

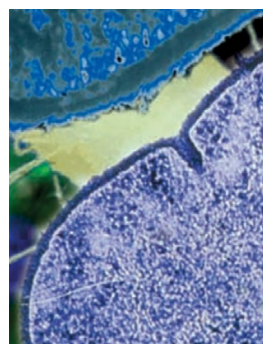
► *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infections sévères, souvent nosocomiales, est une bactérie dont la résistance aux antibiotiques constitue un enjeu majeur de santé publique. Le gène *cprA*, impliqué dans la résistance à la colistine, un antibiotique de dernier recours, joue également un rôle central dans la biogénèse de vésicules extracellulaires bactériennes spécifiques. Or, ces vésicules, produites en présence de colistine, possèdent un fort potentiel d'activation de l'inflammasome, en lien avec un blocage du flux autophagique dans les cellules hôtes. Ainsi, l'induction de l'expression de *cprA* par la colistine confère une résistance aux antibiotiques, mais augmente aussi la virulence bactérienne en exacerbant l'inflammation. ◀

Pseudomonas aeruginosa est un bacille Gram-négatif ubiquitaire dans l'environnement, responsable d'infections fréquentes et graves, souvent nosocomiales. La résistance croissante de *P. aeruginosa* aux antibiotiques, notamment aux carbapénèmes, constitue une menace sanitaire majeure, contribuant à plus de 300 000 décès annuels dans le monde [1,2] (→). (→) Voir m/s n° 11, 2010, page 960

En raison de cette mortalité élevée et de son appartenance au groupe des bactéries dites « ESKAPE¹ », représentant les principaux pathogènes nosocomiaux multirésistants, *P. aeruginosa* a été classée parmi les priorités de recherche de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [3]. Dans ce contexte, la colistine (ou polymyxine E), un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, longtemps délaissée pour sa néphrotoxicité, fait son retour en tant que traitement de dernier recours. *P. aeruginosa* est une bactérie pathogène opportuniste qui peut provoquer

L'antibiorésistance au prisme des trois santés (2) Comment un mécanisme de résistance aux antibiotiques favorise la virulence bactérienne

Audrey Goman¹, Lola Manenc¹, Cecile Goursat¹, Priscilla Branchu^{1*}, and Eric Oswald^{1,2*}



¹Institut de recherche en santé digestive (IRSD), Université de Toulouse, Inserm U1220, INRAE U1416, ENVT, UPS, Toulouse, France.

²Service de bactériologie-hygiène, Centre hospitalier universitaire de Toulouse, Hôpital Purpan, France.

*ont supervisé conjointement ce travail

priscilla.branchu@inrae.fr

eric.oswald@inserm.fr

des infections chroniques, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose, chez qui la bactérie persiste durablement dans le poumon en raison d'altérations des voies respiratoires. *P. aeruginosa* est également impliquée dans des infections aiguës, telles que des infections oculaires, des pneumonies liées à la ventilation mécanique ou des bactériémies d'origine cutanée chez les patients brûlés. En 2011, *P. aeruginosa* était responsable de 10 % des infections nosocomiales, avec une proportion atteignant 15 % en réanimation [4]. Chez les patients en réanimation, les infections sévères peuvent rapidement évoluer vers un sepsis [5], défini comme une défaillance d'organes induite par une réponse immunitaire dérégulée [6]. Ce syndrome se caractérise par une activation excessive des cellules immunitaires innées en réponse aux PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*). Parmi ces derniers, les vésicules extracellulaires bactériennes (*bacterial extracellular vesicles*, ou bEV) des bactéries à Gram-négatif, riches en lipopolysaccharides (LPS), jouent un rôle clé en activant des récepteurs comme le *Toll like receptor 4* (TLR4) et en favorisant l'inflammation via les voies NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) et l'inflammasome [7-10].

Dans notre étude publiée en 2025 dans *The Journal of Extracellular Vesicles*, nous avons montré que chez *P. aeruginosa*, le gène *cprA* (*cationic peptide resistance A*), initialement impliqué dans la résistance à la colistine, joue également un rôle central dans la biogénèse

Vignette (© Inserm).

¹ Acronyme regroupant 6 agents pathogènes bactériens couramment associés à la résistance aux antibiotiques : *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*

des bEV particulières, dotées de propriétés pro-inflammatoires. Ces bEV possèdent en effet un fort potentiel inflammatoire via l'activation de l'inflammasome NLRP3, consécutive à un blocage du flux autophagique, un régulateur négatif clé de l'inflammation. Ce mécanisme, qui est conservé chez d'autres pathogènes à Gram négatif, positionne la protéine CPRA comme une cible d'antivirulence stratégique pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques [11,12].

Une nouvelle voie de résistance à la colistine indépendante du LPS : fonctions émergentes du gène *cprA* chez *P. aeruginosa*

