

Chronologie d'un traitement antibiotique contre *Staphylococcus aureus* en mammite bovine: Peut-on faire mieuuuh?



Contact: Pr Pierre-Luc Boudreault, PhD
 FMSS, U. de Sherbrooke
 Sherbrooke, QC, J1K 2R1
 Tel.: 819-821-8000, ext. 72433
 Email: pierre-luc.boudreault@usherbrooke.ca

Contact: Pr François Malouin, PhD
 Faculté des sciences, U. de Sherbrooke
 Sherbrooke, QC, J1K 2R1
 Tel.: 819-821-8000, ext. 61202
 Email: francois.malouin@usherbrooke.ca

UDS Université de Sherbrooke

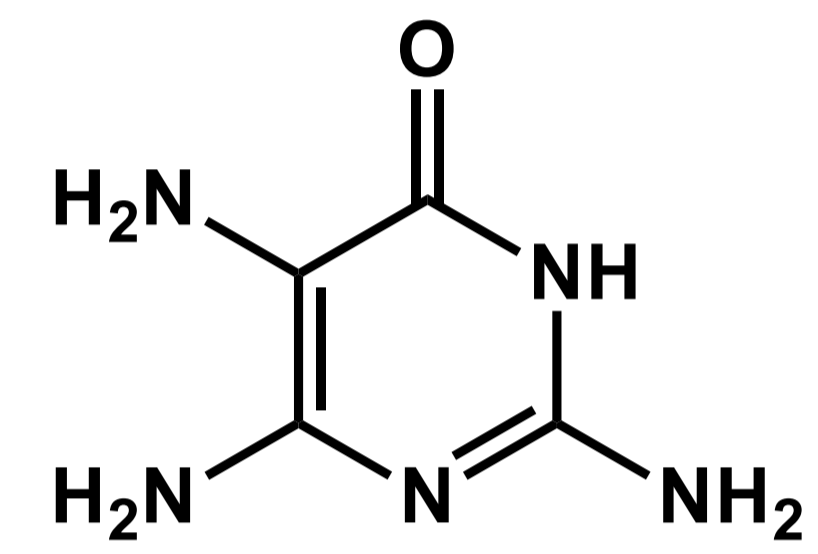
Millette G.¹, Lacasse E.¹, Binette R.², Ster C.³, Beaudry F.⁴, Boudreault P.-L.⁵, Malouin F.¹

1- Biologie, Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (QC), Canada. 2- Pharmacologie, 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, FMSS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (QC), Canada

