrolysent l'amidon.

(3) Détection des organismes coliformes dans le lait et l'eau; tests permettant de définir la capacité d'un organisme à fermenter le lactose.

(4) Détection simultanée de la lysine décarboxylase et de la formation de sulfure d'hydrogène dans l'identification des entérobactériacées, notamment les *Salmonella* et *Arizona* selon Edwards et Fife.

(5) Bacille entérique Gram négatif basé sur la fermentation du glucose, du lactose et du saccharose ainsi que sur la production de sulfure d'hydrogène.

(6) Évaluation des entéropathogènes provenant de spécimens de selles – métabolisme de l'urée.

(7) Gélose sélective de *B. cereus*.

(8) Isolement et différenciation des staphylocoques.

(9) Essai d'utilisation du citrate : capacité à utiliser le citrate en tant que source unique de carbone.

(10) L'essai sur les enzymes catalytiques mesure l'activité antioxydante (peroxyde d'hydrogène dans l'eau et l'oxygène).

* Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada.

ANNEXE 1C : Caractéristiques des souches de *P. aeruginosa* inscrites à la LI – analyse de l'ester méthylique d'acide gras (EMAG)*

Les données présentées montrent la meilleure correspondance entre l'échantillon et différentes bases de données MIDI \cong (cliniques et environnementales) ainsi que le nombre de correspondances (fraction du nombre total d'essais) et l'indice de similarité du profil d'acides gras (entre parenthèses : moyenne de l'ensemble des correspondances).

Souche d'essai	Base de données environnementales	Base de données cliniques	Base de données sur le bioterrorisme
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 31480	8/9 <i>P. aeruginosa</i> (0,898) 1/9 <i>E. cloacae</i> (0,876)	8/8 <i>P. aeruginosa</i> (0,725)	Aucune correspondance
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 700370	11/11 <i>P. aeruginosa</i> (0,880)	5/6 <i>P. aeruginosa</i> (0,766) 1/6 sans correspondance	Aucune correspondance
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 700371	7/7 <i>P. aeruginosa</i> (0,722)	8/8 <i>P. aeruginosa</i> (0,886)	Aucune correspondance

* Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada.

\cong MIDI est un système d'identification commercial basé sur l'analyse chromatographique du gaz des esters méthyliques d'acides gras cellulaires.

ANNEXE 2 : Liste de certains éléments mobiles et des caractéristiques connexes des *Pseudomonas aeruginosa*

Type	Nom	Caractéristiques pathogènes	Références
Plasmide	pMG1	Résistance au borate, à la gentamycine, au mercure, à la streptomycine, au sulfamide, à la tellurine, aux rayons ultraviolets.	Jacoby, 1974
	R151	Résistance à la carbénicilline, à la gentamycine, à la kanamycine, à la streptomycine, au sulfamide et à la tobramycine.	Bryan <i>et al.</i> , 1974
	Rms 149	Résistance à la carbénicilline, à la gentamycine, à la streptomycine et au sulfamide.	Hedges et Jacoby, 1980
Intégron	In4	Résistance à la gentamycine, à la streptomycine et à la carbénicilline.	Partridge <i>et al.</i> , 2001
	In28	Résistance à la carbénicilline, à la streptomycine, à la spectinomycine et au chloramphénicol.	Partridge <i>et al.</i> , 2001
Transposon	Tn501	Résistance au mercure.	Stanisich <i>et al.</i> , 1989
	Tn1696	Résistance au mercure et au sulfamide. Intégron In4	Partridge <i>et al.</i> , 2001
	Tn1403	Intégron In28	Partridge <i>et al.</i> , 2002

ANNEXE 3 : Liste des toxines produites par la *P. aeruginosa*

Toxines	Actions ³	Références
Exotoxine A	<ul style="list-style-type: none"> • Activité similaire à l'activité cytotoxique de la toxine diphtérique. • Catalyse la ribosylation de l'ADP et l'inactivation of du facteur d'élongation 2 (FE-2), entraînant l'inhibition de la biosynthèse de protéines et la mort cellulaire. • L'exotoxine A est responsable des dommages locaux aux tissus, de l'invasions bactériennes et (possiblement) de l'immunosuppressions. 	Collier, 1975; Salyers et Whitt, 2002; Vidal <i>et al.</i> , 1993
Exoenzyme S (ExoS)	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxine de sécrétion de type III qui est une ADP-ribosyltransférase mais qui, contrairement à l'exotoxine A, ne modifie pas le FE-2 et ribosyle de préférence les protéines de liaison à la GTP. • La production d'ExoS est associée à la capacité de la bactérie <i>P. aeruginosa</i> de se propager ou de se disséminer à partir de sites de colonisation de l'épithélium vers la circulation sanguine des individus infectés, entraînant l'apparition d'une sepsie fatale. 	Nicas et Iglewski, 1985; Salyers et Whitt, 2002
Exoenzyme T (ExoT)	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxine de sécrétion de type III qui est une ADP-ribosyltransférase, mais qui ne présente que 0,2 % de l'activité catalytique de l'ExoS. • Elle inhibe l'internalisation par les cellules eucaryotes. L'ExoT ADP-ribosyle en particulier les protéines adaptatrices Crk-I et Crk-II qui font partie des voies de signalisation participant à l'adhésion focale et à la phagocytose. 	Sun et Barbieri, 2003
Exoenzyme U (ExoU)	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxine de sécrétion de type III qui provoque des dommages aux membranes internes et plasmiques entraînant la perméabilité des membranes et la lyse des cellules. • Elle provoque la mort de plusieurs types de cellules de mammifères in vitro, y compris les macrophages, les cellules épithéliales et les fibroblastes. • Une intoxication à l'ExoU est associée à des dommages pulmonaires, à la dissémination bactérienne et à la sepsie chez les modèles animaux et chez les humains. 	Sato <i>et al.</i> , 2003
Exoenzyme Y (ExoY)	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxine de sécrétion de Type III qui est une adénylcyclase qui élève les niveaux intracellulaires d'AMPc dans les cellules eucaryotes et qui entraîne un arrondissement 	Feltman <i>et al.</i> , 2001

³ Se reporter à l'annexe 4 pour obtenir les valeurs DL₅₀ pour certaines de ces toxines.