Le gène *cprA* a été initialement identifié comme un acteur de la résistance aux polymyxines et aux peptides antimicrobiens [13]. Chez *P. aeruginosa*, son expression est induite en réponse à des peptides antimicrobiens ou à des antibiotiques de la famille des polypeptides tels que la colistine et la polymyxine B [14,15]. Cette régulation est principalement assurée par le système à deux composantes PmrAB² [16], mais également de manière indirecte par d'autres systèmes de signalisation tels que ParRS, CprRS et PhoPQ [13,17-19]. Ces systèmes sont activés en réponse à des signaux environnementaux communs, comme une faible concentration de magnésium ou la présence de peptides cationiques [16,19,20]. Au-delà de *cprA*, PmrAB régule l'expression d'un ensemble de gènes impliqués dans la résistance aux polymyxines, notamment via la modification du LPS, un mécanisme central dans la défense de *P. aeruginosa* contre les peptides antimicrobiens [21] (Figure 1). Les travaux de Gutu et al. [13] ont montré que la surexpression de *cprA* confère une résistance aux polymyxines de manière indépendante des modifications classiques du LPS. En particulier, *cprA* ne semble pas impliqué dans l'ajout d'un résidu L-Ara4N (4-amino-4-deoxy-L-arabinose) sur le LPS, suggérant un mécanisme distinct de cette modification. Nous avons montré que l'expression de *cprA* entraîne en fait une réorganisation de la composition lipidique de la membrane bactérienne [12] et stimule la production de bEV. Ces observations font suite à des travaux antérieurs montrant que la polymyxine B augmente également la production de vésicules, sans identification des mécanismes impliqués, à l'époque [22]. Ces vésicules bactériennes ont la capacité de séquestrer certaines molécules antimicrobiennes, y compris les polymyxines [23-25] (Figure 1). Ainsi, l'induction de l'expression de *cprA* par des antibiotiques de la famille des polypeptides, combinée au rôle de CPRA dans la réorganisation membranaire et la production de vésicules extracellulaires, représente une stratégie originale de protection de *P. aeruginosa* face à des antibiotiques de dernier recours comme la colistine.

² PmrAB est un système à deux composantes composé d'une histidine kinase PmrB et d'un régulateur transcriptionnel PmrA. PmrB se trouve dans le périplasme et est capable de détecter l'environnement, il est d'ailleurs activé par une faible concentration de Mg²⁺ chez *Pseudomonas aeruginosa*. PmrB possède une double fonction de phosphatase et de kinase, il peut donc phosphoryler et déphosphoryler PmrA. La phosphorylation de PmrA permet son activation et ainsi la transcription des gènes de son régulon.

De la résistance à la virulence : implications fonctionnelles de CPRA dans la pathogénicité de *P. aeruginosa*

Au-delà de son rôle dans la résistance aux antibiotiques, le gène *cprA* contribue à la pathogénicité de *P. aeruginosa*. Nous avons montré que l'expression de *cprA* modifie la composition lipidique membranaire des vésicules extracellulaires produites par *P. aeruginosa*, et que ces lipides sont capables de bloquer le flux autophagique, notamment au niveau de la fusion entre l'autophagosome et le lysosome [12] (Figure 2). Dans le cadre de l'infection, *P. aeruginosa* pourrait tirer avantage de sa capacité à bloquer le flux autophagique des cellules eucaryotes en inhibant la xénophagie, qui est une voie de dégradation des pathogènes extracellulaires [26] (→).

(→) Voir m/s n° 1,
2011, page 41

Des études antérieures montrent que le blocage de l'autophagie favorise la prolifération bactérienne dans les cellules épithéliales bronchiques. Cette inhibition réduit également la capacité des poumons à éliminer les bactéries et diminue le taux de survie des souris infectées par *P. aeruginosa* [27]. De plus, elle entraîne une augmentation de la charge bactérienne intracellulaire dans les cellules épithéliales cornéennes humaines [28].

Nos résultats nous ont conduits à explorer d'autres voies liées à la capacité reconnue des bEV d'activer la voie non canonique de l'inflammasome NLRP3 [29]. Or, l'autophagie assure un rétrocontrôle négatif de la voie d'activation de l'inflammasome NLRP3 [30,31] (→).

(→) Voir m/s n° 3,
2017, page 305

Ainsi, son inhibition favorise l'exacerbation de l'inflammasome NLRP3, comme démontré dans des monocytes humains exposés à des bEV issues de *P. aeruginosa* exprimant *cprA* [12] (Figure 2). Les vésicules produites par *P. aeruginosa* exprimant *cprA* induisent ainsi une pyroptose³ prononcée des macrophages, contrairement à celles issues de *P. aeruginosa* dont le gène *cprA* a été inactivé [12]. Cette cytotoxicité pourrait permettre à la bactérie d'éliminer rapidement les macrophages présents sur le site d'infection, affaiblissant ainsi la première ligne de défense de l'hôte, [32] et favoriserait l'infection aiguë comme observé lors de l'utilisation d'un modèle murin de sepsis [12] (Figure 2). Par ailleurs, l'activation excessive du complexe NLRP3 par ces vésicules déclenche une réponse inflammatoire délétère pour l'hôte [11,33,34]. Lors d'une infection aiguë, cette réponse non contrôlée peut conduire à une défaillance multiviscérale et à un

³ La pyroptose est un type de mort cellulaire inflammatoire programmée caractérisée par un gonflement de la cellule et une lyse osmotique, entraînant la rupture de la membrane et la libération de composants immunostimulants, qui jouent un rôle dans plusieurs processus pathologiques (ndlr).