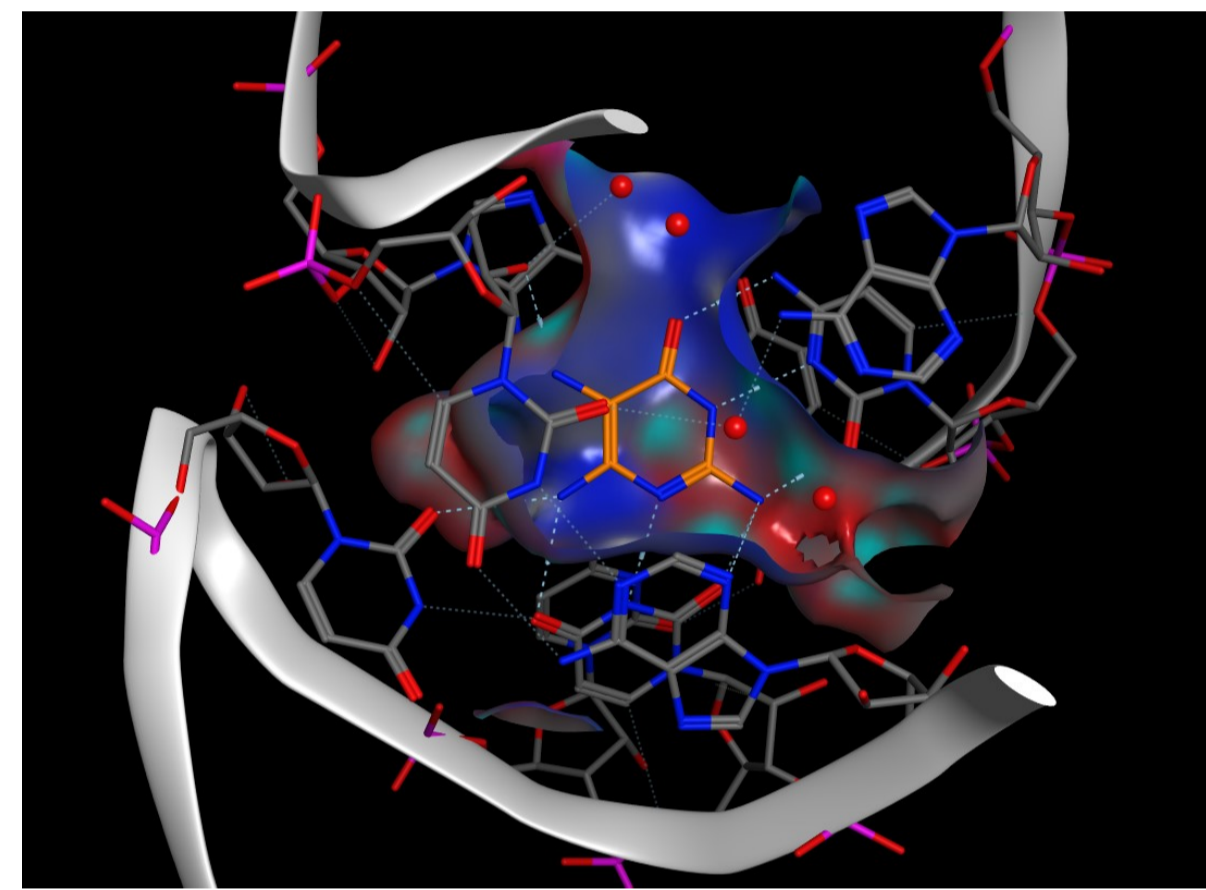
1^{ère} Génération

Développement de PC1

Découverte de PC1, antibiotique spécifique contre *S. aureus*

