

- **Éditorial de Philippe ROINGEARD**, Président de l'Université de Tours
et **Patrick VOURC'H**, Vice-Président de l'Université de Tours
- **Programme du 37^e Colloque** (16-17 octobre 2025, Hôtel Dupanloup, Orléans)
- **Actualités Biotechnocentre**
 - 10^e journée thématique de Biotechnocentre :
«Les thérapies innovantes et leurs promesses» Webinaire du 20 juin 2025
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
- **Vie des laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - « Unité de Recherche de Zoologie Forestière »
(URZF), INRAE, Centre d'Ardon (45)
- **Savoir-faire en Région Centre-Val de Loire**
 - Amélioration perpétuelle des anticorps armés comme thérapie ciblée
innovante pour des applications en oncologie et au-delà
(Caroline Denevault-Sabourin & Nicolas Joubert, CEPR,
U1100 Inserm-Université de Tours)
- **Liste des startups et PME en région Centre-Val de Loire**
- **Brèves biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Marie-Anne Auger-Rozenberg ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Simon De Graaf ; Agnès Delmas ; Caroline Denevault ; Isabelle Gillaizeau ; Nathalie Guivarc'h ; Nicolas Joubert ; Aurélien Montagu ; Émilie Munnier ; Gilles Pilate ; Christelle Robinet ; Henri Salmon ; Marcin Suskiewicz ; Catherine Taragnat ; Dieudonnée Togbé ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Maurine Villiers

Président : Marc Bertrand - Responsable éditorial : Bertrand Castaing - Secrétariat : Nathalie Riche

Chères et chers collègues, doctorantes et doctorants,

La recherche en biologie-santé est sans aucun doute un des points forts de la Région Centre-Val de Loire. Le jury international évaluant les projets d'universités françaises déposés dans le cadre de l'appel à projet « Excellences sous toutes ses formes » du PIA4 - France 2030 ne s'y est pas trompé en labélisant le programme Loire Val-Health.

Avec pour vocation de structurer la recherche en biologie-santé en Région Centre-Val de Loire sur des axes stratégiques liés aux compétences régionales (Infectiologie One Health, Biomédicaments, Santé Mentale & Neurosciences), ce grand programme qui s'étend sur 8 années aura à cœur de renforcer la visibilité nationale et internationale de notre région sur ces thématiques.

Disons-le, Loire Val-health n'aurait peut-être jamais vu le jour sans l'association Biotechnocentre, créée en 1987 et vecteur de collaborations fructueuses, de synergies et d'innovations entre les équipes de recherche en biologie santé, publiques comme privées, en Région CVL ; et ce donc depuis plus de 30 ans !

Reconnu plus récemment comme Réseau Thématique de Recherche (RTR), Biotechnocentre a su évoluer et contribuer de manière significative à l'animation scientifique de l'Ecole Doctorale SSBCV (Santé, Sciences Biologiques & Chimie du Vivant) co-accréditée pour l'université d'Orléans et l'université de Tours. Une formidable réussite pour nos jeunes chercheurs, leur permettant d'accroître leurs réseaux et opportunités d'insertion professionnelle.

Aujourd'hui, le programme France 2030 Loire Val-Health, porté par l'université de Tours, soutient en partie, logistiquement et financièrement, l'animation scientifique proposée par Biotechnocentre, en juste retour des bases élaborées par cette institution historique, fondatrice d'un fort réseau de collaborations entre scientifiques de la thématique biologie-santé en région. Nous le constatons tous, ici comme ailleurs, le financement de la recherche et de l'indispensable animation scientifique qui doit lui être associée devient de plus en plus complexe. Nous devons y faire face en essayant de trouver des solutions adaptées. Dans notre cas, la «culture biotechnocentre», ancrée de longue date, a constitué un levier pour répondre à ces nouvelles modalités de financement, où le caractère structurant est résolument déterminant, et y contribuera certainement encore.

Longue vie à Biotechocentre !

Philippe ROINGEARD

*Président de l'Université de Tours,
Porteur du Programme France 2030 Loire Val Health*

Patrick VOURC'H

*Vice-Président de l'Université de Tours,
en charge des Écoles Doctorales, des Sciences
Avec et Pour la Société, & du Programme
Loire Val Health*



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire Programme du 37^e Colloque de Biotechnocentre



JEUDI 16 octobre 2025
sous l'égide du projet LVH

8h30	Accueil des participants
9h00 - 9h15	Introduction de la journée
Session Neurosciences	
9h15 - 9h45	<u>Catherine BELZUNG</u> , INSERM, Université de Tours Neurogénèse hippocampique et vulnérabilité au stress
9h45 - 10h25	<u>Pierre GRESSENS</u> , Université Diderot, Hôpital Robert-Debré, Paris Rôle de la neuroinflammation dans la physiopathologie de l'autisme
10h25 - 10h55	Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 <u>Laurine CHALLEAT</u> , UMR iBrain Cerveau et Imagerie, INSERM, Université de Tours, France Rôle de la neuroinflammation dans la physiopathologie de l'autisme <u>Karen EA</u> , UMR iBrain Cerveau et Imagerie, INSERM, Université de Tours, France Ultrasound meets Microbubbles: Enhancing blood-brain barrier permeability in an in-vitro model and in mice
10h55- 11h25	Pause-Café + Posters
Session nouvelles thèses du programme LVH	
11h25 - 12h15	<u>Célestin DUBOIS-CONTOUX</u> , Océane MARCHAND, Héroïse ROBINEAU, Charline PEYROT, Vincent VILLAI Présentation des sujets (5 min + 5 min de questions)
12h15- 14h00	Photo de groupe + Buffet de midi + Posters
Session Biomédicaments	
14h00 - 14h30	<u>Nathalie HEUZE-VOURC'H</u> , INSERM U1100, Tours Inhalation de protéines thérapeutiques
14h30 - 15h10	<u>Guilhem CAUBET</u> , CNRS, Université de Strasbourg Notions de chimio- et de régio-sélectivité dans la conjugaison de protéines
15h10 - 15h55	Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 <u>Nicolas GAUTRON</u> , Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Université de Tours, France Bioproduction and sustainable supply of the anticancer compound etoposide by yeast cell-factories <u>Kossi AYENA</u> , Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans, France Anti-inflammatory properties of different phytocannabinoid extracts for pharmacological applications <u>Julie SCHLEDERER</u> , ART ARNm, INSERM, Orléans et Harmonix, Orléans, France Utilisation de microbulles cationiques couplées aux ultrasons focalisés pour la délivrance de thérapie génique dans le glioblastome
Session Infectiologie	
15h55 - 16h25	<u>Emilie DOZ-DEBLAUWE</u> , UMR Infectiologie Santé Publique, INRAE, Nouzilly Sous-types de neutrophiles : double rôle dans la tuberculose
16h25- 16h55	Pause-Café + Posters
16h55 - 17h35	<u>Marc ELOIT</u> , Ancien directeur du LDP, Institut Pasteur, Paris Découverte de virus : de la métagénomique clinique à l'exploration d'interfaces animal/homme
17h35 - 18h05	Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 <u>Célyla DANZELLE</u> , UMR Infectiologie Santé Publique, INRAE, Université de Tours, Nouzilly, France Vacciner avec la levure : tout sauf du gâteau ! <u>Mona NIVARD</u> , Morphogenèse et Antigénicité du VIH, des Virus des Hépatites et Émergents, INSERM, Université de Tours L'hypoxie physiologique est un inducteur majeur de la production et de la sécrétion des protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite B
18h05 - 18h20	<u>Christelle RIVAS</u> , Pôle Étudiant Pour l'Innovation, le Transfert et l'Entrepreneuriat L'esprit d'entreprendre au service de la recherche
18h20 - 21h00	Clôture de la journée et apéritif dinatoire + Posters



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire Programme du 37^e Colloque de Biotechnocentre



VENDREDI 17 octobre 2025
Journée Biotechnocentre

Session Entomologie

9h00 - 9h40

Julie CARCAUD, Laboratoire Génétique Diversité Ecophysiologie des Céréales, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette
Etude du traitement de l'information phéromonale chez l'abeille

9h40 - 10h10

Romain LIBBRECHT, Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte, CNRS, Université de Tours
Contrôle social de la spécialisation comportementale des reines fourmis

10h10 - 10h30

Pause-Café + Posters

10h30 - 11h10

Fabien AUBRY, Unité Modèles Insectes d'Immunité Innée, IBMC, CNRS, Université de Strasbourg
La recherche des bases moléculaires de la sensibilité d'*Aedes aegypti* à l'infection par les arbovirus

Session Agro-biosciences, Biologie Végétale

11h10 - 11h50

Pierre BARRET, UMR Génétique Diversité Ecophysiologie des Céréales INRAE, Université de Clermont-Ferrand
Edition des génomes chez le blé

11h50 - 12h05

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Camille BEDU, ICOA, CNRS, Université d'Orléans, Orléans
Synthèse de glucosinolates comme outils enzymatiquement induits de bioconjugaison et de marquage sélectif

12h05 - 13h30

Buffet de midi + Posters + enlèvement des Posters

13h30 - 14h00

Sophie FOUCHECOURT, UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, CNRS, Université de Tours, Nouzilly
Compensation environnementale d'activités de recherche en faveur du développement de l'Agroforesterie, de la biodiversité et des interactions sociétales

14h00 - 14h30

Assemblée Générale de Biotechnocentre

Session SHS intégrée au projet LVH

14h30 - 15h00

Concetta PENNUTO, UFR Centre d'études supérieures de la Renaissance, Université de Tours
Honnêteté intellectuelle et médecine depuis la renaissance

Session Immunologie/Cancer

15h00 - 15h30

Christophe PAGET, Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires, Université de Tours
The Janus-like functions of MAIT cells in lung infections

15h30 - 15h50

Pause-Café

15h50 - 16h50

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549
Petra CUTUK, N2Cox, Université de Tours et Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans, France
Advancing Near-Infrared Optical Imaging Agents for Investigating SKCa Channel Regulation via the cAMP/PKA Pathway in Cancer Cells
Alexis DAVID, Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires, INSERM, Université de Tours
Exopolysaccharides de bactéries marines : inhibiteurs sélectifs de l'activité élastolytique de la cathepsine S humaine
Tarek CHEKROUNE, Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires, CNRS, Université d'Orléans
L'autophagie dans les macrophages comme acteur du métabolisme du fer et de la polarisation lors de la stimulation par les LPS
Audrey ROUSSEL, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans, France
Towards a new anti-cancer therapy targeting microtubules

Conférence finale

16h50 - 17h30

Ludovic COLOMBEAU, Institut Curie, Paris
Contrôle chimique de l'adaptation cellulaire.