Toxines	Actions ³	Références
de certains types de cellules.		
Phospholipase hémolytique C (PlcH)	<ul style="list-style-type: none">• Déterminant de virulence de <i>P. aeruginosa</i> dans une variété d'infections chez les mammifères, les plantes, les levures et les insectes.• Élément essentiel dans la pathogénie de <i>P. aeruginosa</i>, dans le cadre des infections pulmonaires.	Barker <i>et al.</i> , 2004; Chin et Watts, 1988; Hogan et Kolter, 2002; Hollsing <i>et al.</i> , 1987; Jander <i>et al.</i> , 2000; Ostroff <i>et al.</i> , 1989; Rahme <i>et al.</i> , 1995; Vasil <i>et al.</i> , 2009
Rhamnolipide	<ul style="list-style-type: none">• Biosurfactant glycolipidique contenant de la rhamnose est présumé un solubilisant des phospholipides du surfactant du poumon, les rendant plus accessibles au clivage par le phospholipase C.• La perte de surfactant du poumon en résultant pourrait être à l'origine de l'atélectasie associée aux infections pulmonaires aiguës et chroniques à la <i>P. aeruginosa</i>.• Il inhibe le transport mucociliaire et la fonction ciliaire de épithélium respiratoire humain.	Read <i>et al.</i> , 1992; Van Gennip <i>et al.</i> , 2009; Alhede <i>et al.</i> , 2009
Élastase LasB et élastase LasA	<ul style="list-style-type: none">• Responsables de l'activité élastolytique. L'activité élastolytique détruirait les tissus pulmonaires contenant de l'élastine chez l'homme et entraîne des hémorragies dans le cas d'infections de <i>P. aeruginosa</i> envahissante.• L'élastase LasB et l'élastase LasA clivent le collagène, l'IgG et l'IgA.• Ces élastases lysent la fibronectine pour exposer les récepteurs permettant l'attachement des bactéries à la muqueuse du poumon.	Parmely, 2000; Salyers et Whitt, 2002
Pyocyanine	<ul style="list-style-type: none">• Métabolite secondaire altérant l'équilibre pro-inflammatoire/anti-inflammatoire au sein des cellules épithéliales des voies respiratoires de l'être humain et qui contribue, par conséquent, à la pathogénicité des maladies pulmonaires liées à la <i>Pseudomonas</i>.• Elle interfère avec la régulation des transports d'ions, la fréquence du battement ciliaire et la sécrétion de mucus des cellules épithéliales des voies respiratoires en altérant la concentration cytosolique du calcium.• Elle inhibe la prolifération des cellules T cytotoxiques en réduisant la production de lymphokine interleukine-2 (IL-2) et l'expression des récepteurs IL-2 sur la membrane des	Denning <i>et al.</i> , 1998a; Denning <i>et al.</i> , 1998b; Caldwell <i>et al.</i> , 2009; Kong <i>et al.</i> , 2006; Lau <i>et al.</i> , 2004



Toxines	Actions ³	Références
cellules T.		
Phénazine-1-acide carboxylique	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolite secondaire qui modifie les cellules épithéliales des voies respiratoires chez l'homme par l'entremise de divers mécanismes, notamment par l'augmentation des rejets d'IL-8 et l'expression d'ICAM-1 (<u>intracellular adhesion molecule-1</u>), l'augmentation de la formation d'oxydant intracellulaire et la diminution de la sécrétion de RANTES (<u>Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted</u>) et de MCP-1 (<u>monocyte chemotactic protein-1</u>). 	Denning <i>et al.</i> , 2003
1-hydroxyphénazine	<ul style="list-style-type: none"> • Son contact entraîne un ralentissement immédiat de la fréquence du battement ciliaire perturbant par là même le rythme de ce dernier. Cet effet est en étroite corrélation avec un retard dans la clairance mucociliaire. Un tel retard profite aux bactéries en leur donnant le temps de se multiplier et de produire des facteurs de virulence en quantité suffisante pour établir une infection. 	Dowling et Wilson, 1998; Munro <i>et al.</i> , 1989
Cyanure d'hydrogène	<ul style="list-style-type: none"> • Il est produit par les isolats cliniques de <i>P. aeruginosa</i> provenant de patients souffrant de mucoviscidose dans des conditions de faible tension en oxygène et de densité cellulaire élevée au cours de la transition entre les phases de croissance exponentielle à stationnaire. • Il s'agit d'un inhibiteur puissant de la respiration cellulaire qui est produit dans des conditions de croissance microaérophiles présentant une densité cellulaire élevée. • Les concentrations de cyanure sont associées à une altération de la fonction pulmonaire. 	Castric, 1983; Pessi et Haas, 2000; Ryall <i>et al.</i> , 2008
Pyoverdine et pyocheline	<ul style="list-style-type: none"> • Complexes de sidérophores qui, dans des conditions de limitation en fer, sont sécrétés dans le milieu extracellulaire de l'hôte où ils chélatent le fer. Les complexes de ferri-pyoverdine sont ensuite renvoyés dans la bactérie par une protéine réceptrice à la surface de la cellule. 	Meyer <i>et al.</i> , 1996; Takase <i>et al.</i> , 2000
Protéase alcaline	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine de sécrétion de type-I pouvant jouer un rôle au début de l'infection, avant tout dommage inflammatoire des tissus. • Elle est liée aux infections cornéennes. 	Matsumoto, 2004; Van Delden, 2004
Endoprotéase (PrpL)	<ul style="list-style-type: none"> • Elle hydrolyse la caséine, la lactoferrine, la transferrine, l'élastine et la décorine. • Elle contribue à la persistance dans un modèle 	Wilderman <i>et al.</i> , 2001



Toxines	Actions ³	Références
	d'infection pulmonaire chronique.	