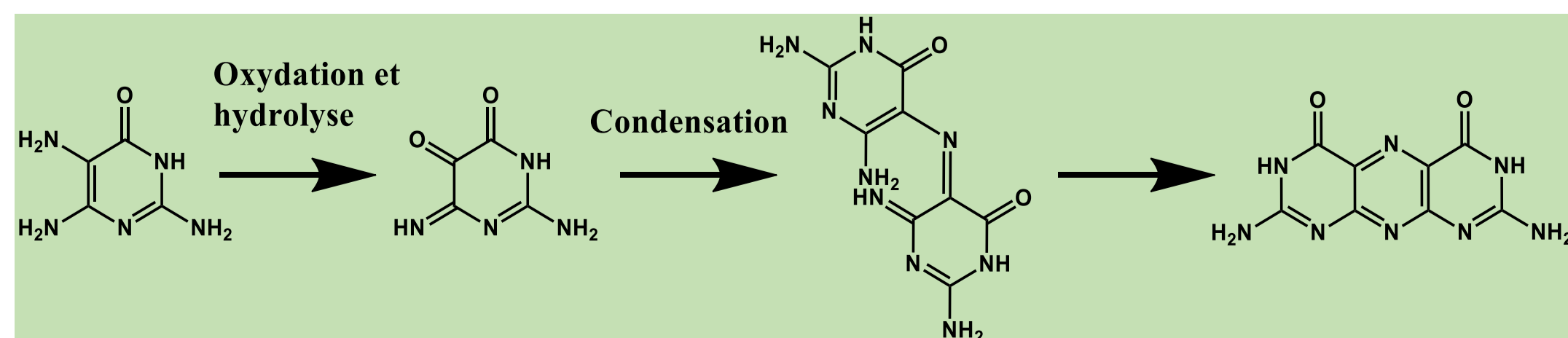
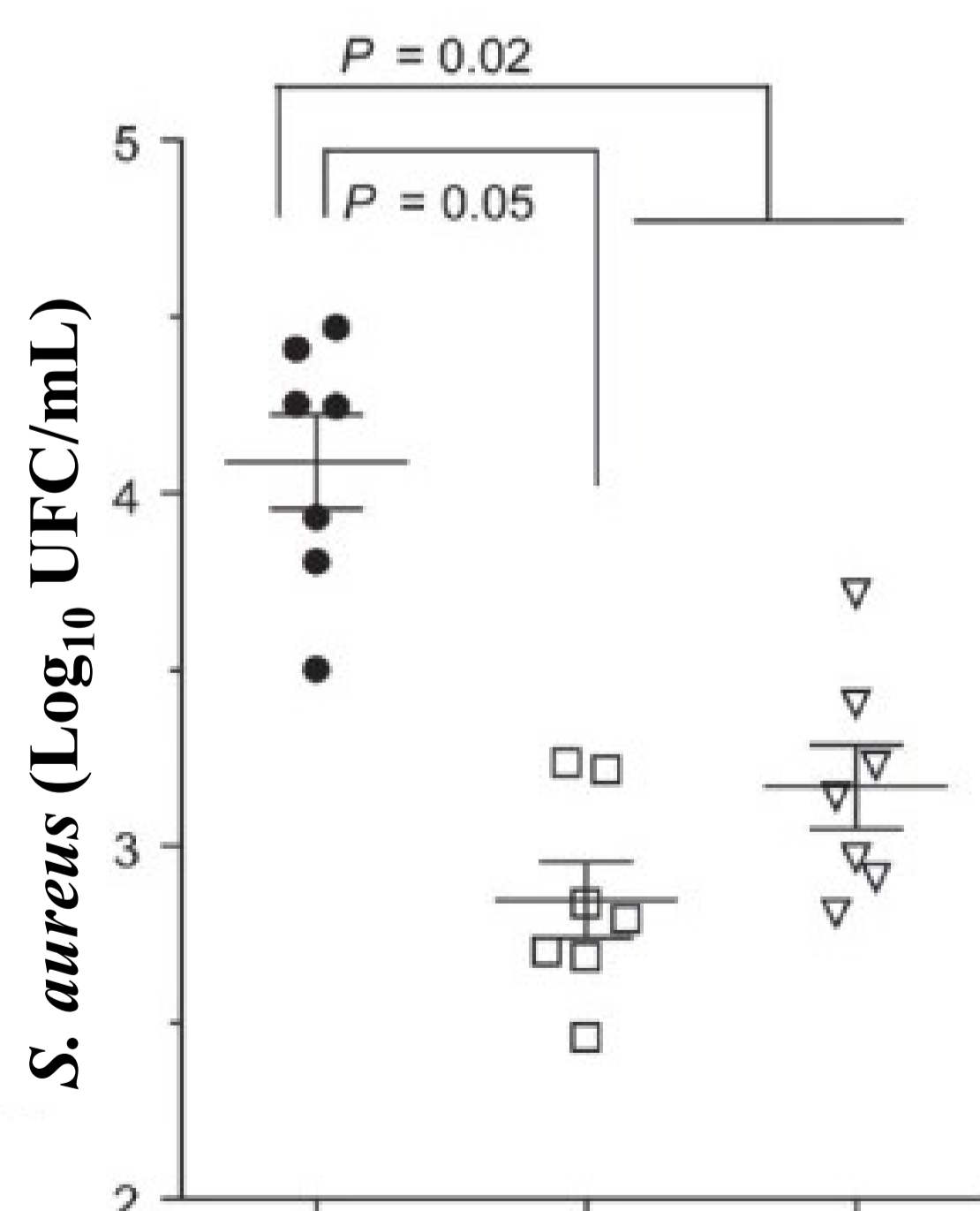
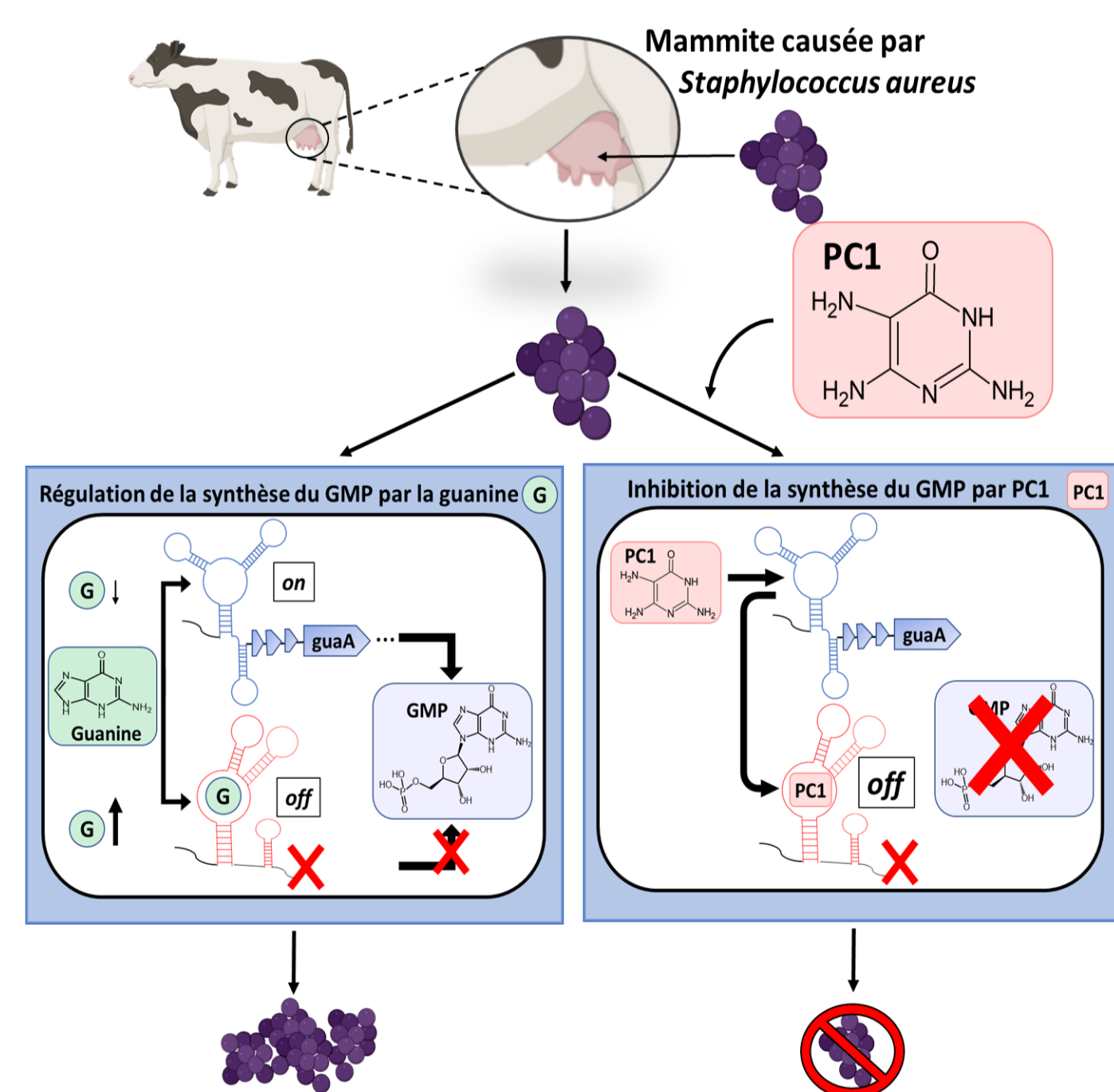