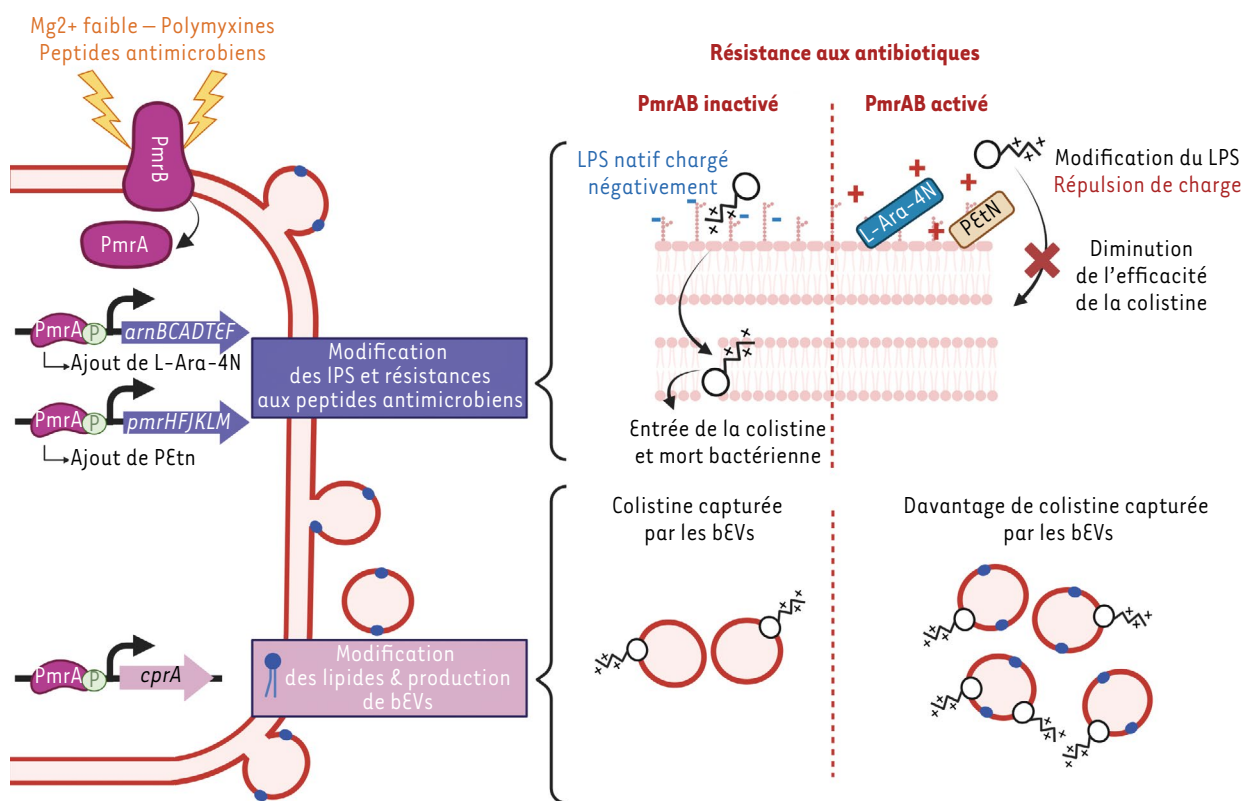


Figure 1. Régulation de la résistance aux antibiotiques par PmrAB : implication putative de *cprA* via la production de vésicules extracellulaires bactériennes (bEV). Ce schéma illustre le rôle du système PmrAB dans la résistance aux antibiotiques, en particulier aux polymyxines, chez *P. aeruginosa*. En l'absence d'activation de PmrAB, la colistine cible les lipopolysaccharides (LPS) négativement chargés, entraînant une perturbation de la membrane bactérienne et la mort cellulaire. Lorsque PmrAB est activé en réponse à des conditions environnementales spécifiques (faible teneur en Mg²⁺, présences de polymyxines ou de peptides cationiques), il induit l'expression de l'opéron *arnBCADTEF*, responsable de l'ajout de L-Ara-4N sur le lipide A, ainsi que des gènes *pmrHFGKLM*, impliqués dans l'ajout de phosphoéthanolamine (PEtN) sur le lipide A [56]. Ces modifications induisent une réduction de la charge négative du LPS, et par conséquent, une diminution de son affinité avec les composés chargés positivement dont les peptides antimicrobiens cationiques et les polymyxines [57]. En outre, PmrAB régule l'expression de *cprA*, un gène dont le rôle exact dans la résistance aux polymyxines reste à élucider. Il est suggéré que CPRA pourrait moduler la production de vésicules extracellulaires (bEV) [13], qui sont connues pour leur capacité à capturer certains antibiotiques, notamment les polymyxines [23-25]. De plus, l'exposition de la souche PA14 de *P. aeruginosa* à des concentrations subinhibitrices de polymyxine B induit une augmentation de la production de bEV, selon des mécanismes encore mal compris [22]. Ce phénomène de capture d'antibiotiques par ces bEV réduit la quantité d'antibiotiques libres capables d'agir sur les bactéries, entraînant ainsi une augmentation de leur survie. Nous formulons l'hypothèse qu'une production accrue de bEV par *P. aeruginosa* pourrait constituer un mécanisme supplémentaire de protection contre ces antibiotiques via un mécanisme de séquestration par les vésicules extracellulaires. Mg²⁺ : ion magnésium ; LPS : lipopolysaccharide ; L-Ara-4N : 4-amino-4-désoxy-L-arabinose ; PEtN : phosphoéthanolamine ; bEV : vésicules extracellulaires bactériennes (créé avec BioRender.com).

sepsis potentiellement fatal [9]. Enfin, l'hyperactivation initiale de l'immunité innée, combinée à la destruction massive des cellules immunitaires, contribue à un état secondaire d'immunosuppression post-septique [35-37], ouvrant la voie à des infections opportunistes de mauvais pronostic [38].

Ces résultats remettent en question l'utilisation des antibiotiques de la famille des polypeptides dans le cadre de traitements anti-infectieux et suggèrent que l'utilisation de colistine pour traiter des infections aiguës à *P. aeruginosa* pourrait avoir un effet délétère pour

l'hôte, la bactérie mettant en jeu un mécanisme de défense contre l'antibiotique qui conduit à la production de vésicules bactériennes hyperinflammatoires.