ANNEXE 4 : Valeurs DL₅₀ pour *P. aeruginosa* et ses toxines

Substance	Organisme	DL ₅₀	Souche	Références
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	2,7 x 10 ⁷ UFC (injection intranasale)	AC869	George <i>et al.</i> , 1991
		1,6 x 10 ⁶ UFC/souris (injection intramusculaire)	PA103	Tamura <i>et al.</i> , 1992
	Vison	< 10 ³ (intratrachéale)	Souche 359 (sérotypage 1) Souche 2915 (sérotypage 7)	Long <i>et al.</i> , 1980
	<i>Pomacea canaliculata</i>	3,09 x 10 ⁴ - 1,35 x 10 ⁶ UFC/mL (CL ₅₀ après 72 h – 5 souches)	19.1, 21.2.1, B1,1, P1, P2	Chobchuenchom et Bhuniratanana, 2003
	Fausse teigne de la cire (<i>Galleria mellonella</i>)	7 x 10 ⁴ cellules (pho23), injection par la cuticule	PA14	Jander <i>et al.</i> , 2000
Phospholipase hémolytique C (PlcH)	Souris	5 µg/souris (injection intrapéritonéale)	ATCC 19660	Berk <i>et al.</i> , 1987
	Dard-perche	< 2 ng/embryon	Dérivé de PAO1 – ADD1976	Vasil <i>et al.</i> , 2009
Protéase alcaline	Souris	375 µg (injection intraveineuse)	Désignation de la souche non fournie	Nicas et Iglewski, 1986
		7,5 µg/souris	Désignation de la souche non fournie	Hirakata <i>et al.</i> , 1999
Élastase	Souris	300 µg (injection intraveineuse)	Désignation de la souche non fournie	Nicas et Iglewski, 1986
		1,2 µg/souris	Désignation de la souche non fournie	Hirakata <i>et al.</i> , 1999
Exotoxine A	Larves de ver à soie (<i>Bombyx mori</i>)	0,14 µg/g	PAO1 (ATCC 15692)	Hossain <i>et al.</i> , 2006
	Souris	0,2 µg (injection intrapéritonéale)	PA103	Liu, 1973.
		0,06 µg (injection intraveineuse)	PA103	Callahan, 1976
Phénazine	Nématode (<i>C. elegans</i>)	Sol : (CL ₅₀) > 2 000 mg/kg p.s. (24 et 48 h) Aquatique : (CL ₅₀) 54,7 mg/L (24 h); 10,8 mg/L (48 h)	Synthétisée chimiquement	Sochová <i>et al.</i> , 2007
Pyocyanine	Ver à soie (<i>Bombyx mori</i>)	9,52 µg/larve	PAO1	Chieda <i>et al.</i> , 2007
Rhamnolipide	Souris	5 mg/kg (injection intrapéritonéale)	Désignation de la souche non fournie	Nicas et Iglewski, 1986

ANNEXE 5A : Pathogénicité/toxicité pour les plantes, les invertébrés et les vertébrés (études contrôlées)

PLANTES				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
<i>Arabidopsis thaliana</i> Plantes âgées de 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Jusqu'à 10^7 UFC injectés par cm^2 de tissus de feuille 	<ul style="list-style-type: none"> 75 souches d'origines clinique et environnementale ont été testées. Aucune désignation de la souche. Les souches provenaient de la collection de cultures de l'Université de la Californie (Berkeley). 	<ul style="list-style-type: none"> Parmi les 75 souches, seules les PA14 (isolat humain) et PA29 (isolat végétal) ont fait apparaître des symptômes graves de pourriture molle à des doses respectives de $9,0 \times 10^6$ UFC et de $2,7 \times 10^7$ UFC. 	Rahme <i>et al.</i> , 1995
<i>Arabidopsis thaliana</i> et Basilic (<i>Ocimum basilicum</i>) Plantes âgées de 25 jours	<ul style="list-style-type: none"> Aucune concentration fournie concernant l'inoculat ($\text{OD}_{600} = 0,02$ au moment de l'inoculation) Racines coupées pour permettre aux souches PAO1 et PA14 de traverser la paroi cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> PAO1 PA14 	<ul style="list-style-type: none"> Racines et feuilles touchées près de la base après 2 à 3 jours suivant l'inoculation; extension à la partie supérieure de la plante au 4^e jour. Mortalité : 7 jours après l'inoculation 	Walker <i>et al.</i> , 2004
<i>Arabidopsis thaliana</i>	<ul style="list-style-type: none"> Feuilles trempées dans une suspension bactérienne (10^3 UFC/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> PA14 	<ul style="list-style-type: none"> Macération et perte des feuilles 4 à 5 jours après l'infection. 	Rahme <i>et al.</i> , 2000
Luzerne (variété 57Q77)	<ul style="list-style-type: none"> Les feuilles de semis ont été inoculées avec $10 \mu\text{L}$ de suspensions bactériennes (1×10^3 cellules) à l'aide d'une aiguille de calibre 20. Les feuilles ont été incubées pendant 7 jours. 	<ul style="list-style-type: none"> PAO1 FRD1, DO326, DO60, DO139, DO133 (isolats de mucoviscidose) ENV2, ENV48, ENV8, ENV46 (isolats environnementaux) 	<ul style="list-style-type: none"> Nécrose et macération des tissus observées au jour 6. <ul style="list-style-type: none"> 95 % des semis inoculés avec la souche PAO1 70 % des semis inoculés avec la souche FRD1 3/4 des 	Silo-Suh <i>et al.</i> , 2002