PC1 lie le riborégulateur



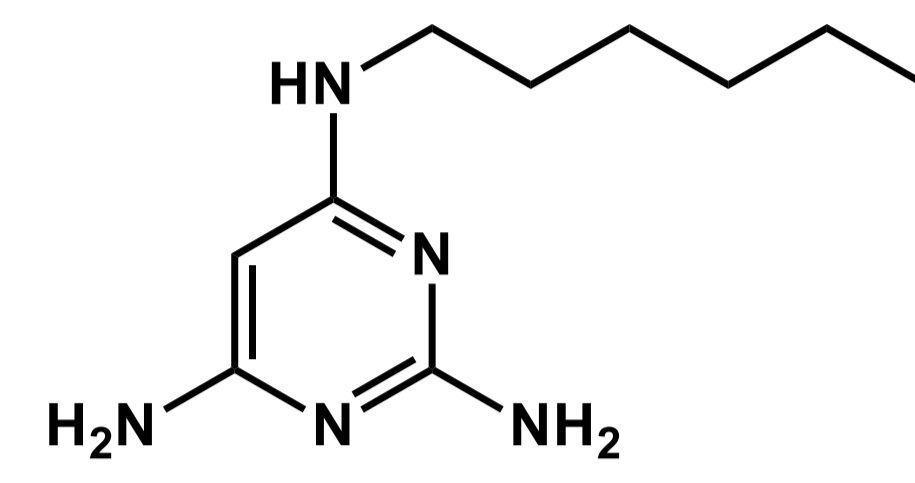
Cible identifiée: gène *guaA* contrôlé par un riborégulateur à guanine

