

Titre : Nouvelle classe d'antibiotiques contre la mammite à *S. aureus*, compatible avec Une Seule Santé

Auteur(s) et institution(s) de recherche : Millette G¹, Binette R², Lacasse E¹, Dessartine M¹, Ster C³, Beaudry F⁴, Boudreault P-L⁵, Malouin F¹; 1- Biologie, Sciences, Université de Sherbrooke. 2- Chimie, Sciences, Université de Sherbrooke. 3- Agriculture et Agroalimentaire Canada. 4- Biomédecine vétérinaire, Université de Montréal. 5- Pharmacologie-Physiologie, FMSS, Université de Sherbrooke.

Mise en contexte : Les mammites bovines à *S. aureus* sont un défi majeur. Elles diminuent la production et la qualité du lait, provoque un temps de retrait pendant le traitement antibiotique et les vaches infectées chroniquement produisent moins de lait, et doivent parfois même être réformées. Les mammites sont généralement traitées avec des antibiotiques, mais celles à *S. aureus* présentent des problèmes particuliers. Les antibiotiques commerciaux sont 1- peu efficaces pour la traiter, 2- leur production a été discontinuée, 3- ou leur utilisation chez les animaux est fortement restreinte. Comme solution, nous développons une nouvelle classe d'antibiotiques, avec un mode d'action unique, dédiée au traitement des mammites à *S. aureus*.

Résultats et applications pour l'industrie laitière : Nous avons développé plus de 500 composés antibiotiques. Les plus efficaces au laboratoire ont été testés dans un modèle de mammite à *S. aureus* chez la souris, et sont très actifs dans la glande mammaire. Leur pharmacocinétique et leur innocuité ont aussi été démontrées chez la vache. Nous avons désormais un nouvel antibiotique efficace, PC569; il est particulièrement intéressant, car sa synthèse chimique est près de 100 fois moins chers que ses précurseurs, rendant sa synthèse à l'échelle commerciale beaucoup plus abordable. Nous développons donc une nouvelle solution de traitement conçue et dédiée aux mammites à *S. aureus* pour l'industrie laitière.

Retombées pour le secteur laitier : À court terme, nous finaliserons la caractérisation de ce nouvel antibiotique et évaluerons son innocuité chez la vache. À plus long terme, nous traiterons des infections expérimentales à *S. aureus* chez la vache, puis créerons une *start-up* en vue de produire cet antibiotique.

Partenaires financiers : FRQNT équipe, RQRM, CRSNG et Regroupement stratégique FRQNT Op+lait, pour un lait de qualité optimale. GM et EL ont tous deux reçu une bourse doctorale de recherche Alexandre-Graham-Bell du CRSNG ainsi qu'une bourse du FRQNT au cours de cette étude. RB a obtenu une bourse de la part d'Op+lait.