PLANTES				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
			<p>autres isolats de la mucoviscidose ont produit des symptômes de maladie chez 50 % des plantes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 3/4 des isolats environnementaux ont causé des symptômes chez 75 % des semis • Aussi peu que 20 cellules bactériennes des souches PAO1 ou FRD1 étaient suffisantes pour infecter les semis et causer des maladies 	
La laitue (<i>Lactuca sativa</i> var. <i>capitata</i> L.)	<ul style="list-style-type: none"> • Des segments de feuille ont été placés dans des boîtes de Petri stériles et inoculés avec 5 µL de suspension bactérienne à différentes concentrations (10^2, 10^4, 10^6 et 10^7 UFC/mL). 	<ul style="list-style-type: none"> • De nouvelles souches ont été isolées en provenance d'hôpitaux et d'établissements médicaux situés dans des villes de Colombie, en Amérique du Sud (désignées 1C-5C) et d'échantillons de sol et d'eau (désignées 6E-10E). • Témoin positif : PAO1 	<ul style="list-style-type: none"> • Des lésions nécrotiques ont été observé sur les feuilles inoculées avec 10^7 UFC/mL, que ce soit avec les isolats cliniques ou les isolats environnementaux. 	Vives-Flórez et Garnica, 2006
Fétuque rouge et trèfle des prés	<ul style="list-style-type: none"> • 	ATCC 31480	Aucun effet nocif sur l'émergence des semis, sur la taille des pousses et des racines ainsi que sur la masse sèche de la fétuque rouge et du trèfle des prés.	Princz, 2010



PLANTES				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
Orge	•	ATCC 700370	Aucun effet nocif sur l'émergence des semis, sur la taille des pousses et des racines ainsi que sur la masse sèche de l'orge.	Princz, 2010
Trèfle des prés et crête et élyme lancéolé	•	ATCC 700371	Aucun effet nocif sur l'émergence des semis, sur la taille des pousses et des racines ainsi que sur la masse sèche du trèfle des prés et de l'élyme lancéolé.	Princz, 2010

Invertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
Nématode du sol (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Les nématodes ont été placés sur deux types de milieux contenant <i>P. aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> dans un milieu pauvre en éléments nutritifs; dans un milieu présentant une osmolarité élevée. Aucune valeur UFC indiquée. 	<ul style="list-style-type: none"> Transposons mutants de PA14 	<ul style="list-style-type: none"> La vitesse de la mortalité dépendait du type de milieu utilisé pour faire pousser les mutants de PA14. Sur les milieux faibles en éléments nutritifs, la mort des <i>C. elegans</i> se produisait en quelques jours. Sur les milieux présentant une osmolarité élevée, la mort des <i>C. elegans</i> se produisait en quelques heures. 	Tan <i>et al.</i> , 1999
Fausse teigne de la cire (<i>Galleria mellonella</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Des doses pouvant atteindre 1×10^4 UFC ont été injectées dans les larves. 	<ul style="list-style-type: none"> PA14 	<ul style="list-style-type: none"> La densité bactérienne dans les larves mortes se chiffrait à environ 10^9 bactéries/g de poids corporel. 	Jander <i>et al.</i> , 1995
Abeilles	<ul style="list-style-type: none"> Des souches provenant d'humains et d'animaux malades ont été 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune désignation de la souche fournie. 	<ul style="list-style-type: none"> Abeilles immergées : mortalité de 80 % après 48 heures. 	Tomaszewska, 1971



Invertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
	utilisées pour l'inoculation des abeilles. • Deux expériences menées à 25 °C. <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 abeilles nourries avec un bouillon de culture de 24 h dans du sirop sucré. ○ 50 abeilles immergées dans un bouillon de culture de 24 h. ○ <u>Témoins</u> : 50 abeilles nourries au sirop sucré et à l'eau ○ Il n'est pas fait mention d'un groupe de témoins immergé dans un liquide ne contenant pas la culture bactérienne. 		• Abeilles nourries : la mortalité avait lieu entre 72 et 96 heures après l'inoculation.	
Dendroctone méridional du pin (<i>Dendroctonus frontalis</i>)	• Dendroctones méridionaux du pin en bonne santé inoculés par voie orale.	• La souche a été isolée à partir d'un dendroctone méridional du pin malade.	• 32 des 50 larves exposées sont mortes.	Moore, 1972
Mouche des fruits (<i>Drosophila melanogaster</i>) Mouches femelles adultes âgées de 2 à 4 jours.	• Injection avec une aiguille trempée dans une culture de <i>P. aeruginosa</i> de souche PAO1 (400 à 2 000 cellules).	• PAO1	• Les mouches mouraient 16 à 28 heures après l'injection. • Le titre mesuré dans les mouches mortes était compris entre 1×10^6 et 40×10^6 UFC.	D'Argenio et al., 2001
Larves de sphinx du tabac (<i>Manduca sexta</i>) Deuxième jour du cinquième stade larvaire.	• Injection des souches 9027 (7×10^7 UFC) ou P11-1 (faible dose : 5×10^4 UFC; dose élevée : 2×10^7)	• 9027 • P11-1	• Aucun effet cytotoxique avec la souche 9027. • Souche P11-1 à faible dose : diminution de la viabilité des hémocytes	Horohov et Dunn, 1984

Invertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
			<p>44 heures après l'injection et augmentation de la vacuolisation des hémocytes</p> <p>56 heures après l'injection.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Souche P11-1 à dose élevée : apparition plus précoce d'une vacuolisation importante <p>16 heures après l'injection et diminution importante de la viabilité des hémocytes</p> <p>20 heures après l'injection.</p>	
<p>Larves de ver à soie (<i>Bombyx mori</i>)</p> <p>Larves au quatrième stade larvaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> • (5/dilution, 3 réplicats) injection de doses de 10^6, 10^5, 10^4 et 10^3 cellules. 	<ul style="list-style-type: none"> • PAO1 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalités de 100 %, 100 %, 90 %, 50 %, respectivement, dans les 72 heures suivant l'injection. 	Liyama <i>et al.</i> , 2007
<p>Escargot (<i>Helix sp.</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 66 escargots ayant reçu une injection de 10×10^8 cellules par gramme d'escargot. 	<ul style="list-style-type: none"> • OT97 	<ul style="list-style-type: none"> • La mortalité se chiffrait à 92 % (61 escargots) après une semaine. 	Bayne, 1980
<p>Vers de terre et collemboles</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> • ATCC 31480 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet nocif sur la mortalité des adultes ou sur la reproduction des juvéniles chez les vers de terre et les collemboles. • La souche a persisté pendant au moins 62 jours dans le sol agricole. Des études sur la persistance dans l'eau sont en cours. 	Princz, 2010
<p>Collemboles</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> • ATCC 700370 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet nocif sur la mortalité des adultes ou la reproduction des juvéniles chez les collemboles. La 	Princz, 2010

Invertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
			souche a persisté pendant au moins 122 jours dans le sol agricole.	
Collemboles	•	• ATCC 700371	<ul style="list-style-type: none"> Aucun effet nocif sur la mortalité des adultes ou la reproduction des juvéniles chez les collemboles. La souche a persisté pendant au moins 126 jours dans le sol agricole. 	Princz, 2010

Vertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
Poussins de type à griller (Leghorn blanche) Poussins âgés de 1 jour	<ul style="list-style-type: none"> Injection de cultures de <i>P. aeruginosa</i> par voie sous-cutanée (10^1 ou 10^2 UFC/oiseau) n=10 par concentration, soit par souche; 20 oiseaux testés. 	<ul style="list-style-type: none"> E-00-1963 E-00-1964 E-00-1965 E-00-1996 E-00-1997 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité 14 jours après l'inoculation (inoculat de $10^1/10^2$ UFC/oiseau) : <ul style="list-style-type: none"> souche E-00-1963 : 0/0 souche E-00-1964 : 1/4 souche E-00-1965 : 9/9 souche E-00-1996 : 3/3 souche E-00-1997 : 2/5 solution saline : 0/0 aucune injection : 0/0 	Walker <i>et al.</i> , 2002
Poulets mâles de race Leghorn blanche	<ul style="list-style-type: none"> 1 mL (10^{10} UFC/mL) injecté par voie intrapéritonéale dans des poulets mâles âgés de 4 semaines. 	<ul style="list-style-type: none"> 10 isolats de <i>P. aeruginosa</i> injectés chacun dans 10 poulets. Aucune désignation des souches. Les souches ont été isolées à partir des voies respiratoires d'oiseaux malades 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité de 58 % 1 semaine après l'inoculation. 2 oiseaux sur 10 sont morts dans chacun des groupes. 	Lin <i>et al.</i> , 1993



Vertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
		souffrant d'un syndrome respiratoire de longue date ou à partir de la moelle osseuse d'oiseaux morts provenant de la partie sud de Taïwan.		
Souris	<ul style="list-style-type: none">• Modèle de brûlure de la peau.• Injection intramusculaire de 10^3 cellules chez des souris brûlées.	<ul style="list-style-type: none">• PA14	<ul style="list-style-type: none">• 17 souris sur 22 sont mortes 10 jours après l'injection.	Rahme <i>et al.</i> , 1995
Souris (CD-1) Mâles âgés de 60 jours	<ul style="list-style-type: none">• 1×10^9 UFC par gavage• Les animaux ont été sacrifiés 14 jours après l'exposition.	<ul style="list-style-type: none">• Souches : BC16, BC17, BC18• Isolées à partir d'un produit microbien commercial conçu pour la dégradation des BPC.	<ul style="list-style-type: none">• Aucune morbidité ni mortalité au cours de l'étude.• Les bactéries sont indétectables dans les intestins dans les 14 jours suivant une exposition unique.• Les bactéries sont détectables sur les souris après une exposition répétée liée à la coprophagie ($2,6 - 4 \times 10^4$ UFC/g d'intestin).	George <i>et al.</i> , 1989
Souris (CD-1) Mâles âgés de 30 jours	<ul style="list-style-type: none">• Injection par voie intranasale de doses comprises entre $1,61 \times 10^3$ et $2,17 \times 10^9$ UFC de <i>P. aeruginosa</i>.	<ul style="list-style-type: none">• AC869	<ul style="list-style-type: none">• La dose de $1,61 \times 10^3$ UFC n'a causé aucune mortalité ou morbidité observée pendant la période d'étude de 14 jours.• La dose de $1,61 \times 10^7$ UFC a causé une légère morbidité dans un délai de 3 à 4 jours suivant l'injection.	George <i>et al.</i> , 1991

Vertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
			<ul style="list-style-type: none"> La dose de $2,17 \times 10^9$ UFC a causé une mortalité de 100 % dans les 24 à 36 heures suivant l'injection. 	
Chien	<ul style="list-style-type: none"> 12 beagles en bonne santé des deux sexes ont été utilisés. Les deux yeux ont été blessés chirurgicalement. Chacun des yeux a été inoculé de manière intrastromale avec 10^7 UFC. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune désignation de la souche fournie. La souche utilisée a été isolée à partir d'un chien présentant une fracture infectée du fémur. 	<ul style="list-style-type: none"> On a constaté une kératite active sur tous les yeux. Des bactéries <i>Pseudomonas</i> ont été observées sur toutes les cornées 12 heures après l'inoculation. 	Wyman <i>et al.</i> , 1983
Grenouilles (<i>Rana pipiens</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 0,1 mL de culture diluée par inoculation intrapéritonéale (entraîne une distribution systémique du pathogène). Les grenouilles ont été conservées à 22 °C ou à 29 °C. 	<ul style="list-style-type: none"> ATCC 27853 	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. aeruginosa</i> n'a eu aucun effet significatif sur la mortalité lorsqu'elle a été administrée à la température de traitement basse. 12 des 15 grenouilles sont mortes à la température de traitement plus élevée. 	Brodkin <i>et al.</i> , 1992
Vison (Sapphire)	<ul style="list-style-type: none"> Chaque souche d'essai a été cultivée sur une gélose d'éléments nutritifs à 37 °C pendant 18 heures. 0,5 mL d'une solution diluée dix fois a été inoculé par voie intranasale. Aucune valeur précisée pour l'UFC/mL. 	<ul style="list-style-type: none"> NC-5 (sérotypé 5) Souche No. 5 (sérotypé 8) 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les visons qui sont morts (2 sur 14 pour la souche NC-5, 18 sur 24 pour la souche No. 5), la mort est survenue de 18 à 66 heures après l'inoculation. 	Shimizu <i>et al.</i> , 1974
Souris		<ul style="list-style-type: none"> ATCC 31480 	<ul style="list-style-type: none"> L'exposition de souris BALB/c a montré des symptômes 	Résultats préliminaires d'une recherche



Vertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
			transitoires semblables à un choc. Présence de cytokines pyrogènes dans les poumons et dans le sérum sanguin. Infiltration de neutrophiles dans les poumons. Cette souche a induit des réponses plus importantes que les autres souches de <i>P. aeruginosa</i> inscrites à la LIS.	menée par Environnement Canada et Santé Canada
Souris		<ul style="list-style-type: none"> ATCC 700370 	<ul style="list-style-type: none"> L'exposition de souris BALB/c a montré des symptômes transitoires semblables à un choc. Présence de cytokines pyrogènes dans les poumons et dans le sérum sanguin. Infiltration de neutrophiles dans les poumons. 	Résultats préliminaires d'une recherche menée par Environnement Canada et Santé Canada
Souris		<ul style="list-style-type: none"> ATCC 700371 	<ul style="list-style-type: none"> L'exposition de souris BALB/c a montré des symptômes transitoires semblables à un choc. Présence de cytokines pyrogènes dans les poumons et dans le sérum sanguin. Infiltration de granulocytes dans les poumons. 	Résultats préliminaires d'une recherche menée par Environnement Canada et Santé Canada
Dard-perche (<i>Danio rerio</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 1 ou 2 nL de cellules bactériennes ont 	<ul style="list-style-type: none"> PA14 	<ul style="list-style-type: none"> L'injection de 1 700 cellules au stade de 	Clatworthy <i>et al.</i> , 2009



Vertébrés				
Cibles	Conditions	Souche	Résultats	Références
	<p>été micro-injectés dans la voie de circulation vitelline.</p> <ul style="list-style-type: none">• Les doses testées s'élevaient à 1 700, 3 000 et 6 000 UFC.		<p>développement de 28 heures après la fertilisation a entraîné la mort de tous les embryons infectés environ 48 heures après l'infection.</p> <ul style="list-style-type: none">• Au stade de développement de 50 heures après la fertilisation, plus de 4 500 UFC étaient nécessaires pour atteindre une mortalité de 100 %.	

ANNEXE 5B : Pathogénicité/toxicité pour les vertébrés dans l'environnement naturel.

Cas où *P. aeruginosa* a été isolée à partir d'animaux présentant des symptômes de maladie dans un environnement naturel.

Organisme	Conditions	Souche	Résultats	Références
Canetons colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 9 glandes nasales examinées chez huit animaux présentant des granulomes. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune désignation de la souche fournie. 	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. aeruginosa</i> était l'espèce bactérienne la plus commune isolée (dans 4 des 9 glandes infectées). Au moins deux souches distinctes d'un point de vue biochimique étaient responsables. Une inflammation granulomateuse des glandes nasales s'est produite chez 1 % des canetons. Des lésions ont été détectées chez des canetons âgés de 2 à 23 jours. 	Klopfeisch <i>et al.</i> , 2005
Dindes	<ul style="list-style-type: none"> 18 bandes provenant de 9 producteurs ont été examinées. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune désignation de la souche fournie. 	<ul style="list-style-type: none"> Cellulite observée sur les pattes ou la région caudale thoracique. 37 individus sur 26 670 (0,14 %) étaient touchés. Des bactéries ont été isolées sur 12 des 25 oiseaux sélectionnés au hasard. <i>P. aeruginosa</i> a été isolée chez 3 des 12 individus susmentionnés (trouvée en culture mixte avec la bactérie <i>Proteus mirabilis</i>). 	Gomis <i>et al.</i> , 2002
Faucon sacre	<ul style="list-style-type: none"> Stomatites 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune 	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. aeruginosa</i> a 	Samour,