Virulence ou persistance : le dilemme évolutif de *P. aeruginosa*

Si l'usage de la colistine reste limité dans les infections aiguës à *P. aeruginosa* en France et dans les

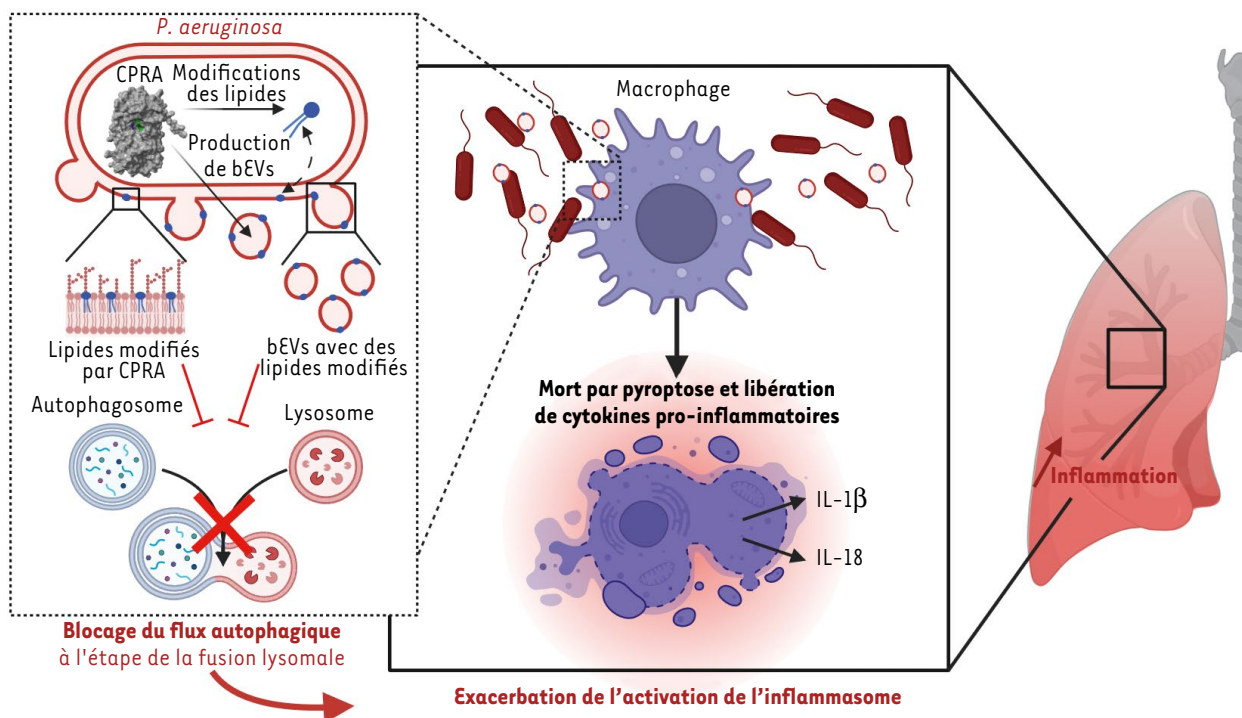


Figure 2. Modèle illustrant le rôle de CprA dans l'exacerbation de l'inflammation pulmonaire : blocage de l'autophagie et exacerbation de l'inflammasome des macrophages. Dans le cadre d'une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*, le facteur de virulence CPRA est exprimé [58]. En modifiant la composition des lipides de la membrane bactérienne et la formation de bEV, CPRA induit une perturbation du flux autophagique en bloquant la fusion entre l'autophagosome et le lysosome des macrophages. Ce blocage exacerbe l'activation de l'inflammasome chez les macrophages, conduisant à la pyroptose de ces derniers. La pyroptose est une forme inflammatoire de mort cellulaire programmée, déclenchée par des caspases spécifiques. Elle repose sur l'activation de la gasdermine D, une protéine qui forme des pores dans la membrane, provoquant la rupture de la cellule. Cette lyse libère des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-18) et d'autres signaux d'alarme, contribuant à la défense de l'hôte contre les infections microbiennes. bEV : vésicules extracellulaires bactériennes (créé avec BioRender.com).

pays industrialisés, elle a été largement prescrite dans le traitement des infections chroniques, notamment pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose [2]. Cette pression antibiotique sélectionne fréquemment des mutations dites « gain de fonction » dans le gène *pmrB*, conduisant à une activation constitutive du système régulateur PmrAB, indépendamment des signaux environnementaux [39,40]. Ces mutations, retrouvées dans des isolats cliniques issus de patients atteints de mucoviscidose, augmentent non seulement la résistance aux polymyxines, mais favorisent également la production de vésicules extracellulaires toxiques capables de bloquer le flux autophagique, exacerbant ainsi l'activation de l'inflammasome [12] (Figure 3). Cependant, une virulence excessive peut s'avérer défavorable dans le contexte d'une infection chronique, où la survie bactérienne à long terme dépend d'un équilibre subtil avec l'hôte. Lors des infections aiguës, la surproduction de vésicules pro-inflammatoires favorise une invasion rapide et des lésions tissulaires importantes, mais compromet la colonisation durable. *P. aeruginosa* ajuste donc l'expression de ses facteurs de virulence afin d'échapper à la détection immunitaire tout en assurant sa persistance. Dans cette dynamique de patho-

adaptation, des mutations « perte de fonction » dans *pmrB*, qui inactivent le système PmrAB, sont fréquemment observées lors des infections chroniques [41]. Bien que ces mutations ne confèrent pas de bénéfice en termes de résistance aux antibiotiques, elles favorisent l'adaptation à long terme dans l'environnement respiratoire. Elles ont notamment été associées à une meilleure formation de biofilms en présence de spermidine [42], ainsi qu'à une adhésion accrue à l'épithélium des voies respiratoires [41] (Figure 3). Nous avons récemment montré qu'une souche dépourvue de *pmrB* perd sa capacité à produire des vésicules pro-inflammatoires [12], ce qui suggère que la baisse d'expression de *cprA* induite par ces mutations pourrait représenter un mécanisme de réduction de la virulence et d'atténuation de la réponse immunitaire. Cette hypothèse est étayée par les travaux de Phuong et al. (2021), qui montrent que des isolats de *P. aeruginosa* issus d'infections respiratoires à un stade précoce induisent une