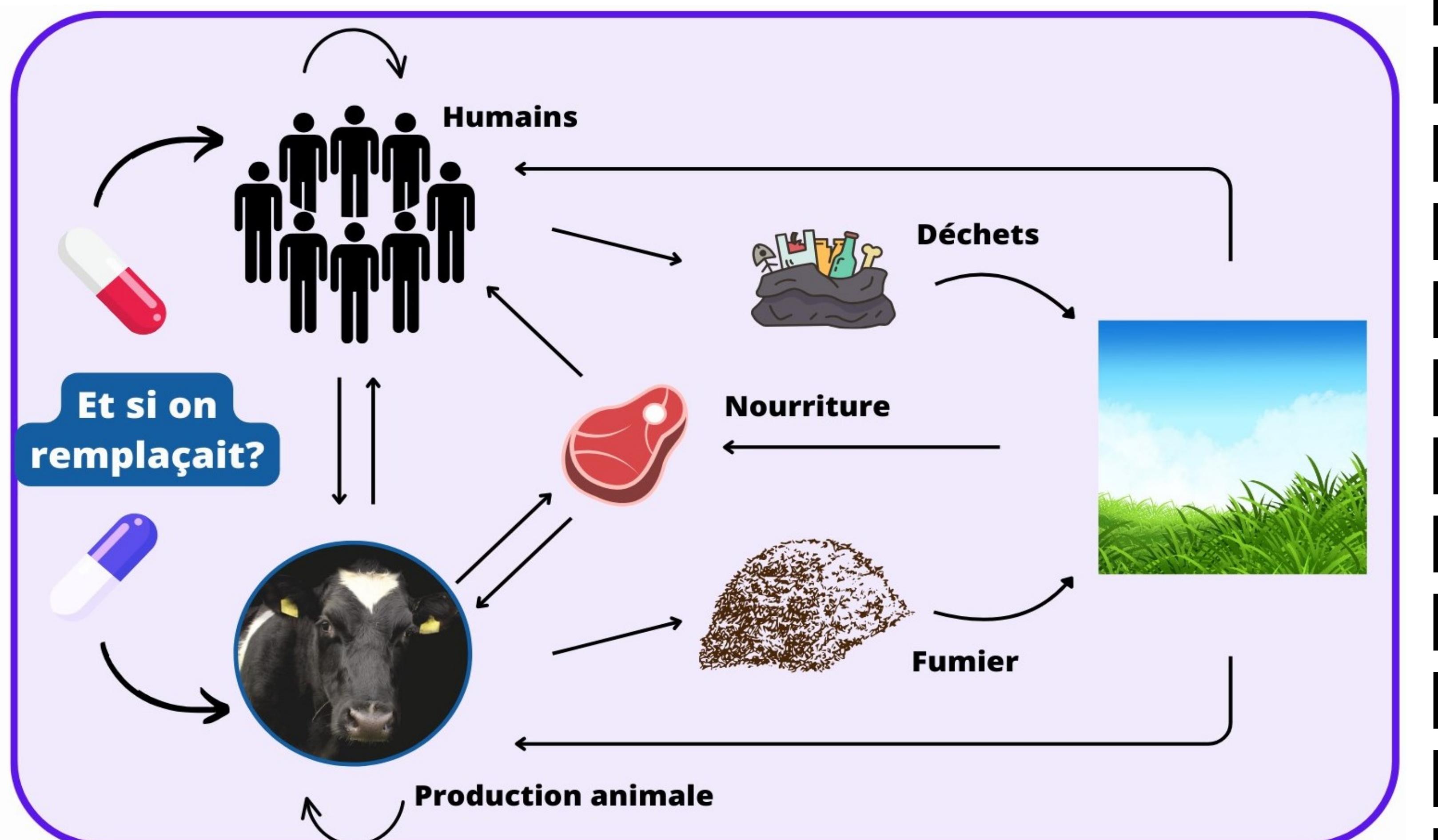
Nouvelle classe d'antibiotiques contre la mammite à *S. aureus*, compatible avec Une Seule Santé



Millette G¹, Binette R², Lacasse E¹, Dessartine M¹, Ster C³, Beaudry F⁴, Boudreault P-L⁵, Malouin F¹