Organisme	Conditions	Souche	Résultats	Références
(<i>Falco cherrug</i>) – Cette espèce n'est pas présente au Canada, mais le faucon pèlerin (<i>Anatum</i>) (<i>Falco peregrinus anatum</i>) est une espèce en voie de disparition au Canada.	observées chez 12 faucons en captivité provenant de 2 collectes distinctes.	désignation de la souche fournie.	été isolée à partir de l'ensemble des 12 faucons. <ul style="list-style-type: none">• Ils présentaient tous un antécédent d'infection à trichomonas légère à modérée ayant eu lieu 3 à 4 semaines avant l'examen.• Les oiseaux étaient également stressés en raison de la saison d'entraînement et de chasse.	2000
Vache	<ul style="list-style-type: none">• Épidémie de mammites dans 11 cheptels laitiers	<ul style="list-style-type: none">• Un total de 50 isolats de <i>Pseudomonas</i> ont été utilisés dans cette étude.• 14 témoins. dont <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 et <i>Pseudomonas</i> spp. isolées à partir de divers cas cliniques.• 36 des isolats obtenus à partir de l'épidémie de mammites bovines ont été identifiés comme étant des <i>P. aeruginosa</i>.	<ul style="list-style-type: none">• Il a été conclu que <i>IP. aeruginosa</i> était l'agent étiologique.• <i>P. aeruginosa</i> a contaminé des lingettes utilisées pour nettoyer les mamelles et s'est introduite dans la lumière de ces dernières par l'entremise de la canule du tube d'injection de crème à tarir.	Daly et al., 1999
Vache	<ul style="list-style-type: none">• 1 365 vaches souffrant de mammites examinées pendant plus de 31 ans.	<ul style="list-style-type: none">• Aucune désignation de la souche fournie.	<ul style="list-style-type: none">• Résultats positifs dans 88 % des cultures.• <i>P. aeruginosa</i> isolée dans 7,5 % des cas.	Kivaria et Noordhuizen, 2007



Organisme	Conditions	Souche	Résultats	Références
Béliers Dorset Horn	<ul style="list-style-type: none">Dermatite	<ul style="list-style-type: none"><i>P. aeruginosa</i> a été isolée à partir des lésions.	<ul style="list-style-type: none">6 des 12 animaux ont succombé.Formation de squame sur les pattes, lésions réparties sur tout le corps.	Étude citée par Hungerford, 1990

ANNEXE 6 : Épidémies sélectionnées causées par la *P. aeruginosa* et rapportées dans les ouvrages scientifiques.

Année	Lieu	Type d'infection
Non précisée	Hôpitaux et cliniques de l'Université de l'Iowa	Éclosion d'infections sanguines par <i>P. aeruginosa</i> chez 7 patients avec des malignités hématologiques provoquées par une conduite contaminée dans une baignoire de massage. Le taux de mortalité était de 71,4 % (Berrouane <i>et al.</i> , 2000).
De 1975 à 1985	États-Unis et Canada	Au total, 36 éclosions de folliculites provoquées par <i>P. aeruginosa</i> et liées à l'utilisation de baignoires de massage, de cuves thermales et, dans une moindre mesure, de piscines ont été signalées avec une fréquence plus élevée pendant les mois d'hiver (Ratnam <i>et al.</i> , 1986).
1988	Bergamo, Italie	Éclosion d'infections liées à <i>P. aeruginosa</i> chez des patients souffrant de neutropénie et admis dans le service hématologique de l'hôpital « Ospedali Riuniti ». Parmi les 11 cas d'infections à <i>P. aeruginosa</i> , 8 étaient des bactériémies. De ces cas, sept sont décédés quelques jours après l'apparition de la maladie (soit un taux de mortalité de 87,5 %) (Grigis <i>et al.</i> , 1993).
1996	Royal Women's Hospital, Australie	Sur une période de 10 mois, 24 nouveau-nés ont été infectés par <i>P. aeruginosa</i> (résistante à la ticarcilline et à la timentine). Les taux de morbidité et de mortalité étaient importants (38 %) et étaient associés à des infections qui se présentaient sous la forme de septicémies, de pneumonies, de méningites, de conjonctivites, d'otites externes et de conjonctivites associées à des otites externes. En outre, il y a eu deux cas de pseudo-septicémies et 6 nourrissons colonisés, 3 desquels ont été traités contre la présence de <i>P. aeruginosa</i> dans les aspirats endotrachéaux (Garland <i>et al.</i> 1996).
1998	Edmonton, Canada	40 cas de syndrome de dermite/folliculite à <i>Pseudomonas</i> sont apparus après que des enfants ont utilisé une pataugeoire. Chez tous les patients, le premier symptôme était une douleur intense dans la plante des pieds, suivi en quelques heures par un gonflement marqué, des rougeurs, une sensation de chaleur ainsi qu'une douleur lancinante qui rendait impossible de supporter son poids sur les zones touchées (ASPC, 2001).
De 1997 à 2000	Colorado et Maine (États-Unis)	103 cas signalés d'éclosions de dermatites et d'otites externes liées à <i>P. aeruginosa</i> et associées à l'utilisation de piscines et de cuves thermales. Les symptômes n'étaient pas limités à un rash; ils comprenaient des diarrhées, des nausées, des vomissements, de la fièvre, de la fatigue, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, un gonflement des ganglions lymphatiques et des nodules sous-cutanés sur les mains et les pieds (MMWR, 2000).
De 2001 à 2002	Johns Hopkins Hospital Baltimore, États-Unis	Deux éclosions d'infections impliquant <i>P. aeruginosa</i> et comprenant 48 infections des voies respiratoires



supérieures et inférieures ainsi que de la circulation sanguine chez 39 des 414 patients ayant subi une bronchoscopie (9,4 %). Dans 66,7 % de ces infections, *P. aeruginosa* a été récupérée de la culture (Srinivasan *et al.*, 2003).

ANNEXE 7 : Points à considérer pour les niveaux de gravité du danger, de l'exposition et des risques en vertu du « Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* de Santé Canada et d'Environnement Canada.

Considération relatives à la gravité du danger (environnement)

Danger	Points à considérer
Élevé	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger élevé incluent un micro-organisme qui : <ul style="list-style-type: none"> • est reconnu incontestablement comme étant un pathogène; • cause des effets nocifs irréversibles (p. ex., perte de biodiversité, perte d'habitat, maladie grave); • crée des incertitudes importantes quant à la détermination et à la caractérisation des effets possible.
Modéré	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger modéré incluent un micro-organisme qui : <ul style="list-style-type: none"> • est reconnu comme étant un pathogène opportuniste chez les non-humains ou pour qui il existe certaines preuves documentaires de pathogénicité ou de toxicité; • cause certains effets nocifs, mais réversibles ou disparaissent d'eux-même.
Faible	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger faible incluent un micro-organisme qui : <ul style="list-style-type: none"> • n'est pas reconnu comme étant un pathogène chez les non-humains; • est bien caractérisé et identifié et n'est pas reconnu pour ses effets écologiques nocifs; • pourrait théoriquement avoir des impacts négatifs pendant une courte période, mais qui ne cause pas d'effets prévisibles à long terme sur les populations microbiennes, végétales ou animales ou sur les écosystèmes; • démontre un historique d'utilisation sûre sur plusieurs années.