17h30 - 18h00

Remise des prix de Com. Orale et Poster aux Doctorants ED des 2 jours & Clôture du colloque

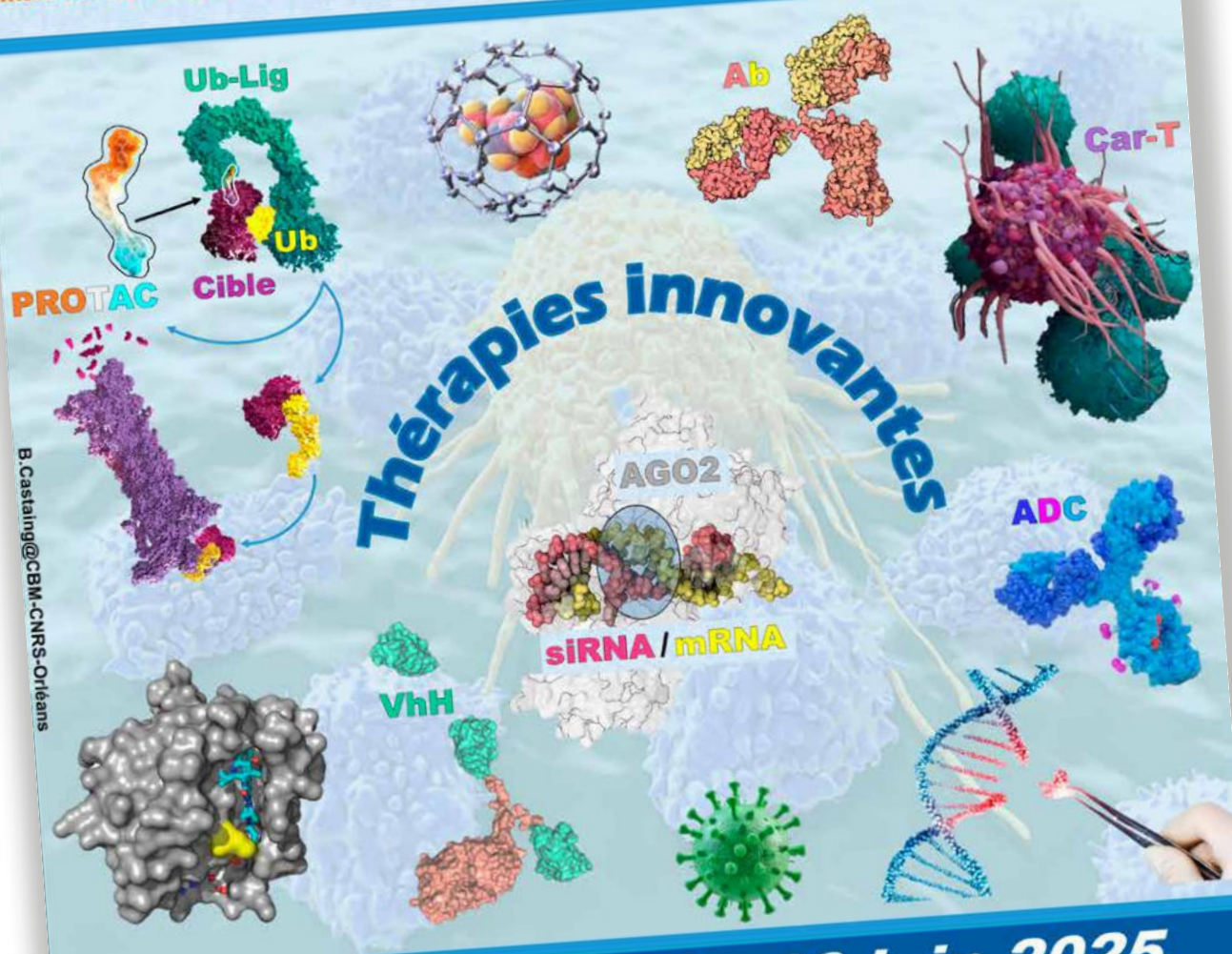
10^{ème} Journée thématique de Biotechnocentre



LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies

Les thérapies innovantes et leurs promesses



B.Castaigne@CBM-CNRS-Orléans

Webinaire 9h-17h 20 juin 2025

Inscription gratuite mais obligatoire

<https://www.lestudium-ias.com/events/>



10^e journée thématique de Biotechnocentre « Les thérapies innovantes et leurs promesses »

La 10^e Journée Thématique intitulée « Les thérapies innovantes et leurs promesses » s'est déroulée sous la forme d'un webinaire le 20 juin 2025 avec le soutien logistique de nos collègues de Le Studium, Aurélien Montagu et Maurine Villiers. Sur la 100aine d'inscrits, 60 connectés en moyenne sur la journée étaient au rendez-vous et 35 participants étaient encore connectés pour la dernière conférence. Malgré le format webinaire, ce succès témoigne de l'intérêt de notre communauté pour les avancées dans les nouvelles thérapies en émergence. Mais que permettent-elles de faire aujourd'hui et quelles perspectives se dessinent pour les patients ? Bien qu'il était impossible sur une journée d'être exhaustif sur une telle thématique, le programme avait pris soin de faire place aux multiples stratégies thérapeutiques déjà en cliniques ou en devenir permettant de croiser les regards sur leurs évolutions extrêmement rapides. Au travers de conférences très didactiques, cette journée a permis d'explorer les avancées actuelles sur les thérapies en plein développement sur la base d'exemples concrets en sciences biologiques et de la Santé, les éventuels défis rencontrés et les opportunités qui se présentent devant nous.



Guillaume LACOMBE (*Société Oxeltis, Montpellier*) a ouvert la journée en présentant la **stratégie PROTAC** (« Proteolysis Targeting Chimeras »), une avancée majeure en recherche pharmaceutique.

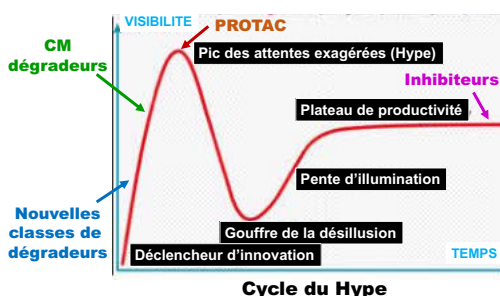
Cette technologie innovante vise à détruire sélectivement des protéines impliquées dans des pathologies (cancers, maladies inflammatoires, neurodégénératives), en limitant les effets secondaires. Contrairement aux inhibiteurs classiques qui bloquent la fonction d'une protéine, les PROTAC agissent de manière catalytique : une fois une molécule de protéine dégradée, la molécule de PROTAC peut en cibler une autre. Ils exploitent le système cellulaire naturel d'ubiquitination/ E3 ligases, permettant la dégradation des protéines ciblées par le protéasome. Développés depuis les années 2000 grâce à Raymon Deshaies (Université de Caltech) et Craig Crews (Université de Yale), les PROTAC sont constitués de deux ligands reliés par un espacer (Alkyl, PEG, Hétérocycles, ...) : l'un pour la protéine cible, l'autre pour une E3 ligase

(CRBN, VHL, MDM2, etc.). Des exemples cliniques ont été exposés : l'un sur le cancer de la prostate (cible : récepteur androgène) et l'autre sur la dermatite atopique (cible : kinase IRAK-4). En complément, d'autres voies émergentes exploitant la dégradation des protéines via le lysosome ont été évoquées (LYTAC, ATTEC, AbTAC, GlueTAC, AUTAC...). Bien qu'aucun PROTAC ne soit encore validé comme médicament, l'ARV-471, ciblant ER+HER2 dans le cancer du sein, est actuellement en phase III (Société ARVINAS).



Thomas LEMAITRE/Charline KIEFFER (*CERMN, Université de Caen*) nous ont sensibilisés à la **dégradation ciblée des protéines par des colles moléculaires** (molecular Glue), une stratégie innovante pour de futurs traitements.

Cette stratégie a pour but de dégrader les protéines via le protéasome et en ce sens présente quelques similarités avec la stratégie PROTAC. Une colle moléculaire (CM) dites « dégradeur » est une



molécule de petite taille (à l'origine dérivant de la thalidomide et similaire aux inhibiteurs) par rapport à celle d'un PROTAC et capable en se fixant à une E3 ligase (comme CRBN, DCAF15) d'induire une déformation de sa surface permettant ainsi une « néo-interaction » spécifique avec une protéine cible. Bien que découvertes par hasard dans les années 50 sans vraiment comprendre leurs modes d'action, de nombreuses approches, basées soit sur la structure de la cible, sur le ligand de l'E3 ligase CRBN, sur des fragments ou soit sur le criblage à haut-débit de banques de molécules, ont permis de découvrir de nouvelles CM dégradeurs qui ont atteint les phases cliniques. Le grand intérêt des CM, c'est la possibilité de cibler des protéines dites « undruggable » notamment en infectiologie, neurologie et cardiologie. Les perspectives de cette stratégie de ciblage par des CM dégradeurs reposent sur la capacité de la recherche en pharmacologie à exploiter de nouvelles E3 ligases parmi plus de 600 déjà identifiées chez l'Homme.