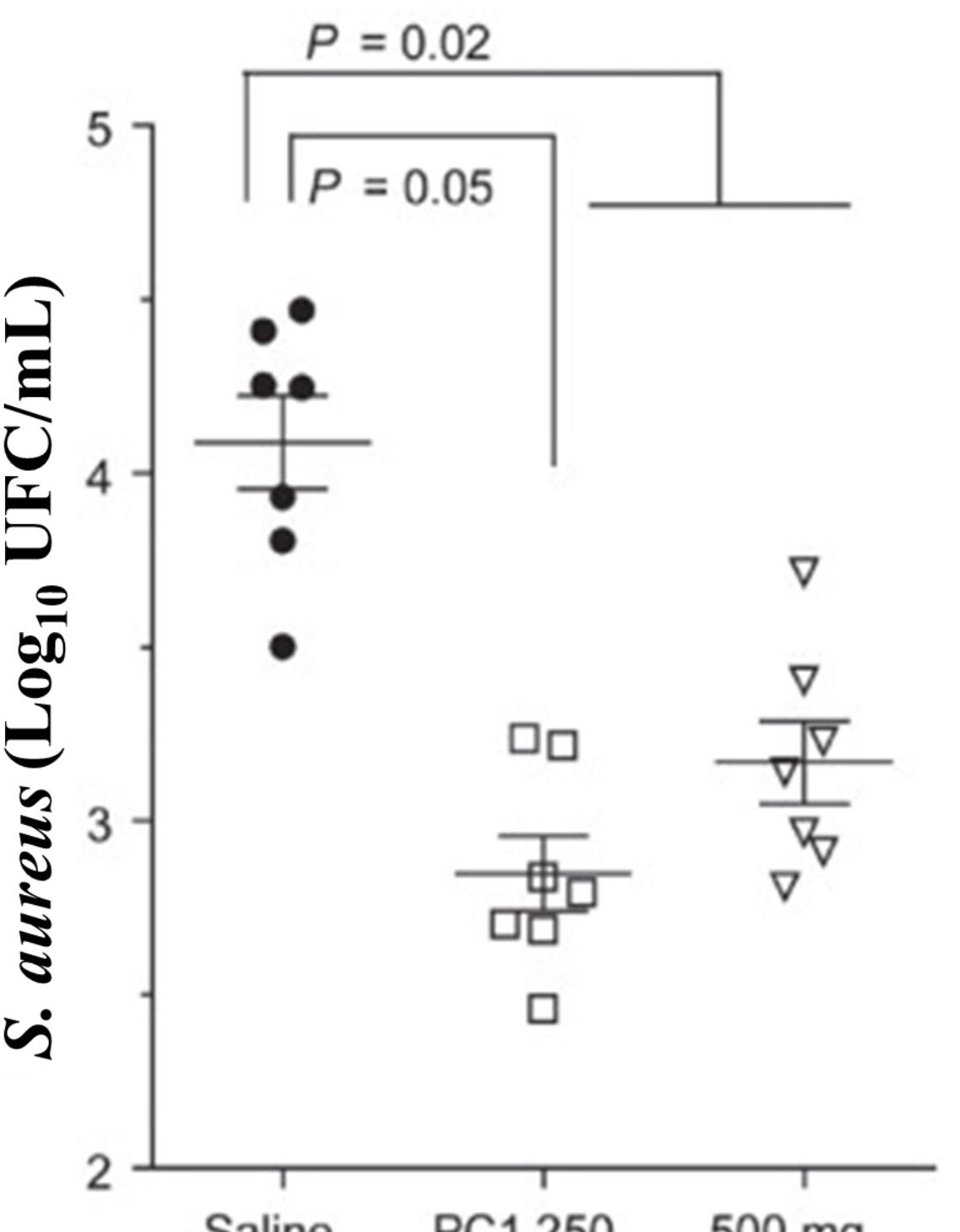
1- Biologie, Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (QC), Canada. 2- Chimie, Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (QC), Canada. 3- Agriculture et Agroalimentaire Canada, Gouvernement du Canada, Sherbrooke (QC), Canada. 4- Biomédecine vétérinaire, Université de Montréal, Montréal (QC), Canada. 5- Pharmacologie-Physiologie, FMSS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (QC), Canada