PC1 est actif chez la vache, mais instable



2^e Génération

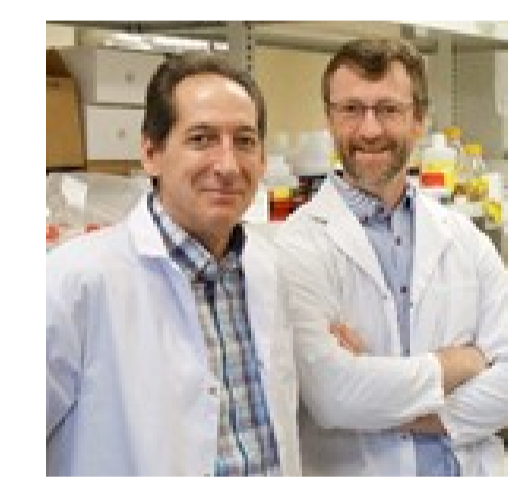
Développement de PC206



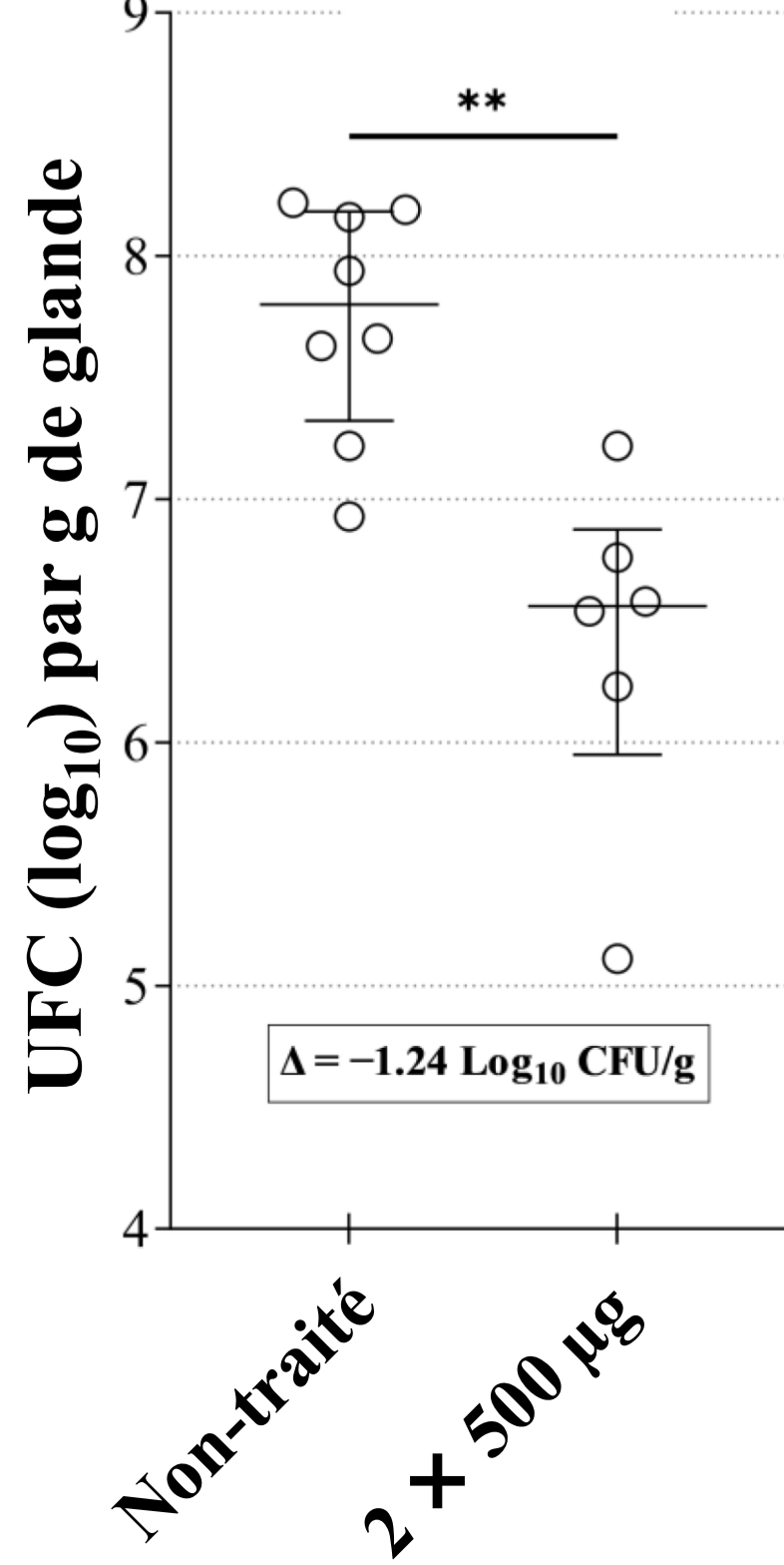
Espèces bactériennes	Souches	CMI (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	8
	CMRSA-2	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	128
<i>Escherichia coli</i>	ATCC35695	>128
	Δ <i>lptD</i>	>128
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>xpt-lacZ</i>	128

Restriction des antibiotiques en production laitière

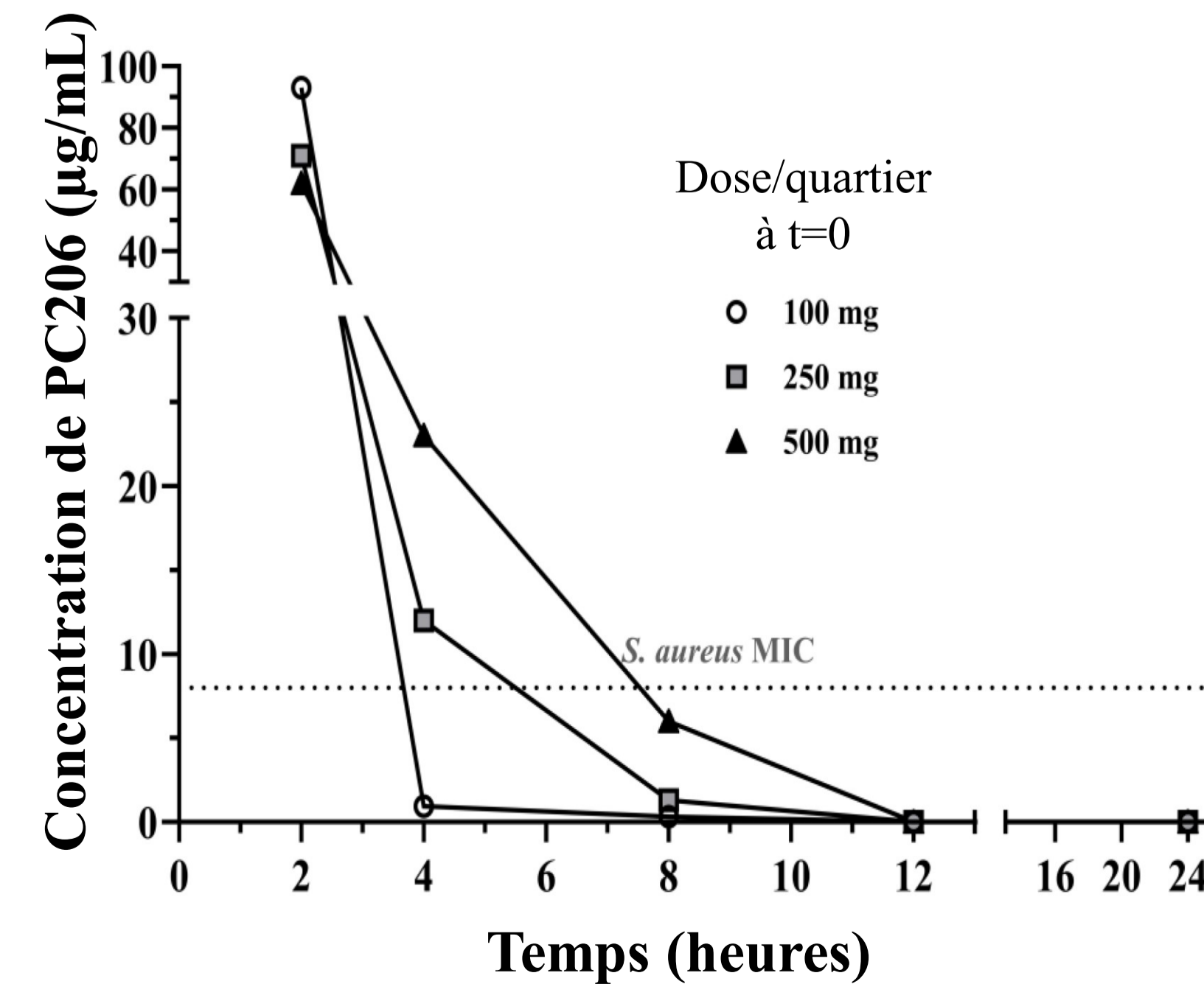
LES ANTIBIOTIQUES EN FAIRE BON USAGE, C'EST SAGE!