forte activation de l'inflammasome, de la pyroptose et de l'expression d'IL-1 β par les macrophages. Au contraire, des isolats retrouvés chez des patients présentant une infection chronique étaient associés à une réponse inflammatoire plus modérée [43]. Ces données illustrent la capacité de *P. aeruginosa* à adapter finement son niveau de virulence en fonction du contexte infectieux. En réponse à la pression exercée par les antibiotiques comme la colistine, la bactérie peut initialement adopter un profil hautement inflammatoire via l'activation du système PmrAB et l'expression de *cprA*. Toutefois, à long terme, des mutations inactivatrices dans *pmrB* apparaissent comme une stratégie évolutive permettant de réduire la virulence, d'éviter la détection immunitaire, et de favoriser la persistance dans l'hôte. Ces mutations de type « gain de fonction » ont été identifiées chez des patients atteints de mucoviscidose sous traitement antibiotique, ce qui suggère que la nature des mutations sélectionnées dans *pmrB*, perte ou gain de fonction, dépend des conditions environnementales spécifiques rencontrées dans l'hôte. Ainsi, au cours d'infections chroniques, des variants résistants pourraient apparaître en premier lieu, avant que des sous-populations moins virulentes, mieux adaptées à la persistance, ne prennent le relais. Il est donc plausible que différentes mutations émergent simultanément dans une même population bactérienne, générant une hétérogénéité fonctionnelle : certaines sous-populations exacerbent l'inflammation par surproduction de bEV toxiques, tandis que d'autres adoptent un phénotype chronique, moins virulent mais plus persistant. Cette plasticité évolutive pourrait permettre à *P. aeruginosa* de combiner résistance immédiate et installation durable chez l'hôte, favorisant la chronicité des infections et d'éventuelles réactivations inflammatoires. Ces observations soulignent l'intérêt de stratégies thérapeutiques différenciées selon la phase de l'infection.

Conclusions

Interactions entre résistance aux antibiotiques et virulence bactérienne : le rôle central de la protéine CPRA et de ses orthologues chez les bactéries à Gram négatif

Si nous savions déjà qu'un traitement antibiotique pouvait indirectement augmenter la virulence bactérienne par la libération de PAMPs [44] ou encore de toxines [45], notre étude révèle un mécanisme inédit chez *P. aeruginosa*, dans lequel le système à deux composants PmrAB, déjà décrit pour sa contribution à la résistance aux polymyxines, induit également une surproduction de bEV particulières via l'activation de l'expression du gène *cprA*. Ce dernier module la composition lipidique des bEV, renforçant leur capacité à activer l'inflammasome NLRP3 tout en bloquant l'autophagie. Ce double rôle de CPRA, au carrefour entre virulence et résistance, met en lumière un point de convergence entre adaptation au stress antimicrobien et exacerbation de la réponse inflammatoire. Ce mécanisme est particulièrement sollicité lors de traitements par certains antibiotiques, tels que la colistine, ou en présence de peptides antimicrobiens de l'hôte, tels que les défensines et les cathelicidines. Il s'agit d'un fait inédit, observé dans le cadre de cette étude, à savoir l'intervention d'un même gène dans deux phénomènes distincts, tous deux délétères pour l'hôte. En effet, alors qu'habituelle-

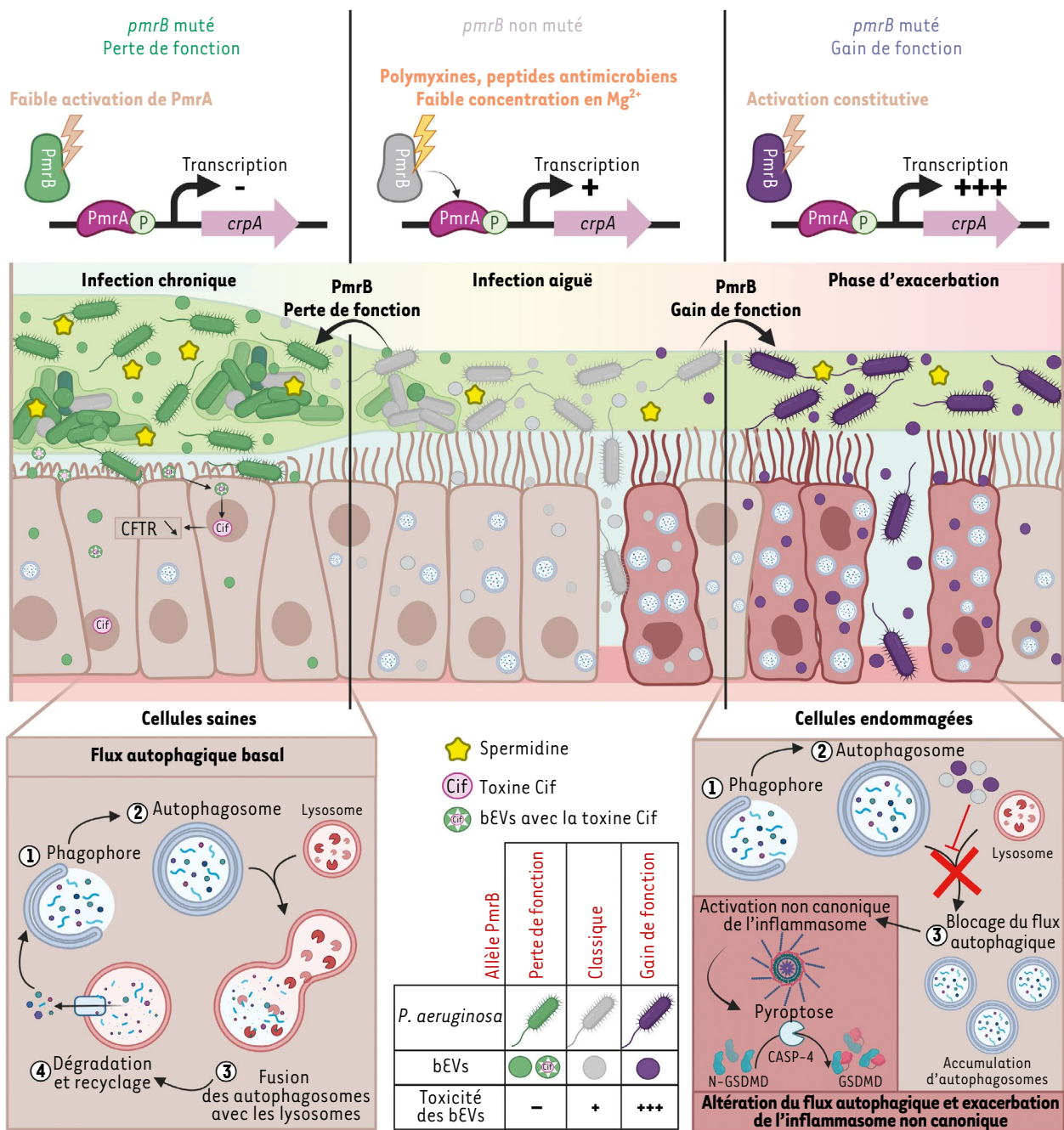
ment l'augmentation de la résistance entraîne une baisse du fitness de la bactérie, le dit gène majore la virulence de la bactérie, tout en favorisant sa résistance à l'antibiotique en question.