Contexte Une Seule Santé et résistance aux antibiotiques

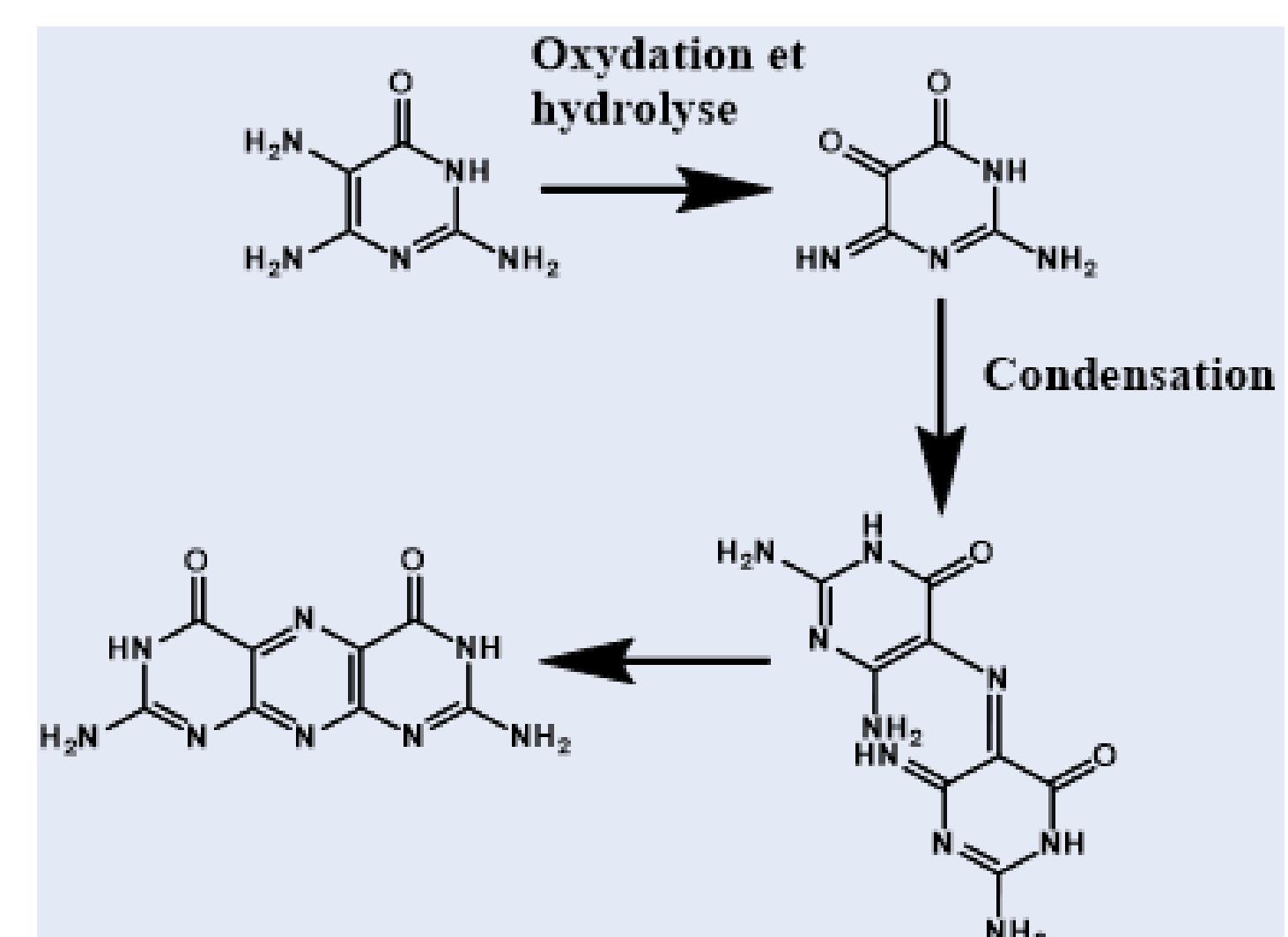


1ère Génération Développement de PC1

PC1 est actif chez la vache

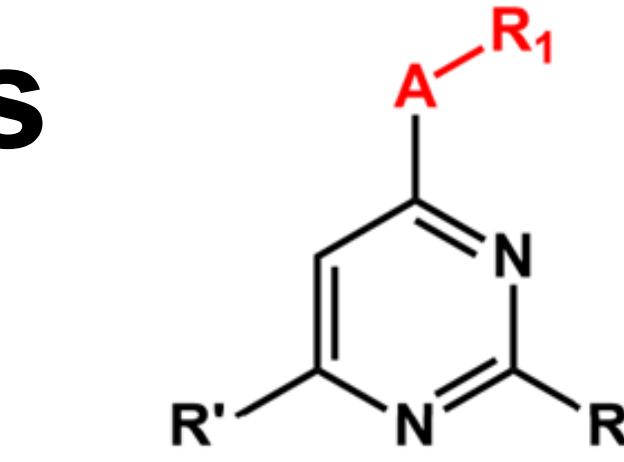


...mais est instable en solution.



Nouveaux antibiotiques

Les nouveaux analogues sont stables et encore plus actifs



Brevet en rédaction

Compound	Clinical MRSA (n=27)			Bovine mastitis isolates (n=23)		
	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC Range (µg/mL)
PC206	8	16	4 - 16	8	16	0.5 - 16
PC502	2	2	0.25 - 2	1	2	0.12 - 2
PC569	NT ^a	NT ^a	NT ^a	0.5	1	0.12 - 1
Cephapirin	32	32	16 - >32	0.25	0.25	0.06 - 0.5
Oxacillin	>128	>128	64 - >128	0.25	0.5	0.12 - 0.5
Pirlimycin	NT ^a	NT ^a	NT ^a	0.5	0.5	0.25 - 4
Vancomycin	1	1	1	1	1	0.25 - 1
Gentamicin	1	1	0.25 - >32	NT ^a	NT ^a	NT ^a