Développement d'analogues stables PC206



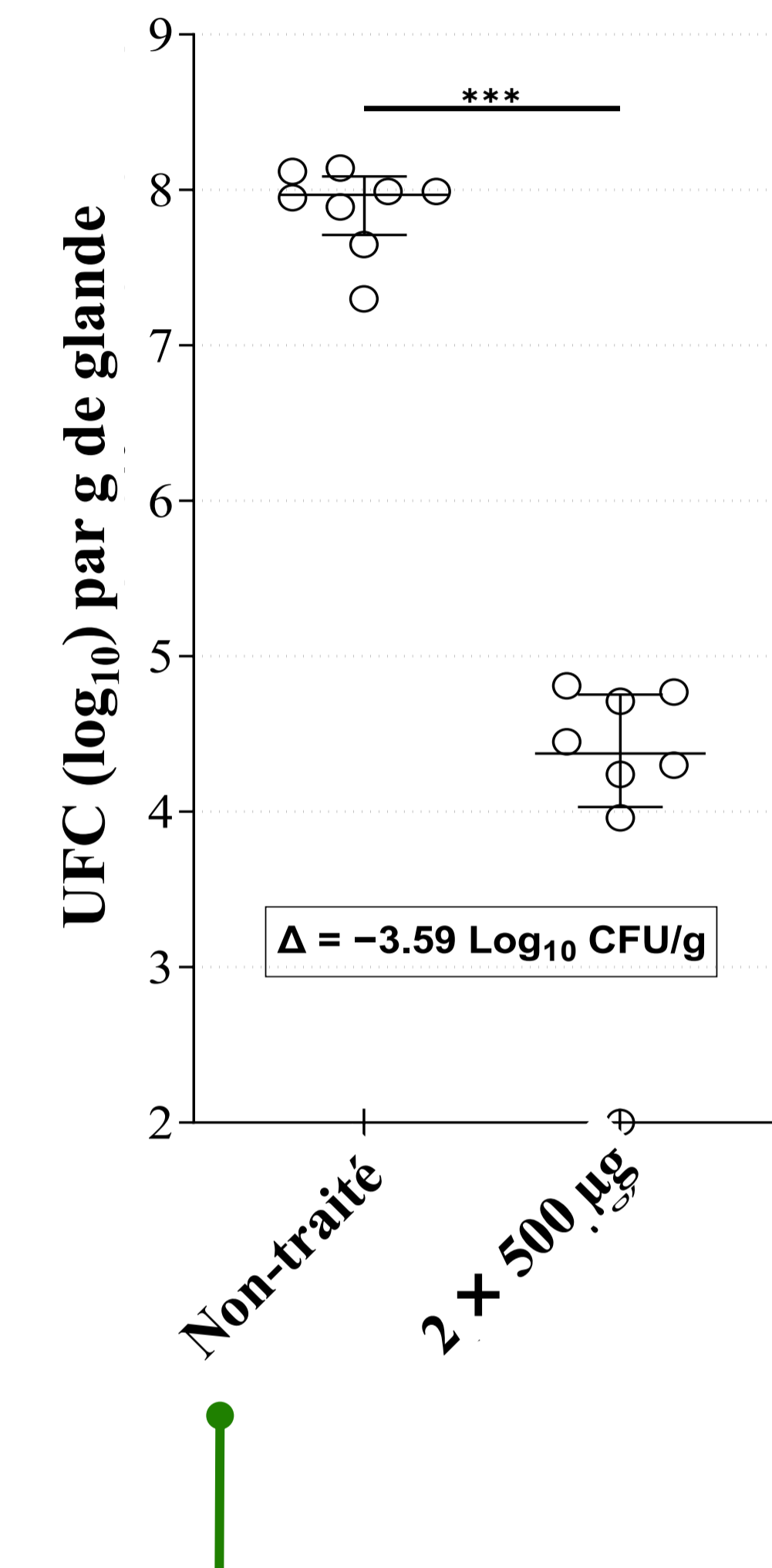
Activité de PC206 *in vivo*, PK vache



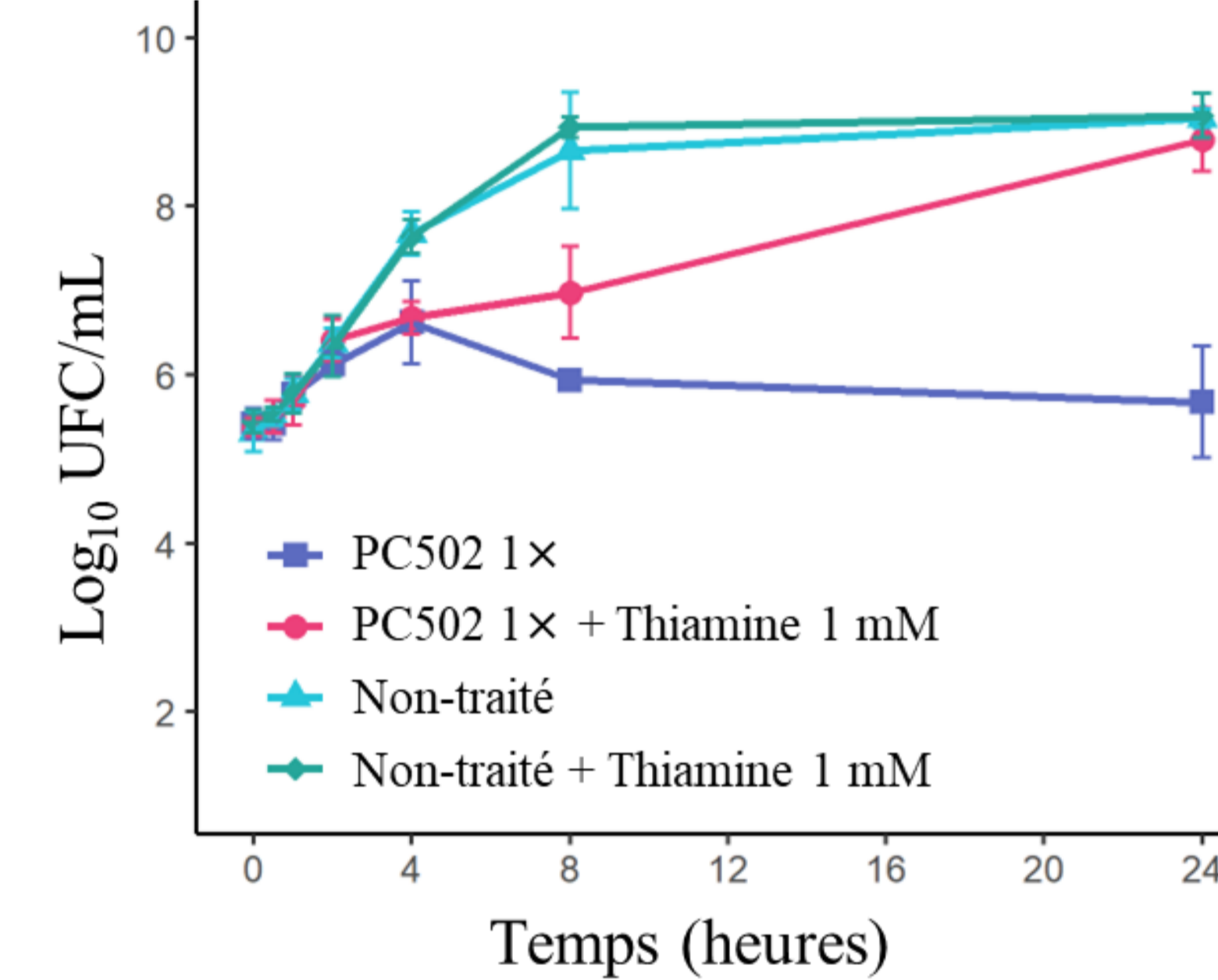
3^e Génération

Développement de PC502

Espèces bactériennes	Souches	CMI (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Newbould	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	64
<i>Escherichia coli</i>	MC4100	64
	Δ <i>lptD</i>	64