Gilles GUICHARD (CMBN, IECB, Université de Bordeaux),

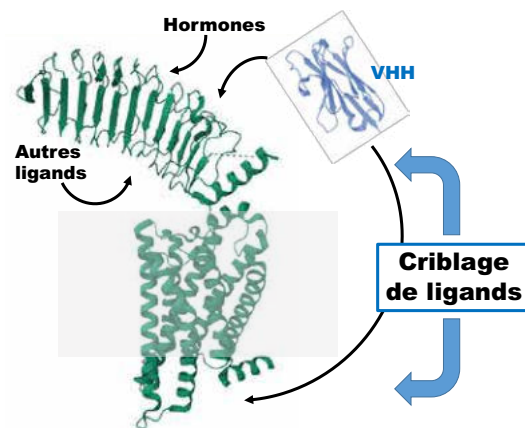
nous a proposé de nous intéresser aux interactions protéine-protéine (IPP) dont le rôle est primordial dans la plupart des processus physiologiques. En particulier, il nous a conduits vers les éléments structuraux présents aux interfaces qui sont pour lui les points de départ pour concevoir des ligands de ces interactions à exploiter comme nouvelles molécules à visée thérapeutique ou outils pharmacologiques novateurs pour explorer les fonctions biologiques des protéines ciblées. L'approche de Gilles Guichard et de son équipe est originale : elle est basée sur le développement de mimes structuraux de protéines formés d'oligomères d'urée combinés ou non à des séquences peptidiques. **Ces molécules, appelées foldamères**, sont capables d'adopter des structures tridimensionnelles stables en solution à l'instar des protéines et sont métaboliquement beaucoup plus stables que ces dernières. Les exemples présentés ciblant la machinerie bactérienne d'une part ou ciblant la dynamique de la chromatine d'autre part ont soulignés l'intérêt primordial d'hy-

brides peptido-foldamères comme des outils prometteurs pour l'innovation thérapeutique.



Pascale CREPIEUX (CNRS, PRC de Nouzilly, INRAE Val de Loire), dont le domaine de prédilection est l'endocrinologie impliquée dans les mécanismes de la reproduction,

nous a présenté **l'utilisation de fragment d'anticorps, VHH** (ou nano-anticorps correspondant à la partie variable mono-chaîne d'immunoglobulines de camélidés) **pour le ciblage des récepteurs aux hormones gonadotropes (RFSH, RLH et RTSH)** dans le but de mettre en place des traitements d'assistance médicale à la procréation. Les réponses physiologiques à la FSH sont très complexes et par des approches de biologie systémique, l'équipe de Pascale Crépieux tente de modéliser et prédire la réponse à de nouveaux ligands (naturels ou artificiels : hormones modifiées, petites molécules chimiques ou VHH) des RFSH/RLH pour déchiffrer et perturber les réseaux de signalisations intracellulaires associés. L'idée est de biaiser la signalisation intracellulaire en fonction de la nature de ces ligands. Ce concept d'agonistes biaisés a déjà des applications thérapeutiques. L'exemple le plus connu est le Carvedilol, un β -bloquant utilisé dans le traitement d'insuffisance cardiaque qui cible les récepteurs beta1,2 AR (RCPG) et qui est associé à un biais dans la transduction du signal par les β -arrestines. Suite à une description sommaire des bases structurales de la transduction du signal suite à la fixation d'un ligand à un



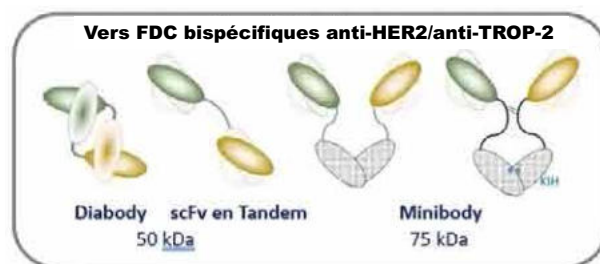
Immobilisation des conformations actives ou inactives du RFSH par des intra-VHH pour la drug discovery

récepteur (face extracellulaire), à sa stabilisation structurale par les transducteurs (Protéines G et β -arrestines, face intracellulaire) et enfin à une augmentation de l'affinité du ligand pour son récepteur, Pascal Crépieux nous a illustré par divers exemples le **mécanisme d'agonisme biaisé** consistant ici à utiliser des VHH capables de se fixer à différents domaines (boucles) intracellulaires du RFSH et mimer ainsi l'action d'un transducteur et donc fixer une structure discrète du récepteur. Bien que ces intra-VHH (intrabodies) ne peuvent pas être utilisés encore à l'heure actuelle comme biomédicaments, ce sont des outils extraordinaires pour le criblage de nouveaux ligands allostériques (type VHH ou petites molécules) en présence des hormones fixées à leur récepteur respectif (**pharmacologie inverse**).



Émilie ALLARD-VANNIER (UPR-CNRS 4301 - CBM-NMNS, Université de pharmacie de Tours) a initié les conférences de l'après-midi en nous parlant de l'état de l'art sur l'ingénierie des anti-

corps armés (antibody-drug conjugate, ADC) dans les cancers du sein HER2+ et TNBC, les plus agressifs. Après un bref rappel sur la structure des ADC (voir aussi l'article de Caroline Denevault-Sabourin & Nicolas Joubert plus loin dans cette même issue), un focus sur les ADC déjà utilisés en clinique ou en cours d'essais cliniques dans les cancers du sein en particulier ceux anti HER2 ou TROP-2 (mais aussi anti HER3 et LIV1). Ces ADC sont associés à des molécules très cytotoxiques par leur fragment Fc via principalement un linker clivable. Celui-ci permet après internalisation/dégradation des ADC de libérer dans les cellules tumorales des chimiothérapies tels que des agents intercalant de l'ADN, des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline ou de la topoisomérase I (ex : le KADCYLA et le ENHERTU, des anti-HER2 et TRODELVY et DATROWAY, des anti-TROP-2). Malgré le caractère ciblé de ces nouvelles thérapies, le point noir des ADC reste encore leurs effets indésirables (pneumopathies infiltrantes interstitielles, toxicités hématologiques et digestives). Cela a conduit la recherche à développer de nouvelles générations d'ADC appelés FDC



(fragment Drug Conjugate) dépourvu de fragment Fc qui est souvent à l'origine de la toxicité des ADC. Dans le cadre du Labex MAbimprove, les équipes de Tours (BioMap, CEPR et NMNS-CBM) sont en train de développer des minianticorps sans Fc anti HER2 greffés à la MMAE via un linker clivable (un inhibiteur de polymérisation des microtubules) (Mb(4)-MMAE). Les premiers essais précliniques chez la souris sont très encourageants en terme d'efficacité et de plus faible toxicité associée. D'autres FDC de plus petites tailles que Mb(4)-MMAE sont à l'étude.



Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU (Université Paris Cité) nous a présenté ces travaux de recherche portant sur l'apport de la chimie dans les nouvelles thérapies à ARN. Ils mettent

en lumière la façon dont la combinaison de la biologie moléculaire et de la chimie organique permet d'innover dans la prise en charge de maladies infectieuses, génétiques et cancéreuses en surmontant les obstacles liés à l'instabilité et à l'immunogénicité de l'ARN. Dans ce contexte, des approches telles que la modification chimique des nucléosides, l'optimisation des méthodes de purification et l'encapsulation dans des nanoparticules lipidiques démontrent au travers de l'exemple des oligonucléotides antisens, des siRNA et des vaccins à ARNm, comment la recherche a permis de transformer des molécules fragiles et peu efficaces en outils thérapeutiques sûrs et performants. Ces travaux ouvrent la voie à une nouvelle génération de traitements basés sur l'ARN circulaire, plus stable et durable, tandis que les progrès réalisés dans la synthèse chimique et chimio-enzymatique des oligonucléotides, ainsi que dans le développement de peptidyl-ARN et d'inhibiteurs des enzymes de

modification de l'ARN, élargissent encore les perspectives de la médecine de demain. Ainsi, la chimie apparaît comme le moteur principal de l'émergence de thérapies personnalisées, rapides à concevoir et applicables à un large éventail de pathologies.



Hélène AERTS (*Servier recherche, Saclay*)

Servier, groupe pharmaceutique français indépendant, dont le centre de recherche est basé à Saclay, concentre sa R&D sur l'oncologie et la neurologie. Dans ce cadre, l'entreprise développe depuis quelques années une expertise sur **les oligonucléotides antisens (ASO)**, une modalité thérapeutique innovante issue des approches basées sur l'ARN. Les ASO sont de courtes séquences synthétiques d'ARN capables de se fixer spécifiquement sur un ARN cible et d'induire sa dégradation (via l'ARNase H) ou de moduler son épissage. Ils offrent une solution thérapeutique pour des maladies génétiques ou neurodégénératives qui échappent aux petites molécules ou aux anticorps. Néanmoins, leur développement pose des défis majeurs : faible pénétration cellulaire, absence de biodisponibilité orale, instabilité face aux nucléases, nécessité d'injections intrathécales pour atteindre le système nerveux central, et risque de toxicité hors cible même si celui-ci est faible comparé aux petites molécules chimiques. Servier a mis en place une plateforme dédiée au développement d'ASO, intégrant le design *in silico*, le screening *in vitro* et *in vivo*, ainsi que l'optimisation chimique (ex. modification phosphorothioate, substitutions du ribose en 2'). Cette stratégie a permis de faire progresser plusieurs programmes vers la clinique, notamment dans les maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives rares. Les modèles animaux, en particulier le primate, restent essentiels pour déterminer la pharmacocinétique et guider la translation vers l'Homme grâce à l'aide de la modélisation pharmacocinétique. L'avenir de la discipline réside dans l'amélioration de la voie d'administration, avec l'objectif de franchir la barrière hémato-encéphalique par des stratégies innovantes (nanoparticules, peptides, polymères, anticorps conjugués). Cela

permettrait d'éviter les injections intrathécales, encore très contraignantes pour les patients, et d'ouvrir la voie à une nouvelle génération de traitements ciblés de maladie neurologiques.