Au-delà de *P. aeruginosa*, nos travaux montrent que *cprA* possède des orthologues fonctionnels dans un large éventail de bactéries à Gram négatif pathogènes, notamment *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, deux espèces figurant parmi les cinq principales bactéries pathogènes responsables de la moitié des décès dans le monde en 2019 [46], mais aussi chez *Ralstonia solanacearum* ou encore *Yersinia pestis*. Nous avons ainsi mis en évidence que ce mécanisme, couplant virulence et résistance, pourrait être conservé au sein d'un large éventail de bactéries pathogènes affectant les êtres humains, les animaux et les plantes [12]. Cette découverte offre de nouvelles perspectives dans la compréhension des stratégies bactériennes d'évasion immunitaire et de survie en conditions de stress, tout en ouvrant la voie au développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant cette famille émergente de facteurs de virulence.

Réinventer les stratégies thérapeutiques face à *Pseudomonas aeruginosa*

Les antibiotiques constituent la pierre angulaire du traitement des infections à *P. aeruginosa*. Selon les recommandations internationales, les bêta-lactamines de dernière génération sont privilégiées en première intention pour les souches dites DTR (*difficult-to-treat*). Toutefois, la baisse progressive de leur efficacité, liée à l'émergence de souches multirésistantes, conduit à un recours accru à la colistine, que ce soit en monothérapie ou en combinaison synergique [47]. Cette molécule reste par ailleurs indispensable dans les pays à ressources limitées, où l'accès aux antibiotiques de nouvelle génération demeure restreint.

Notre étude souligne cependant un paradoxe préoccupant : si la colistine peut contrôler l'infection, elle induit également l'expression de *cprA*, un gène qui exacerbe la virulence de *P. aeruginosa* en stimulant la réponse inflammatoire. Ce double effet met en lumière l'importance cruciale non seulement du choix de l'antibiotique, mais aussi de sa posologie. Une administration sous-dosée (fréquemment observée dans les situations critiques) peut non seulement favoriser l'émergence de résistances, mais aussi aggraver le pronostic en déclenchant un emballement inflammatoire menant au sepsis. Ce dernier constitue un problème majeur de santé publique mondiale, touchant environ 49 millions de personnes chaque année et causant plus de 11 millions de décès [48].



Cette réalité est particulièrement alarmante en réanimation, où une posologie inadaptée est associée à une surmortalité [49]. Chez les patients en état de choc septique, les altérations pharmacocinétiques compliquent l'administration optimale de molécules hydrophiles telles que les polymyxines [50]. Ces observations renforcent l'idée que l'antibiothérapie seule ne suffit pas à enrayer les formes graves d'infection : il devient essentiel d'agir simultanément sur l'inflammation excessive induite par la réponse de l'hôte. À ce jour, aucune thérapie ciblée contre le sepsis n'a prouvé son efficacité. Les premières approches immunomodulatrices, centrées

sur l'inhibition de composants spécifiques impliqués dans les réponses inflammatoires (tels que l'IL-1 ou le TNF- α), ont échoué, en partie, car elles interviennent trop tôt dans la cascade inflammatoire et manquent de spécificité [51]. Le sepsis, loin d'être une entité uniforme, présente une grande hétérogénéité interindividuelle, tant au niveau immunitaire qu'organique ou microbiologique [52]. Dans cette optique, la médecine personnalisée offre un espoir renouvelé, en particulier via des inhibiteurs ciblant