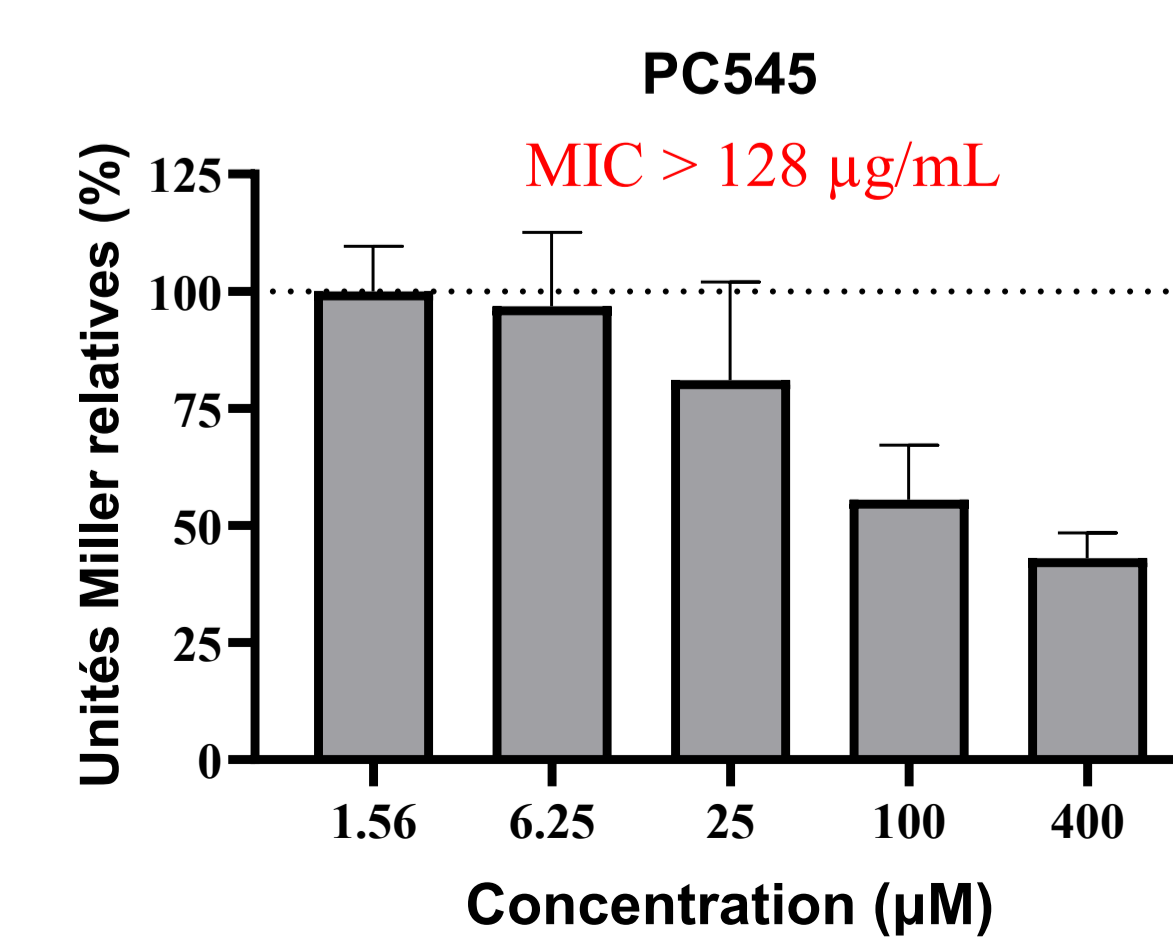


Sauvetage avec de la thiamine

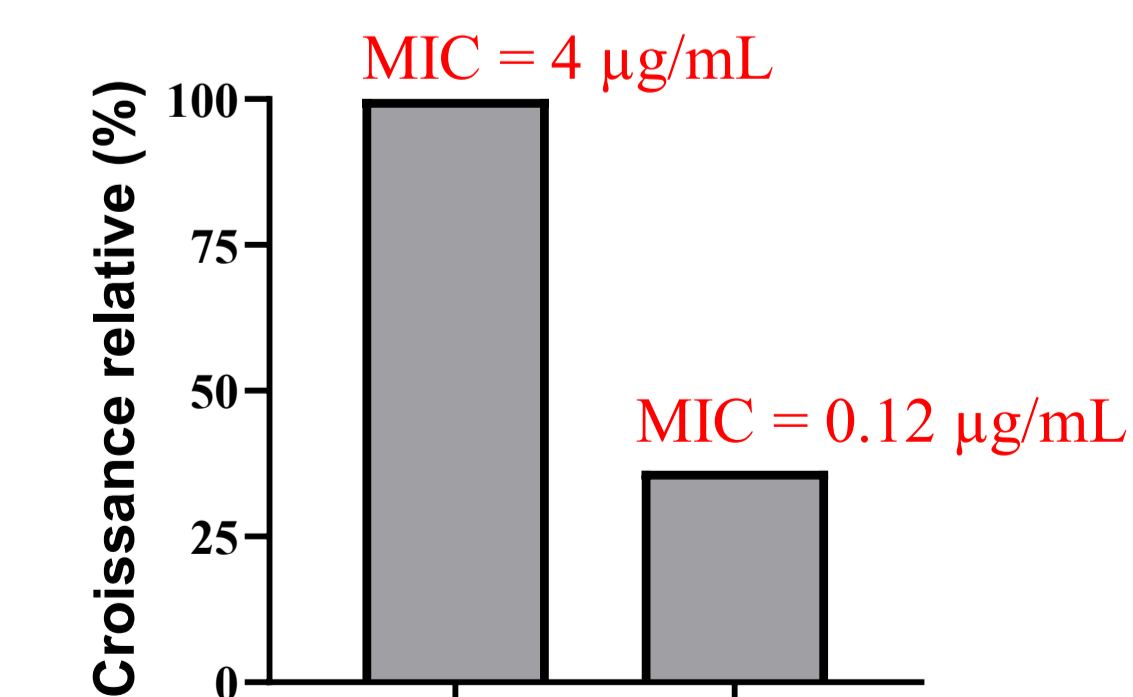


Questionnement sur le mécanisme d'action

Certains analogues lient le riborégulateur, sans effet antibiotique



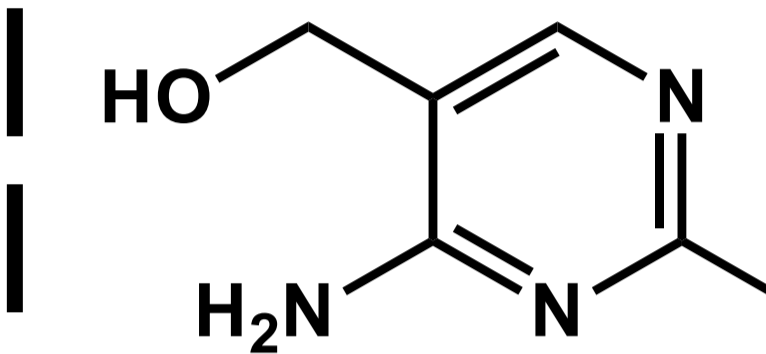
Mutant *ykoE* est hypersensible



ykoE code pour un transporteur de thiamine

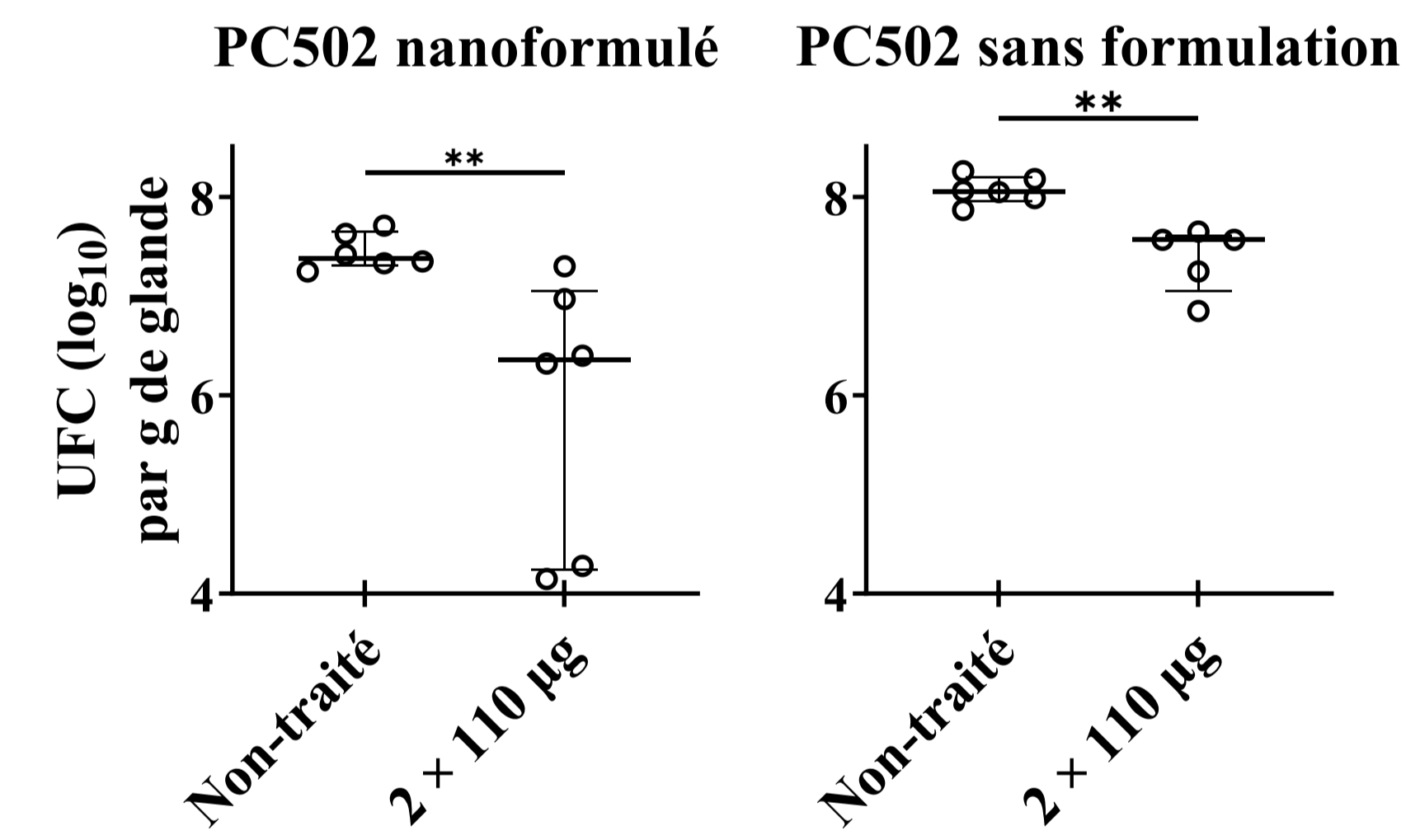