Nicolas VALLET (*Service Hématologie et Thérapie Cellulaire, U1069 N2COx, Université de Tours*). Outre son activité d'hématologue au CHRU de Tours, il mène des recherches au sein de l'unité INSERM

U1069 N2Cox sur **les interactions entre les traitements et les patients recevant des cellules CAR-T**. Historiquement, la thérapie cellulaire antitumorale des hémopathies malignes reposait sur l'effet greffon contre la leucémie, produit par l'alloréactivité des lymphocytes T après allogreffe. Cependant, cette absence de ciblage précis entraîne souvent des toxicités sévères. Les CAR-T représentent une avancée majeure : ils permettent une action antitumorale ciblée sans alloréactivité. Les lymphocytes T autologues du patient sont prélevés, puis modifiés par vecteur lentiviral pour exprimer un récepteur chimérique (CAR), composé d'un domaine de reconnaissance (scFv), d'un domaine transmembranaire et de signaux d'activation (CD3ζ et co-activateur). Deux toxicités précoces (dans les 21 jours) peuvent survenir : le syndrome de relargage cytokinique et les toxicités neurologiques, modulables par des anticorps anti-IL6 ou anti-IL1. Les indications actuelles concernent principalement les hémopathies lymphoïdes : lymphomes B (CD19), myélome multiple (BCMA ou GPRC5D). À Tours, deux projets explorent les interactions entre receveur et cellules CAR-T : METAMONOCAR (impact du métabolisme des CAR-T sur monocytes/macrophages) et IMOCARTEP (étude de la persistance des CAR-T dans les tissus via l'imagerie utilisant des nanobodies couplés au ¹⁸F). L'activité CAR-T est en plein essor, et de nouvelles indications émergent, notamment dans les maladies neurodégénératives.



Emmanuel GARCION (*Université de Nantes - Angers, équipe GLIAD, CRCI2NA Inserm U1307 – CNRS 6075*) a présenté ses travaux sur le développe-

ment d'approches loco-régionales innovantes pour le traitement des glioblastomes, tumeurs cérébrales de très mauvais pronostic. L'administration directe de traitements dans la cavité de résection ou à proximité de la tumeur permet de cibler les cellules résiduelles et les cellules souches cancéreuses, tout en contournant la barrière hémato-encéphalique et en réduisant les effets indésirables systémiques. Parmi les stratégies explorées, l'utilisation de microéponges déformables constituées de protéines et d'acide hyaluronique, chargées en SDF-1 α , exploite la capacité de cette chimiokine à attirer les cellules exprimant le récepteur CXCR4. Ces cellules adhèrent alors

au gel qui est ensuite extrait, permettant un « nettoyage » de la cavité opératoire. Une autre approche repose sur une radiothérapie vectorisée utilisant un radioconjugué associant l'astatine-211 à un anticorps monoclonal, délivrant des rayonnements α puissants mais très localisés directement au contact tumoral. Les modèles précliniques murins ont montré une réduction significative de la croissance tumorale et une amélioration de la survie globale. Ces travaux ouvrent la voie à des applications interventionnelles réalistes et prometteuses, tout en nécessitant encore des validations avant une translation clinique.

Biotechnocentre remercie l'ensemble des personnes ayant permis l'organisation de cette journée et, tout particulièrement, les conférencières et conférenciers qui ont accepté de l'animer. Cette journée **accessible à tous** a été rendue possible par un soutien logistique de **Le Studium**. Certaines de ces conférences seront bientôt disponibles sur le site internet de Biotechnocentre.

C.A., I.G., E.M., A.D., M.B., B.C.

Trois questions à Simon De Graaf chercheur « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

I am Professor of Animal Reproduction at The University of Sydney in Australia, where I lead the Animal Reproduction Group and coordinate two undergraduate degrees in animal science and veterinary biology. I completed my PhD at Sydney in 2006 on sperm sex-selection in sheep, then lectured in reproductive biology at the Royal Veterinary College, London, before returning to Sydney. I lead the Animal Reproduction Group and coordinate the Bachelor of Animal and Veterinary Bioscience and the Veterinary Biology program. My research examines how sperm and the female reproductive tract interact, with applications in semen storage and assisted reproduction (AI, IVF, sperm sexing) in livestock. Current work spans in-vivo imaging of sperm transport, proteomic and metabolomic studies of seminal plasma effects, and machine-learning tools for reproductive diagnostics. I am Professor of Animal Reproduction at The University of Sydney in Australia, where I lead the Animal Reproduction Group and coordinate

two undergraduate degrees in animal science and veterinary biology. I completed my PhD at Sydney in 2006 on sperm sex-selection in sheep, then lectured in reproductive biology at the Royal Veterinary College, London, before returning to Sydney. I lead the Animal Reproduction Group and coordinate the Bachelor of Animal and Veterinary Bioscience and the Veterinary Biology program. My research examines how sperm and the female reproductive tract interact, with applications in semen storage and assisted reproduction (AI, IVF, sperm sexing) in livestock. Current work spans in-vivo imaging of sperm transport, proteomic and metabolomic studies of seminal plasma effects, and machine-learning tools for reproductive diagnostics.

LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies



• What is the purpose of your visit in the Centre-Val de Loire region ?

I am hosted by the Interactions Cellulaires et Fertilité (ICF) team at UMR PRC, INRAE Val de Loire (Nouzilly), under Dr Xavier Druart, from June 2025 to January 2026. Our project, "Visualizing Fertility," integrates advanced imaging with molecular analyses to understand fertility and improve breeding outcomes. We will use probe-based confocal laser endomicroscopy to visualize sperm transport in the ewe and mare, testing how seminal plasma exposure, oestrous stage, and uterine contractility shape success in vivo. In parallel, we will couple MRI and

ultrasound during early pregnancy in sheep to develop machine-learning tools that more precisely determine fetal number and age. Complementary proteomic and metabolomic work will map how exposure to seminal plasma and tract secretions modulates sperm membranes and metabolism in rams and stallions. Together, these studies connect cellular events to reproductive outcomes and address key bottlenecks in AI and pregnancy management. A major translational goal is to create AR/VR learning assets from these datasets, including

mixed-reality training for clinical pregnancy diagnosis in small ruminants. Expected outputs include peer-reviewed papers, improved diagnostic strategies, and educational resources for students and practitioners. The PRC's facilities, multi-species flocks, and imaging platforms make the Centre-Val de Loire an ideal setting for

this work and for technology transfer to industry and teaching. This project has received funding from the Horizon Europe research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie Staff Exchanges Action Grant Agreement N° 101131346.

• Which kind of lasting relations do you envisage with our region ?

My connection to PRC Nouzilly is part of a long Australia–Nouzilly lineage. My supervisor spent a sabbatical here in the 1980s, his supervisor in the 1960s, and over the decades many sheep reproduction researchers have moved in both directions between Nouzilly and Australia. This visit continues that tradition and sets

supervisor in the 1960s, and over the decades many sheep reproduction researchers have moved in both directions between Nouzilly and Australia. This visit continues that tradition and sets up the next chapter. After the fellowship, I envisage ongoing joint studies in sperm–female tract interactions and imaging-enhanced pregnancy diagnostics, using PRC facilities and shared datasets. We will keep co-authoring and co-supervising, with student exchanges and short visits in both directions. The AR and VR teaching resources we build will be maintained and updated with PRC colleagues for use in regional training. We will seek joint funding with industry to validate diagnostic tools in local flocks and share best practice with breeders. Regular return visits and reciprocal hosting will keep the collaboration active and useful for the region.



up the next chapter. After the fellowship, I envisage ongoing joint studies in sperm–female tract interactions and imaging-enhanced pregnancy diagnostics, using PRC facilities and shared datasets. We will keep co-authoring and co-supervising, with student exchanges and short visits in both directions. The AR and VR teaching resources we build will be maintained and updated with PRC colleagues for use in regional training. We will seek joint funding with industry to validate diagnostic tools in local flocks and share best practice with breeders. Regular return visits and reciprocal hosting will keep the collaboration active and useful for the region. My connection to PRC Nouzilly is part of a long Australia–Nouzilly lineage. My supervisor spent a sabbatical here in the 1980s, his



Simon DE GRAAF

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies

*UMR CNRS 7247 - INRAE 0085 -
Physiologie de la Reproduction et des
Comportements – PRC, Université de Tours,
Nouzilly*

Propos recueillis par A.M.

« Unité de Recherche de Zoologie Forestière » (URZF), INRAE, Ardon

L'Unité de Recherche de Zoologie Forestière (URZF) d'Orléans est une unité de recherche de l'INRAE (UR633), créée en 1975, et comprenant un total de 12 personnels permanents, dont 6 chercheurs, 4 ingénieurs et assistants-ingénieurs et 2 techniciens. Si l'on prend en compte le personnel non titulaire, chercheurs invités, doctorants, post-doctorants, stagiaires temporaires et fonctions mutualisées, son effectif avoisine le plus souvent les 15 à 20 personnes. Elle fait partie du centre INRAE Val de Loire et est implantée à Ardon dans une zone forestière propice au développement d'expérimentations de plein champ. Au niveau national, elle entretient des liens forts avec le réseau des entomologistes forestiers (Montpellier, Avignon, Bordeaux) du département INRAE ECODIV « Écologie et biodiversité des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques » auquel elle est rattachée.



L'URZF réunit des compétences en entomologie, écologie, biologie moléculaire et modélisation pour étudier les réponses des insectes aux changements globaux dans des environnements forestiers mais aussi non forestiers de plus en plus perméables entre eux. Les recherches se concentrent en particulier (i) sur l'expansion des populations d'insectes indigènes en lien avec le changement climatique et (ii) sur la mondialisation qui favorise la dispersion et l'établissement d'espèces exotiques envahissantes. Nos travaux pluridisciplinaires sont conduits dans des milieux avec différents niveaux d'anthropisation prenant en compte l'effet de la modification des habitats sur les risques encourus par diverses communautés biologiques et territoires à être envahis. Dans ce contexte, nos deux axes principaux s'articulent autour d'un troisième volet transversal qui examine la porosité croissante entre compartiments forestiers et urbains, facteur clé dans la circulation des insectes ravageurs. Nous contribuons ainsi au développement d'outils opérationnels pour aider à la gestion des impacts écologiques, économiques et sanitaires des organismes étudiés. Par ailleurs, l'unité est fortement investie dans l'interface science-société, avec une reconnaissance de ses travaux par les acteurs socio-économiques de son domaine. Elle assure une diffusion active de ses résultats, tant auprès du grand public que des gestionnaires.