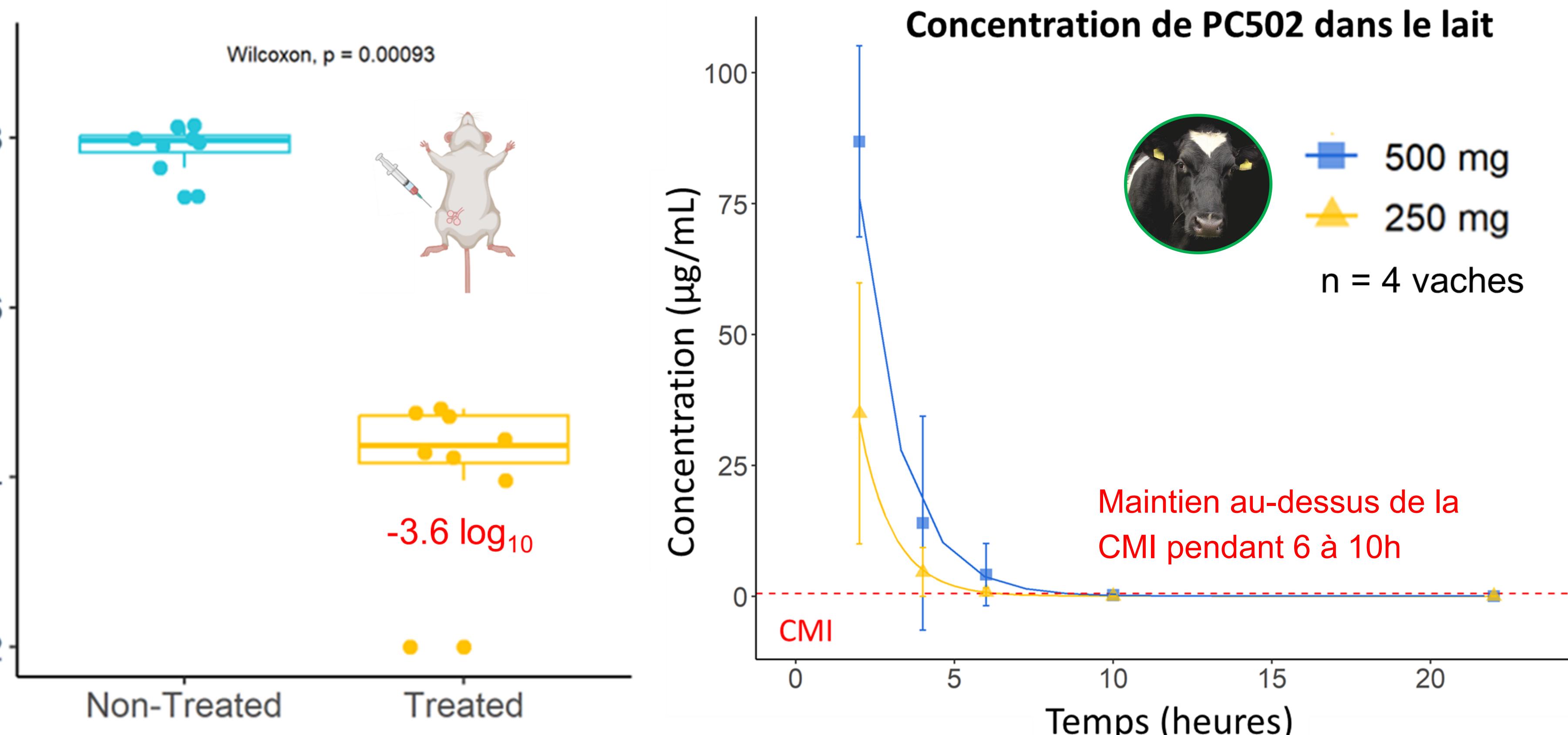
^aNT: Not tested

PC502 est très efficace contre la mammite à *S. aureus* chez la souris



PC502 est bien toléré chez la vache et pharmacocinétique évaluée

Concentration de PC502 dans le lait



Et maintenant?

PC569 est plus efficace et presque 100 × moins cher à produire

	PC502	PC569
MIC ₉₀ vs isolats de mammite	2 µg/mL	1 µg/mL
Tolérabilité culture cellulaire (IC_{50})	33 µg/mL	83 µg/mL
Efficacité chez la souris	99,9% réduction	99,9% réduction
Facilité de synthèse	1 étape	1 étape
Coût de synthèse	> 21\$/g	< 0.35\$/g

À court terme

Rédaction du brevet
Innocuité et pharmacocinétique chez la vache
Traitement d'infections expérimentales chez la vache
Création d'une start-up

Pour les producteurs laitiers

Nous développons une nouvelle solution de traitement conçue et dédiée aux mammites à *S. aureus*, respectueuse du principe d'Une Seule Santé.