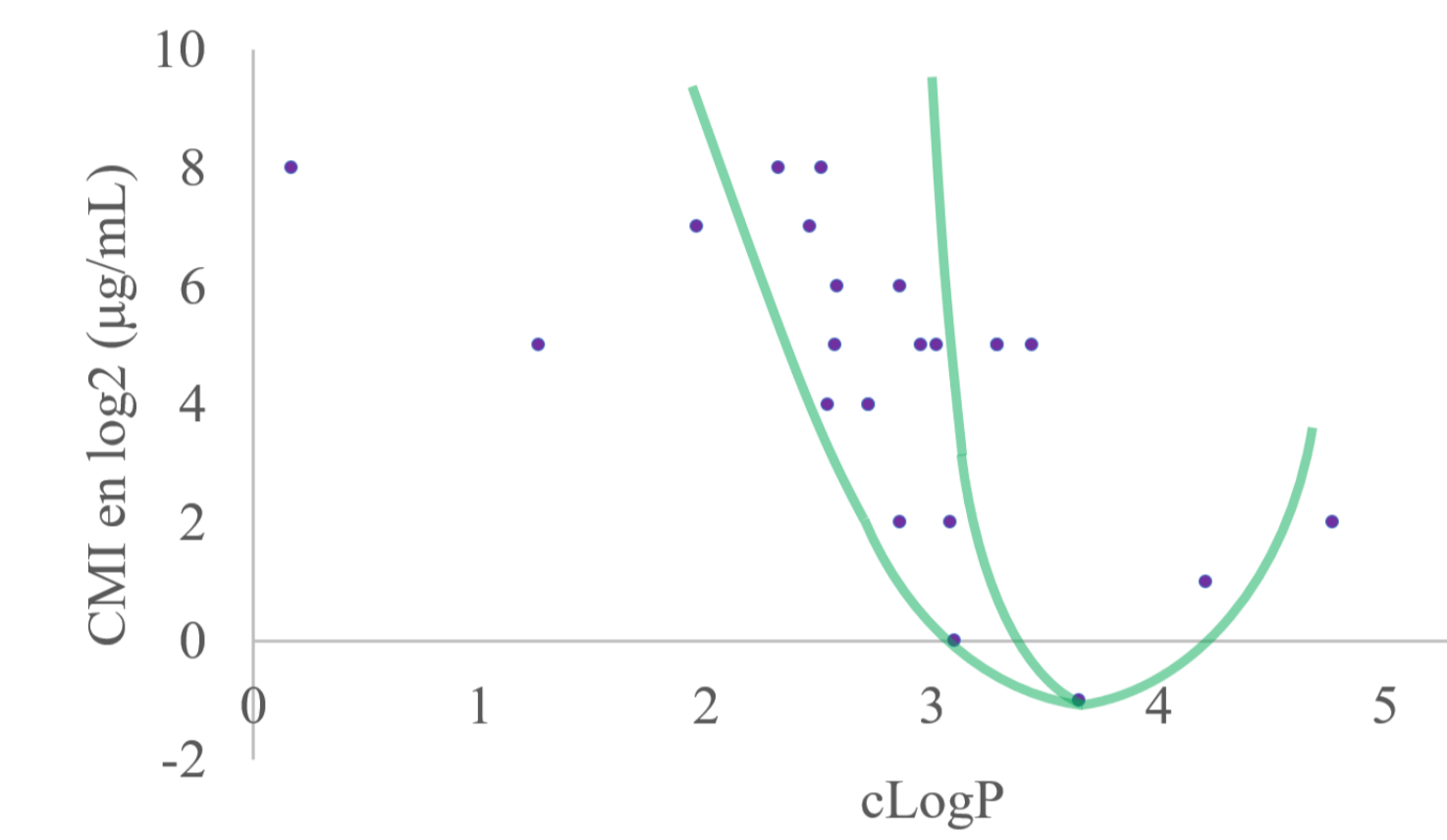
4^e Génération

Développement d'analogues basés sur la thiamine



HMP: aminopyrimidine pour la synthèse de la thiamine

Relation entre polarité et activité antibiotique



Amélioration de la formulation

Pharmacocinétique de PC502 dans la vache avec l'aide de Céline Ster



Perspectives

- SAR PC502 selon HMP
- Améliorer la formulation
- Test innocuité
- Synthèse grande échelle