① *Un volet « invasions biologiques »*

- **Mondialisation et échanges internationaux**

Depuis le début du XXe siècle, l'introduction d'espèces exotiques, notamment d'insectes, sur de nouveaux continents connaît une croissance exponentielle sans signe de saturation. Ces introductions sont majoritairement accidentelles

(>90 %) et liées aux activités humaines, en particulier à l'intensification des échanges commerciaux qui facilitent le transport d'espèces. Après introduction et établissement dans leur nouvel environnement, une fraction de ces espèces se propage avec des impacts écologiques, sanitaires ou économiques, et sont dési-

gnées sous le terme d'« espèce invasive » ou « espèce exotique envahissante (EEE) ». Combinées aux changements d'usage des sols, aux modifications d'habitats et au changement climatique, les invasions biologiques constituent aujourd'hui une cause majeure d'érosion de la biodiversité. La « biologie des invasions » est devenue une discipline à part entière dans laquelle on cherche à identifier les traits favorisant l'« invasivité » des espèces, les facteurs d'« invasibilité » des écosystèmes, ainsi que les principales routes d'introduction, dans une perspective de compréhension et de prévention des invasions futures.

• Les atouts de l'unité dans ce domaine

L'URZF mobilise des compétences pluridisciplinaires et dispose d'infrastructures adaptées à la recherche expérimentale, incluant un laboratoire de quarantaine pour les expérimentations en conditions contrôlées, une pépinière accueillant des essences exotiques, un laboratoire de biologie moléculaire, ainsi que des moyens techniques et logistiques pour le travail de terrain. Ces atouts lui ont permis de participer à la plupart des projets européens sur les thématiques de l'invasion depuis le début des années 2000, ainsi qu'à de nombreux articles et ouvrages de synthèse. La Chine étant considérée comme la principale source d'espèces invasives en Europe, l'URZF s'est associée en 2018 avec le Beijing Key Laboratory of Forest Pest Control de l'Université Forestière de Pékin (BFU) en Chine, pour créer le LIA (laboratoire international associé) IFOPE (Joint laboratory on Invasive FOrest Pests in Eurasia), sur l'étude conjointe des mécanismes sous-tendant la survenue accélérée des invasions d'insectes en Europe et en Asie.

• De la forêt à l'arbre d'ornement et à son commerce

Concernant les insectes phytophages exotiques, en particulier les espèces forestières phyllophages, séminiphages et xylophages étudiées par l'unité, le commerce de plantes ornementales constitue aujourd'hui la principale voie d'introduction d'espèces invasives. Initialement centrée sur les milieux forestiers, l'URZF élargit désormais ses travaux aux environnements urbains intégrant les arbres d'ornement. Sur certains de nos modèles d'études comme la

punaise américaine (*Leptoglossus occidentalis*), la pyrale du buis (*Cydalima perspectalis*), ou le scolyte asiatique (*Xylosandrus crassiusculus*), les analyses génétiques des routes d'invasion ont mis en évidence des effets de type tête de pont, où un foyer initial agit comme source secondaire d'invasion vers d'autres régions. L'intensification des échanges commerciaux, non seulement inter-continentaux mais aussi intra-continentaux, et l'évolution structurelle du secteur horticole (offre et demande) favorisent la propagation. Ce schéma reflète l'impact majeur de la mondialisation.

• Prévenir plutôt que guérir

Dans ce contexte, nous développons depuis le milieu des années 2010 des dispositifs de surveillance reposant sur deux approches complémentaires de détection précoce ciblées sur des groupes à fort potentiel invasif. Le développement de cette stratégie visant à renforcer les actions d'anticipation et de prévention se fait à travers deux approches:

(i) La mise en place de plantations sentinelles (**Figure 1**) dans une région identifiée comme source possible (« région-source ») d'espèces envahissantes pour une région potentiellement réceptrice (« région d'introduction »), en raison des échanges commerciaux majeurs qu'elles entretiennent, notamment dans le commerce des plantes ou de leurs dérivés (bois par exemple). Ces dispositifs ont pour but d'observer sans a priori la capacité de colonisation et l'effet potentiel des bioagresseurs exotiques sur des hôtes autochtones, ou bien de détecter les insectes pouvant être introduits avec leur plantes-hôtes lors de leur exportation.

(ii) L'installation de réseaux de pièges multi-composés dans les ports d'entrées éventuels (ports, aéroports, zones de transit et de stockage, etc.) et les forêts avoisinantes. Cette approche est expérimentée sur les xylophages exotiques des ligneux. Les pièges appâtés avec des attractifs à vocation générique ciblent un large spectre d'espèces de ce groupe majeur, connues ou non. Le déploiement d'expérimentations à l'échelle mondiale a montré une attractivité bien conservée au sein des genres, tribus, voire sous-familles, ce qui signifie que la phéromone d'un insecte européen pourrait être attractive pour un insecte chinois ou américain du même genre, et que cette approche

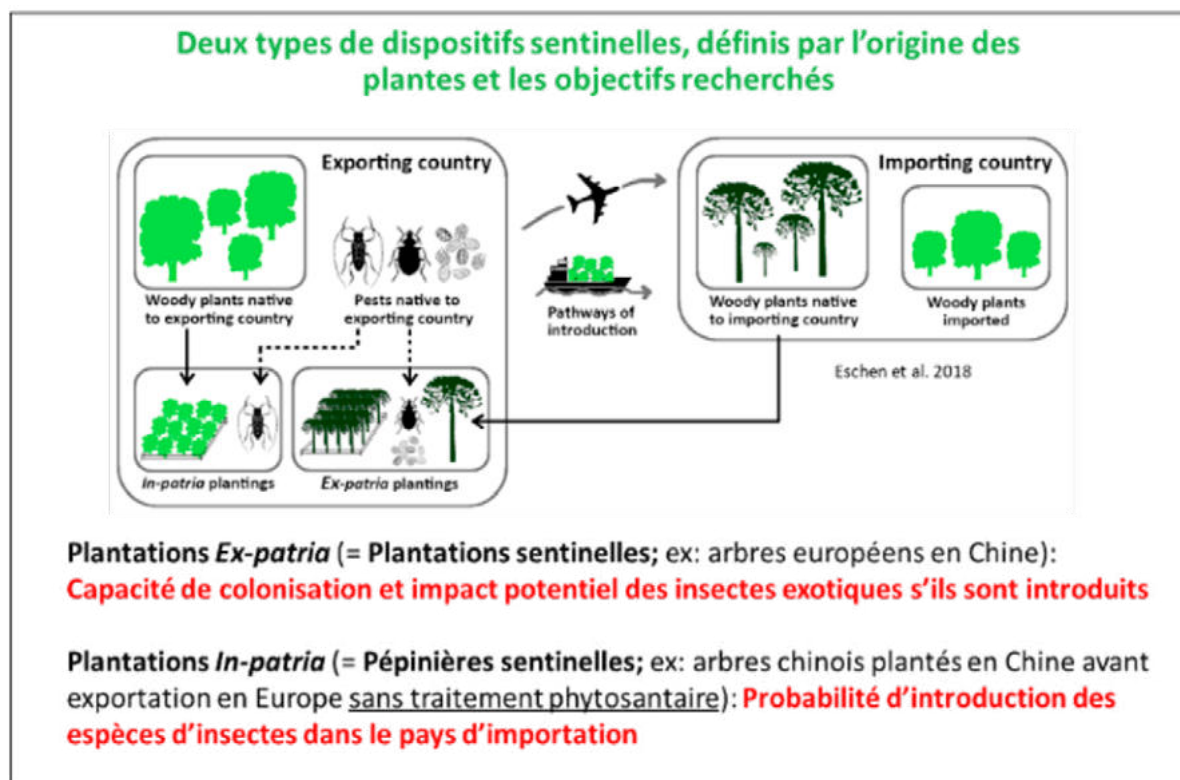


Figure 1 : Concept des plantations sentinelles, au cœur des approches sur la détection a priori et précoce (d'après Eschen et al., 2018)

représente un outil pertinent pour la détection précoce des espèces envahissantes à l'arrivée. À terme, ces protocoles de surveillance ont voca-

tion à être déployés de manière opérationnelle par les gestionnaires en lien avec la DGAL du Ministère en charge de l'agriculture.

② Un volet « réponse des organismes au changement climatique »

Le changement climatique se caractérise à la fois par une augmentation de la moyenne des températures globales mais aussi par des événements climatiques de plus en plus extrêmes, entraînant des bouleversements profonds notamment chez les plantes et les animaux ectothermes, par exemple sur leur cycle phénologique ou leur distribution. Le lien de cause à effets est toutefois rarement démontré dans un contexte de changements globaux qui dépassent largement le changement climatique.

• La processionnaire du pin : un modèle biologique de choix

Nous étudions principalement la processionnaire du pin, insecte d'origine méditerranéenne, pour répondre à ces questions avec une approche pluridisciplinaire. Cet insecte est une espèce présentant plusieurs avantages : (i) des données historiques sont disponibles car ses larves défoliatrices et urticantes impactent non seulement les arbres, mais aussi la santé humaine et animale, et font l'objet de surveillance et de recherches depuis des décennies ; et (ii) les larves sont grégaires et tissent des nids en forme de grosses boules blanches facilement

déTECTABLES dans les arbres, rendant l'espèce facilement cartographiable à large échelle. Les gestionnaires, collectivités territoriales, agences régionales de santé, et organismes de défense contre les espèces nuisibles s'intéressent de plus en plus à la processionnaire, qui est aujourd'hui autant urbaine que forestière. De plus, l'inscription de la processionnaire du pin au code de la santé publique depuis 2022 se traduit par de plus en plus d'arrêtés préfectoraux de lutte obligatoire. Pour répondre aux demandes croissantes d'études sur les insectes urticants, l'unité s'est dotée en 2025 d'un laboratoire dénommé URTILAB, unique en Europe, lui permettant

d'augmenter ses capacités expérimentales en conditions de sécurité pour ses agents.