◀ **Figure 3. Modèle proposé de la pathoadaptation de *P. aeruginosa* dans l'infection pulmonaire par la régulation de l'expression de *cprA* via des mutations dans *pmrB*.** Infection aiguë : *P. aeruginosa* colonisant la couche de mucus sécrète des bEV qui diffusent à travers la couche de mucus et fusionnent avec la membrane apicale des cellules épithéliales des voies respiratoires. La fusion des bEV toxiques de *P. aeruginosa* exprimant *cprA* avec la cellule entraîne un défaut d'autophagie et l'activation de la voie de l'inflammasome non canonique, conduisant à la mort cellulaire par pyroptose et à une altération de l'intégrité de l'épithélium. Phase d'exacerbation : à la suite d'un traitement antibiotique et/ou de l'inflammation de l'hôte, l'émergence de *P. aeruginosa* avec un allèle de gain de fonction *PmrB* induit une activité constitutive de CPRA et la production de bEV toxiques, ce qui entraîne une augmentation du nombre de cellules endommagées dans l'épithélium pulmonaire. Infection chronique : après la primo-infection, des *P. aeruginosa* porteurs d'un allèle de perte de fonction *PmrB* peuvent émerger, inhibant l'activité de CPRA. *P. aeruginosa* produit des bEV moins toxiques, évitant ainsi leur destruction par les cellules de l'hôte. En outre, *P. aeruginosa* délétée pour *PmrB* ou présentant un allèle *PmrB* de perte de fonction a été décrite comme ayant un phénotype qui favorise l'établissement et le maintien d'une infection chronique, comme en témoigne l'augmentation (1) de la mobilité par essaimage, (2) de l'adhérence aux surfaces chez l'hôte, (3) de la formation de biofilms en présence de spermidine, (4) et de l'expression de la toxine Cif (*CFTR inhibitory factor*) par *P. aeruginosa*, engendrant une modulation de l'environnement pulmonaire par le biais de l'inhibition des canaux ioniques CFTR (*CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)*) dans les cellules épithéliales pulmonaires [41,42]. Mg^{2+} : ion magnésium ; bEV : vésicules extracellulaires bactériennes (figure créée avec BioRender).

des voies précises comme celle de l'inflammasome NLRP3. Des composés tels que MCC950, IFM-2427, Inzomelid ou Somalix ont montré un fort potentiel préclinique [53,54], avec l'avantage d'une action plus spécifique et d'un moindre impact sur l'immuno-dépression post-septique.

Plus largement, les stratégies d'antivirulence, qui visent à neutraliser les mécanismes pathogènes sans affecter directement la survie bactérienne, émergent comme une alternative prometteuse. En réduisant la pression de sélection, elles pourraient limiter le développement de résistances chez les pathogènes et préserver le microbiote. Dans ce cadre, cibler les systèmes à deux composants tels que *PmrAB*, régulateur à la fois de la résistance aux polymyxines et de la production de vésicules toxiques dépendante de *cprA*, apparaît comme une approche prometteuse. Des inhibiteurs de systèmes à deux composants sont actuellement en cours de développement [55], ouvrant la voie à des thérapies combinées innovantes qui pourraient transformer la prise en charge des infections à *P. aeruginosa*. Ces stratégies innovantes, en limitant la pression de sélection et en agissant sur les mécanismes pathogéniques plutôt que sur la viabilité bactérienne, s'inscrivent pleinement dans une démarche de médecine de précision, mieux adaptée à la complexité des interactions hôte-pathogène. ♦

SUMMARY

How an antibiotic resistance mechanism promotes bacterial virulence

Pseudomonas aeruginosa, a major cause of severe hospital-acquired infections, is a bacterial pathogen whose increasing resistance to antibiotics poses a significant public health threat. The *cprA* gene, known to confer resistance to colistin, a last-resort antibiotic, also plays a critical role in the production of specific bacterial extracellular vesicles. When the bacteria is exposed to colistin, these vesicles display enhanced capacity to activate the inflammasome, a process associated with a blockage of autophagic flux. Thus, the induction of *cprA* expression in response to colistin not only promotes antibiotic

resistance but also amplifies bacterial virulence by exacerbating inflammation. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions sincèrement Laure David et Delphine Payros pour leurs commentaires et suggestions sur le manuscrit.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022 ; 399 : 629-55.
- Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*: Vers l'impasse thérapeutique ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 960-8.
- Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO bacterial priority pathogens list 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2025 ; S1473309925001185.
- Bertrand X, Slekovec C, Cholley P, et al. Épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Francoph Lab* 2011 ; 2011 : 35-40.
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes Infect* 2000 ; 2 : 1051-60.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 : 801-10.
- Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013 ; 67 : 159-73.
- Kaparakis M, Turnbull L, Carneiro L, et al. Bacterial membrane vesicles deliver peptidoglycan to NOD1 in epithelial cells. *Cell Microbiol* 2010 ; 12 : 372-85.
- Jarczack D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis: pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med* 2021 ; 8.
- Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017 ; 2 : 1-9.
- David L, Taieb F, Pénary M, et al. Outer membrane vesicles produced by pathogenic strains of *Escherichia coli* block autophagic flux and exacerbate inflammasome activation. *Autophagy* 2022 ; 18 : 2913-25.
- Goman A, Ize B, Jeannot K, et al. Uncovering a new family of conserved virulence factors that promote the production of host-damaging outer membrane vesicles in gram-negative bacteria. *JEV* 2025 ; 14.