Considération relatives à la gravité du danger (santé humaine)

Danger	Points à considérer
Élevé	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger élevé incluent un micro-organisme qui : <ul style="list-style-type: none"> • cause une maladie grave, de longue durée, chez les humains en bonne santé ou provoque des séquelles; • provoque une maladie potentiellement létale chez les humains sensibles; • présente un potentiel de transmission infectieuse horizontale ou d'infection communautaire; • cause des effets létaux ou graves chez les mammifères de laboratoire lorsqu'on utilise une dose ou une concentration de danger maximal et qu'on doit ensuite procéder à des essais à doses multiples.
Modéré	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger modéré incluent ce qui suit : <ul style="list-style-type: none"> • les rapports de cas de maladie chez l'homme dans les publications scientifiques concernent essentiellement des populations sensibles ou des manifestations rares, localisées et rapidement résolues d'elles-mêmes chez les humains en santé; • un faible potentiel de transmission horizontale; • les effets en présence d'une dose de danger maximal ou d'une dose maximale de provocation chez les mammifères de laboratoire ne sont pas létaux et ne touchent que les voies d'atteinte invasive (c.-à-d., intrapéritonéale, intraveineuse, intratrachéale) ou bien ils sont mineurs et disparaissent rapidement d'eux-mêmes.
Faible	Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un danger faible incluent ce qui suit : <ul style="list-style-type: none"> • il n'y a aucun rapport de cas de maladie chez l'homme dans les publications scientifiques, ou les rapports de cas associés à des facteurs prédisposants sont peu nombreux et n'indiquent aucun potentiel de transmission secondaire, et les effets sont essentiellement mineurs, asymptomatiques ou bénins; • une absence d'effets observables en présence d'une dose maximale de provocation chez les mammifères de laboratoire, peu importe la voie d'exposition.

Considération et exemples concernant les niveaux d'exposition (environnement et santé humaine)

Exposition	Points à considérer
Élevée	<p>Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un degré d'exposition élevé incluent un micro-organisme qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • est rejeté en une quantité élevée, pendant une longue durée et à une fréquence élevée; • est susceptible de survivre, de persister, de se disperser, de proliférer et de s'implanter dans l'environnement; • est susceptible de se disséminer ou d'être transporté vers d'autres milieux naturels; • est rejeté de telle sorte qu'il est probable que des organismes vivants ou des écosystèmes sensibles y soient exposés et que les rejets ne se limitent pas à une seule région ou à un seul écosystème; • produit chez les organismes exposés sensibles, par l'intermédiaire des voies d'exposition, des effets toxiques ou pathogènes.
Modérée	<p>Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un degré d'exposition modéré incluent un micro-organisme qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • est susceptible d'être rejeté dans l'environnement en une quantité, pendant une durée et à une fréquence modérée; • est susceptible de persister dans l'environnement, mais en une quantité modérée; • présente un potentiel limité de dissémination et de transport; • est rejeté de telle sorte qu'il est probable que des organismes vivants sensibles y soient exposés; • produit chez les organismes exposés, par l'intermédiaire des voies d'exposition, à peu près pas d'effets toxiques ou pathogènes.
Faible	<p>Les considérations pouvant mener à la mise en évidence d'un degré d'exposition faible incluent un micro-organisme qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n'est plus en utilisation; • est utilisé dans un milieu clos (aucun rejet intentionnel); • possède des caractéristiques biologiques ou est rejeté de telle sorte qu'il est improbable que des populations ou des écosystèmes sensibles y soient exposés; • est susceptible d'être rejeté en une faible quantité, pendant une courte durée et à une faible fréquence et qui est peu susceptible de survivre, de persister, de se disperser ou de proliférer dans l'environnement dans lequel il est rejeté.

Considération relatives à la caractérisation du niveau de risque

Risque	Points à considérer
Élevé	<p>Une détermination de risque élevé implique la probabilité d'effets nocifs graves, persistants ou étendus dans les scénarios d'exposition prévus pour les utilisations connues, envisagées ou visées. Une conclusion de toxicité au sens de la LCPE résulterait de cette détermination et des mesures de contrôle ou de gestion des risques seraient recommandées.</p>
Modéré	<p>Une détermination de risque modéré implique que les effets nocifs prévus dans les scénarios d'exposition probables seraient modérés et disparaîtraient d'eux-mêmes. La conclusion de toxicité ou non au sens de la LCPE serait établie selon les particularités du cas. Si on conclut à la non-toxicité au sens de la LCPE en ce qui concerne les utilisations visées (proposées) ou les scénarios d'exposition possibles, mais où, dans le cadre d'une nouvelle activité on soupçonne la possibilité de toxicité au sens de la LCPE, on pourrait recommander l'application des dispositions relatives à une nouvelle activité afin de permettre l'évaluation des nouvelles utilisations ou activités advenant que celles-ci soit proposées.</p>
Faible	<p>Une détermination de risque faible implique que les effets nocifs prévus dans les scénarios d'exposition probables seraient peu fréquents et mineurs et disparaîtraient d'eux-mêmes. Une conclusion de non-toxicité au sens de la LCPE résulterait de cette détermination, et les dispositions relatives à une nouvelle activité pourraient être appliquées ou non.</p>