• **Une expansion expliquée par le réchauffement climatique et modulée par le paysage**

Nous avons suivi l'évolution spatiale de son aire de répartition à l'échelle nationale tous les 5 ans selon une méthode standardisée (Figure 2). Le front de colonisation a même été enregistré en 2011 à l'échelle du continent, de l'Atlantique à la Mer Noire grâce au réseau euro-méditerranéen PCLIM coordonné par l'unité.

À l'aide d'approches mêlant expériences de terrain et de laboratoire en France, nous avons pu montrer avec nos partenaires européens l'existence d'une relation directe entre

l'augmentation des températures minimales d'octobre à mars et l'expansion de son aire de répartition en région Centre Val de Loire et dans les Alpes, via la physiologie de l'insecte et les températures requises pour son alimentation et sa survie. Le recours aux outils et aux concepts de la génétique des populations a également permis de valider le modèle de dispersion des adultes ailés utilisé, en plus des paramètres de survie, pour la modélisation mathématique de l'expansion. L'évolution de l'aire de distribution de cette espèce est pour cette raison devenue un des premiers indicateurs de l'Observatoire National des Effets du Réchauffement Climatique (ONERC) et a été citée dans le rapport du GIEC de 2007 sur l'évaluation des changements

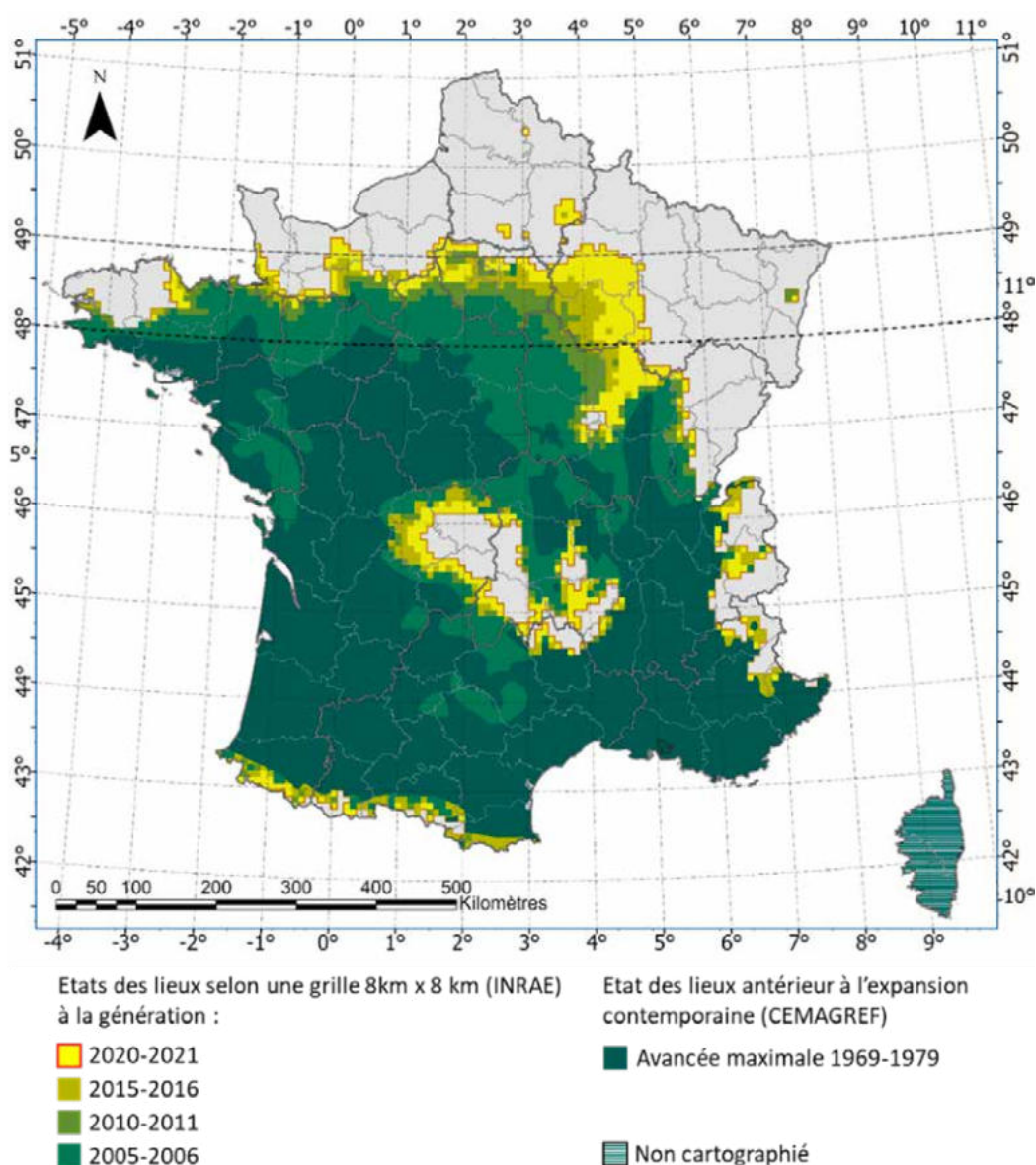


Figure 2 : Évolution de l'aire de distribution de la processionnaire du pin en France de 1979 à 2021 (d'après Robinet et al. 2025).

et des réponses dans les systèmes naturels et gérés. Nous avons également pu démêler les rôles respectifs de l'évolution du climat et des paysages. Alors que le climat était le facteur limitant l'expansion jusqu'au début des années 1990, la ressource en plante-hôte, variant dans l'espace, s'est avérée être capable de moduler la vitesse d'expansion selon les territoires et de fournir des pistes de gestion paysagère.

Un ouvrage de synthèse coordonné par l'URZF et associant 101 auteurs de 22 pays a été publié en 2015.

- **Une phénologie qui commence à être perturbée par le dérèglement climatique**

L'augmentation moyenne des températures s'accompagne aussi de vagues de chaleur estivales ou automnales. La processionnaire du pin répond à ce type de changement, pas seulement par une modification de sa répartition spatiale, mais aussi par une évolution temporelle de son cycle biologique (phénologie) au cours de l'année. Connue pour varier géographiquement en fonction des contraintes climatiques, la phénologie semble évoluer localement et apparaît de plus en plus variable entre années. Ce phénomène se traduit par une imprévisibilité et un allongement des périodes à risques sanitaires, et

une difficulté croissante à mettre en œuvre les méthodes de lutte qui ciblent un stade de développement précis. Le modèle phénologique que nous avons développé, calibré par des expérimentations en laboratoire et validé par des observations terrain, montre que nous ne sommes encore qu'au tout début des changements de phénologie attendus. Pour toutes ces raisons, nous avons créé Urtiquand, un réseau de suivi participatif de la phénologie de la processionnaire du pin qui permettra de mesurer ces changements à large échelle.

- **La réponse d'une espèce est un compromis entre plusieurs contraintes**

La plupart des études se concentre sur l'effet de contraintes climatiques à un stade donné sans considérer les effets en cascade sur les autres stades et ni les effets non-additifs. Or, si un décalage phénologique peut atténuer une contrainte à un stade donné, il engendre des compromis à l'échelle du cycle complet, limitant le champ des réponses possibles. La distribution spatiale est probablement elle-même contrainte par la réponse phénologique. Cette problématique complexe, déjà amorcée, constitue un axe de recherche que nous poursuivrons.

③ *Des concepts et approches à l'interface des deux axes thématiques*

Les phénomènes d'invasion biologique et d'expansion de l'aire d'espèces natives partagent des mécanismes communs, mais se distinguent aussi par certaines spécificités, qui rendent leur étude conjointe complémentaire et pertinente pour nos thématiques. L'étape d'expansion géographique dépend du franchissement non seulement de la barrière à la dispersion, mais aussi de la barrière environnementale (Figure 3) qui traduit la dissimilarité croissante des conditions à mesure qu'une espèce s'éloigne de sa zone source. Les étapes de transport et d'introduction, spécifiques au processus d'invasion, ne sélectionnent qu'un faible pool de propagules dans l'aire d'origine, réduisant les flux et la diversité génétique ainsi que la diversité des ennemis naturels, à l'inverse des expansions d'espèces natives puisqu'une continuité spatiale est attendue entre les populations historiques et les populations pionnières.