13. Gutu AD, Rodgers NS, Park J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* high-level resistance to polymyxins and other antimicrobial peptides requires *cprA*, a gene that is disrupted in the PAO1 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ; 59 : 5377-87.
14. Murray JL, Kwon T, Marcotte EM, et al. Intrinsic antimicrobial resistance determinants in the superbug *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 2015 ; 6 : e01603-15.
15. Cianciulli Sessa A, Lilić B, Amman F, et al. Gene expression profiling of *Pseudomonas aeruginosa* upon exposure to colistin and tobramycin. *Front Microbiol* 2021 ; 12.
16. McPhee JB, Bains M, Winsor G, et al. Contribution of the PhoP-PhoQ and PmrA-PmrB two-component regulatory systems to Mg²⁺-induced gene regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2006 ; 188 : 3995-4006.
17. Gooderham WJ, Gellatly SL, Sanschagrin F, et al. The sensor kinase PhoQ mediates virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 2009 ; 155 : 699-711.
18. Muller C, Plésiat P, Jeannot K. A two-component regulatory system interconnects resistance to polymyxins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and β -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 1211-21.
19. Fernández L, Jenssen H, Bains M, et al. The two-component system CprRS senses cationic peptides and triggers adaptive resistance in *Pseudomonas aeruginosa* independently of ParRS. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 6212-22.
20. McPhee JB, Lewenza S, Hancock REW. Cationic antimicrobial peptides activate a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2003 ; 50 : 205-17.
21. Olaitan AO, Morand S, Rolain J-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014 ; 5 : 643.
22. MacDonald IA, Kuehn MJ. Stress-induced outer membrane vesicle production by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2013 ; 195 : 2971-81.
23. Burt M, Angelidou G, Mais CN, et al. Lipid A in outer membrane vesicles shields bacteria from polymyxins. *J Extracell Vesicles* 2024 ; 13 : e12447.
24. Chen Z, Liu Y, Jiang L, et al. Bacterial outer membrane vesicles increase polymyxin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* while inhibiting its quorum sensing. *J Hazard Mater* 2024 ; 478 : 135588.
25. Kulkarni HM, Nagaraj R, Jagannadham MV. Protective role of *E. coli* outer membrane vesicles against antibiotics. *Microbiol Res* 2015 ; 181 : 1-7.
26. Joubert PE, Grégoire IP, Meiffren G, et al. Autophagie et pathogènes : « Bon appétit Messieurs ! ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 41-7.
27. Junkins RD, Shen A, Rosen K, et al. Autophagy enhances bacterial clearance during *P. aeruginosa* lung infection. *PLoS One* 2013 ; 8 : e72263.
28. Mohankumar V, Ramalingam S, Chidambaramanathan GP, et al. Autophagy induced by type III secretion system toxins enhances clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from human corneal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018 ; 503 : 1510-5.
29. Vanaja SK, Russo AJ, Behl B, et al. Bacterial outer membrane vesicles mediate cytosolic localization of LPS and caspase-11 activation. *Cell* 2016 ; 165 : 1106-19.
30. Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 591803.
31. Lapaquette P, Thi Thu Nguyen H, Faure M. L'autophagie garante de l'immunité et de l'inflammation : « Tout est bien, tout va bien, tout va pour le mieux qu'il soit possible ». *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 305-11.
32. Neupane AS, Willson M, Chojnacki AK, et al. Patrolling alveolar macrophages conceal bacteria from the immune system to maintain homeostasis. *Cell* 2020 ; 183 : 110-125.e11.
33. Finethy R, Luoma S, Orench-Rivera N, et al. Inflammasome activation by bacterial outer membrane vesicles requires guanylate binding proteins. *mBio* 2017 ; 8 : e01188-17.
34. Santos JC, Dick MS, Lagrange B, et al. LPS targets host guanylate-binding proteins to the bacterial outer membrane for non-canonical inflammasome activation. *EMBO* 2018 ; 37 : e98089.
35. Shah B, Sullivan CJ, Loneragan NE, et al. Circulating bacterial membrane vesicles cause sepsis in rats. *Shock Augusta Ga* 2012 ; 37 : 621-8.
36. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer* 2016 ; 2 : 16045.
37. Deng M, Tang Y, Li W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis. *Immunity* 2018 ; 49 : 740-753.e7.
38. Liu D, Huang S-Y, Sun J-H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res* 2022 ; 9 : 56.
39. Moskowitz SM, Ernst RK, Miller SI. PmrAB, a two-component regulatory system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. *J Bacteriol* 2004 ; 186 : 575-9.
40. Kapel N, Caballero JD, MacLean RC. Localized *pmrB* hypermutation drives the evolution of colistin heteroresistance. *Cell Rep* 2022 ; 39 : 110929.
41. Bricio-Moreno L, Sheridan VH, Goodhead I, et al. Evolutionary trade-offs associated with loss of PmrB function in host-adapted *Pseudomonas aeruginosa*. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 2635.
42. Hasan CM, Pottenger S, Green AE, et al. *Pseudomonas aeruginosa* utilizes the host-derived polyamine spermidine to facilitate antimicrobial tolerance. *JCI Insight* 2022 ; 7 : e158879.
43. Phuong MS, Hernandez RE, Wolter DJ, et al. Impairment in inflammasome signaling by the chronic *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients results in an increase in inflammatory response. *Cell Death Dis*. 2021 ; 12 : 1-14.
44. Wolf AJ, Liu GY, Underhill DM. Inflammatory properties of antibiotic-treated bacteria. *J Leukoc Biol* 2017 ; 101 : 127-34.
45. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1930-6.
46. Ikuta KS. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022 ; 400 : 2221-48.
47. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious diseases society of america 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2024.
48. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020 ; 395 : 200-11.
49. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : S72-S81.
50. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 : 1009-34.
51. Zhang Y, Ning B. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis. *Signal Transduct Target Ther* 2021 ; 6 : 407.
52. Vincent JL, Mongkolpun W. Non-antibiotic therapies for sepsis: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019 ; 17 : 169-75.
53. Miao R, Huang J. MCC950 improves lipopolysaccharide-induced systemic inflammation in mice by relieving pyroptosis in blood neutrophils. *Exp Ther Med* 2023 ; 26 : 417.
54. Li H, Guan Y, Liang B, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome. *Eur J Pharmacol* 2022 ; 928 : 175091.
55. Harris TL, Worthington RJ, Hittle LE, et al. Small molecule downregulation of PmrAB reverses lipid A modification and breaks colistin resistance. *ACS Chem Biol* 2014 ; 9 : 122-7.
56. Furniss RCD, Kostrzewa M, Mavridou DAI, et al. The clue is in the lipid A: Rapid detection of colistin resistance. *PLoS Pathog* 2020 ; 16 : e1008331.
57. Knopp M, Babina AM, Gudmundsdóttir JS, et al. A novel type of colistin resistance genes selected from random sequence space. *PLoS Genet* 2021 ; 17 : e1009227.
58. Camus L, Vandenesch F, Moreau K. From genotype to phenotype: adaptations of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis environment. *Microb Genomics* 2021 ; 7 : mgen000513.