- **Perméabilité entre compartiments et dispersion assistée**

Les insectes en expansion, qu'ils soient exotiques ou natifs, peuvent répondre de manière analogue à des processus ou contraintes écologiques semblables, dont la capacité ou non à établir des populations dans des compartiments contrastés mais perméables, ou à les traverser

de manière transitoire. Il est donc crucial de comprendre ces processus qui jouent un rôle majeur dans leur aptitude à se propager et dans leurs impacts écologiques ou sanitaires. En effet, la colonisation de nouveaux environnements forestiers par ces espèces passe souvent par l'établissement de populations ou a minima la survie temporaire dans les compartiments qui

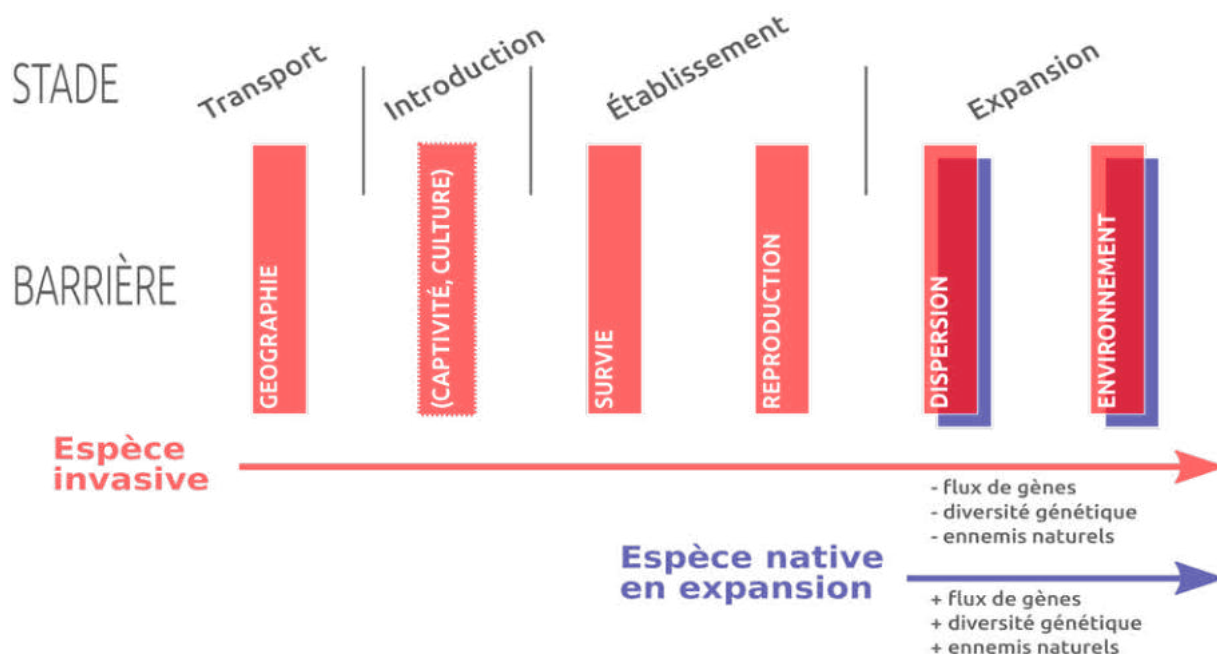


Figure 3 : Étapes clés et barrières dans les processus d'invasion biologique d'une espèce exotique (rouge) et d'expansion de l'aire d'une espèce native (violet), adapté du cadre unifié des invasions biologiques (d'après Renault et al. 2018).

jouxtent les forêts et fragmentent le paysage à plus large échelle. Ainsi, la processionnaire du pin est très présente en zones urbanisées, où de forts niveaux d'attaque peuvent être observés sur arbres ornementaux, et où la densité et la proximité des populations humaines aboutit à des risques sanitaires plus importants encore qu'en forêt. Les espèces exotiques, quant à elles, sont de fait introduites par les activités humaines, et transitent le plus souvent par des habitats fortement anthropisés tels que les zones d'échanges commerciaux (ports, aéroports, marchés, etc.) et les habitats alentours. Il convient ainsi d'appréhender dans nos approches les gradients de niveau d'anthropisation.

La dispersion des espèces exotiques comme des espèces natives peut également être assistée de manière directe (transport accidentel d'individus) ou indirecte (aménagement de voies de colonisation privilégiées ou refuges). Ainsi, nous intégrons à nos réflexions des facteurs tels que le commerce ornemental, dont on a démontré le rôle essentiel dans les invasions fulgurantes (e.g. pyrale du buis). La transplantation de pins est également considérée responsable de l'établissement de populations pionnières de processionnaire du pin, déconnectées de l'avancée générale du front de colonisation, et se rapprochant à ce titre de cas d'invasions biologiques. Plus généralement, la structure du

paysage à différentes échelles (choix ornementaux en zones résidentielles, parcs et aménagements en ville, linéaires boisés le long de grands axes routiers, ou encore présence ou absence de massifs forestiers) a également un impact significatif sur les patrons et vitesses d'expansion. Enfin, le succès d'une espèce à établir de nouvelles populations et étendre son aire de répartition dans de nouvelles zones dépend de l'adéquation entre les traits des individus (composante « invasivité ») et la susceptibilité de l'environnement receveur à la pénétration de nouveaux organismes (composante « invasiabilité »). L'URZF s'est longtemps focalisée sur la composante invasivité, mais nous intégrons désormais la caractérisation des communautés receveuses. Cette facette supplémentaire contribue à caractériser des compartiments plus ou moins contrastés, et ainsi mieux évaluer leur perméabilité à de nouveaux organismes.

• Instrumentation et nouveaux outils de détection

L'unité s'est rapidement positionnée sur l'emploi de nouvelles technologies pour pérenniser, standardiser, et massifier l'acquisition de données de terrain qui font une de ses forces depuis longtemps. Ainsi, pour augmenter à la fois la résolution temporelle et l'échelle spatiale de nos échantillonnages, nous avons participé à

l'évaluation en conditions réelles voire au développement d'instruments connectés avec différentes entreprises.

Nous gérons un parc de pièges phéromonaux capables de compter les individus capturés et télétransmettre les données, que nous utilisons principalement pour suivre les populations de processionnaire du pin et accéder dorénavant à des données suffisamment résolues pour étudier sa phénologie. Nous participons également au développement de pièges à interception, qui photographient les insectes capturés et transmettent les images vers des serveurs où des algorithmes d'identification taxonomique par intelligence artificielle sont exécutés. Cette surveillance automatisée peut être employée à la fois pour la détection précoce d'espèces exotiques ou le suivi de communautés natives. Dans la littérature, le microclimat

est décrit comme essentiel pour comprendre les réponses des insectes, mais sous-étudié en raison de la difficulté à répliquer les mesures à une échelle suffisamment fine. Dans ce cadre, l'unité est impliquée dans le prototypage de solutions modulaires, à bas coût, et open source quand c'est possible, pour collecter et télétransmettre des données multicapteurs.

Enfin, nous utilisons des outils moléculaires de type barcoding qui permettent l'identification d'espèces ou de groupes d'espèces à partir de bases internationales de référence. Ces méthodes s'appliquent aussi bien aux espèces exotiques ou émergentes capturées dans nos réseaux de pièges qu'aux espèces qui composent les communautés natives et peuvent participer à la résistance à de nouveaux organismes envahissants, natifs ou exotiques.

D'un point de vue plus général, l'URZF poursuivra l'étude des insectes forestiers par des approches pluridisciplinaires à plusieurs échelles spatiotemporelles dans le contexte de la perméabilité des compartiments

Bibliographie

R. Eschen, R. O'Hanlon, A. Santini, A. Vannini, A. Roques, N. Kirichenko & M. Kenis. Safeguarding global plant health: the rise of sentinels. *Journal of Pest Science*, **2018**, 92, 29–36.
<https://doi.org/10.1007/s10340-018-1041-6>

C. Robinet, F.-X. Saintonge, X. Tassus, S. Brault. Invasion et expansion d'insectes bioagresseurs forestiers. Quæ (1^{ère} édition, **2025**).
<http://doi.org/10.35690/978-2-7592-4048-7>

Processionary Moths and Climate Change : An Update. eBook edited by A. Roques
<https://doi.org/10.1007/978-94-017-9340-7>

D. Renault, M. Laparie, S.J. McCauley and D. Bonte. Environmental Adaptations, Ecological Filtering, and Dispersal Central to Insect Invasions. *Annual Review of Entomology*, 2018, **63**: 345-368.
<https://doi.org/10.1146/annurev-ento-020117-043315>



Contacts :

Marie-Anne Auger-Rozenberg (Directrice)
et **Christelle Robinet** (Directrice adjointe)
URZF, Centre INRAE Val de Loire, site d'Ardon (45)
orl-zool-codir@inrae.fr
<https://urzf.val-de-loire.hub.inrae.fr/>

Amélioration perpétuelle des anticorps armés comme thérapie ciblée innovante pour des applications en oncologie et au-delà



Les **anticorps armés (ADCs ou antibody-drug conjugates)** associent un agent cytotoxique très puissant (cytotoxique) à un anticorps monoclonal (mAb) dirigé contre un antigène sélectif d'une tumeur, *via* un lien chimique (*linker*) judicieusement choisi (**Fig. 1A**).^{1,2,3} Une caractéristique importante des ADCs est le nombre moyen de cytotoxiques conjugués à l'anticorps (**DAR** ou *drug-to-antibody ratio*). Selon sa construction, un ADC va libérer préférentiellement dans la tumeur (i) soit son **cytotoxique intact** (après libération intratumorale, si utilisation d'un **linker clivable**, **Fig. 1B**), soit (ii) un **métabolite de son cytotoxique** (après internalisation dans une cellule cancéreuse puis digestion lysosomale du mAb, si utilisation d'un **linker non clivable**, **Fig. 1C**). Cette approche vise à réduire la toxicité systémique du cytotoxique conjugué tout en améliorant son efficacité antitumorale. Actuellement, 13 ADCs sont approuvés aux USA par la *Food and Drug Administration* (FDA), plus de 1 850 sont en études précliniques et 292 en essais cliniques. Trois générations d'ADCs se sont succédées en oncologie clinique pour cette **thérapie ciblée** en amélioration perpétuelle.^{4,5}

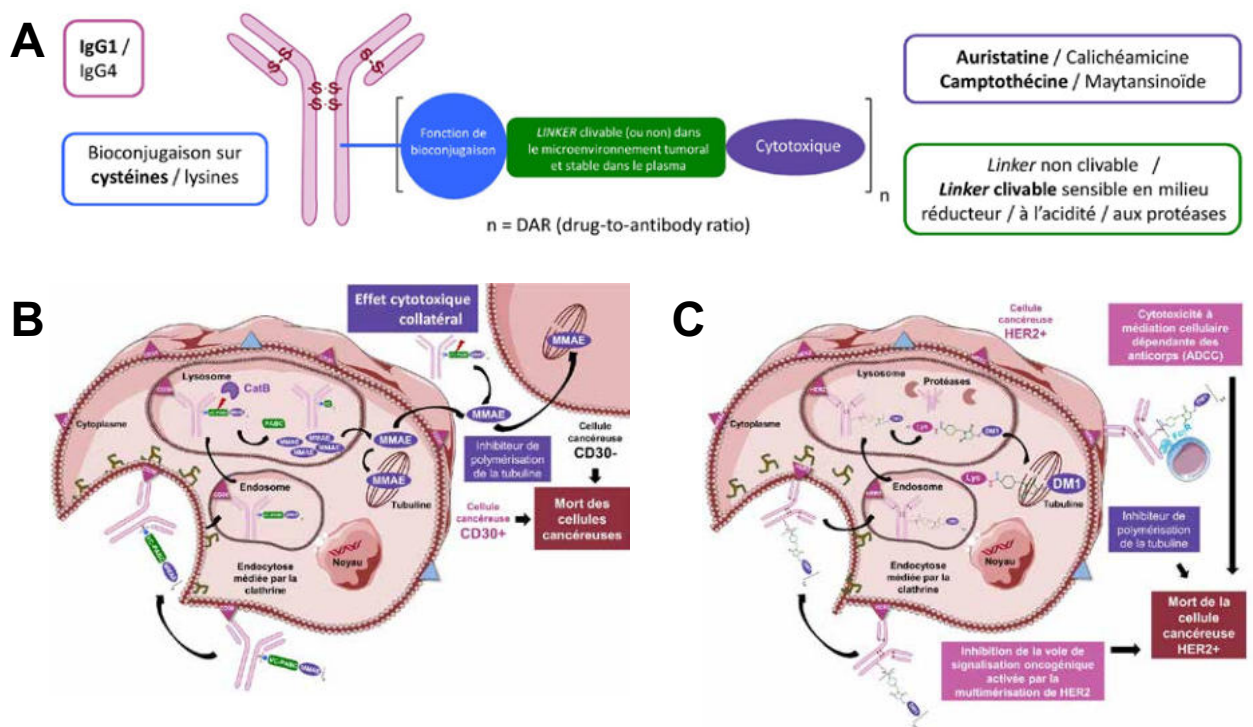


Figure 1 : Les anticorps armés (A) Représentation schématique d'un anticorps armé ou antibody-drug conjugate (ADC) associé à son mécanisme d'action dans le cas de l'utilisation (B) d'un linker clivable (exemple de l'Adcetris®) ou (C) d'un linker non clivable (exemple du Kadcyla®).

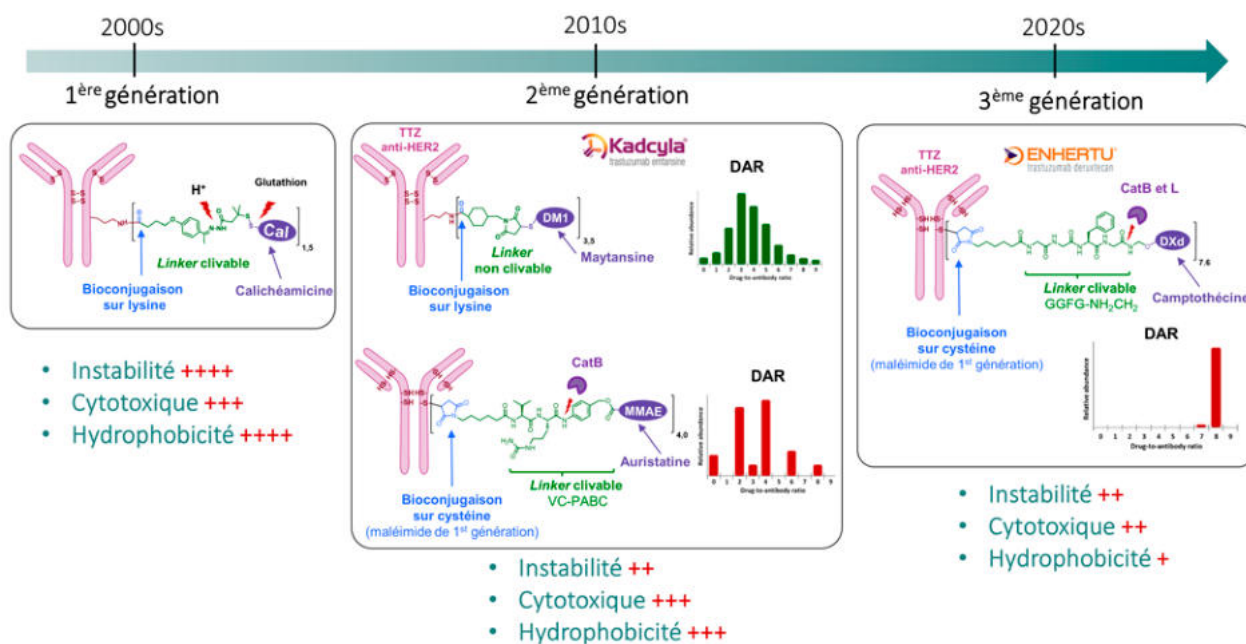


Figure 2 : Représentations schématiques des trois générations d'anticorps armés, associées à quelques caractéristiques absolues (distribution des immunoconjugués en fonction de leur DAR, linker clivable ou non, nature du cytotoxique) et relatives (instabilité, puissance du cytotoxique et hydrophobicité du linker-cytotoxique).

1 Les anticorps armés : historique et état de l'art

Le développement de cette classe thérapeutique se poursuit avec l'exploration de stratégies innovantes, notamment via des (i) méthodes de bioconjugaison régiospécifiques,⁶ (ii) formats de mAb,^{7,8} (iii) systèmes de libération du cytotoxique dans la tumeur,⁹ (iv) mécanismes d'action du cytotoxique,¹⁰ (v) technologies de contrôle d'hydrophobicité du linker-cytotoxique¹¹ et (vi) thérapies combinées avec, par exemple, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ou la radiothérapie.¹² Trois générations d'ADCs se sont succédées. La 1^{ère} est apparue en 2000 avec des IgG4 mutées conjuguées à une calichéamicine (Cal) menant à des ADCs d'abord de DAR 1,5 (Pfizer, ex : Mylotarg®). La 2^{ème} génération d'ADC est apparue dans les années 2010, avec des IgG1 conjuguées (i) soit à des maytansines (ex : Kadcyla®), (ii) soit à des auristatines sur des résidus cystéine (Seagen, ex : Adcetris®), menant à des ADCs de DAR moyen 3,5-4 (Fig. 2). Ces deux générations d'ADCs résultent d'une conjugaison stochastique sur des mAbs et ont relancé un vif intérêt pour le développement d'ADCs notamment ceux ciblant les tumeurs solides, car ces derniers ont une activité insuffisante à la dose maximale tolérée après administration répétée, ce qui conduit nombre d'entre eux à être aban-

donnés après avoir échoué en phase 2 clinique. Cela suggère qu'il existe encore des paramètres à optimiser pour un meilleur succès translationnel. L'un de ces paramètres est le contrôle d'hydrophobicité du linker-cytotoxique, car il limite le nombre de cytotoxiques pouvant être conjugués à un mAb sans dégrader de manière importante les propriétés pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) des ADCs correspondants, en particulier pour des DAR élevés. De plus, ce contrôle d'hydrophobicité permet d'éviter aux ADCs d'être caractérisés par un profil de distribution médiocre, une activité antitumorale limitée, une clairance rapide et des toxicités notamment dans les organes d'élimination, entraînant des effets secondaires chez les patients.

2 Contributions de notre équipe à la conception d'ADCs de 2^{ème} et 3^{ème} générations

Afin d'améliorer la construction des ADCs de 2^{ème} génération, **notre équipe a d'abord développé une technologie de bioconjugaison régiospécifique** : après réduction ménagée des 4 ponts disulfures interchaînes d'une IgG, un linker hétérobifonctionnel, portant un maléimide de deuxième génération, nous a permis de re-ponter les ponts disulfures interchaînes tout en introduisant 4 cytotoxiques et obtenir des ADCs de DAR 4.¹³ Cette stratégie a produit 5 nouveaux ADCs ciblant HER2 : 4 avec un linker

clivable sensible à la cathepsine B (catB) portant la monométhylauristatine E (MMAE) (avec ou sans espaceur linéaire de type polyéthylène glycol (PEG₁₂), et un avec un *linker* non clivable portant la MMAE, tous deux conjugués à l'anticorps trastuzumab (TTZ) anti-HER2 (récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2) (Fig. 3A). Bien que la PEGylation linéaire augmente l'hydrophilie du *linker* avant la bioconjugaison, pour les ADCs résultants elle ne se traduit ni par une hydrophobie plus faible ni par une toxicité plus prononcée contre les cellules cancéreuses ciblées.^{14,15} Ceci nous guidera plus tard vers l'utilisation d'une PEGylation ramifiée. Néanmoins, la cytotoxicité de ces 5 ADCs est de 30 pM environ sur cellules HER2+. Perméable aux membranes cellulaires, la MMAE permet à un ADC d'exercer un effet cytotoxique collatéral : une fois libérée dans la cellule visée par l'ADC, la MMAE peut diffuser à travers les membranes cellulaires et pénétrer dans d'autres cellules tumorales afin de les détruire, ce qui potentialise l'effet thérapeutique de l'ADC. Ensuite, en utilisant notre technique de bioconjugaison régiospécifique, nous avons développé et synthétisé un *linker* clivable possédant une séquence Asn-Pro-Val (NPV) sensible à l'élastase du neutrophile humain (HNE) (Fig. 3A), su-

reexprimée dans le microenvironnement de plusieurs tumeurs (ex : cancers du sein). Ce *linker* a permis la conjugaison régiospécifique du TTZ avec la MMAE (Fig. 3A). L'ADC résultant a montré *in vitro* une forte activité subnanomolaire contre les cellules tumorales HER2+ après internalisation (Fig. 3B), suggérant un mécanisme intracellulaire de clivage du *linker*. Bien qu'aucune internalisation ni activité cytotoxique de cet ADC n'ait été observée sur les cellules exprimant peu HER2 (HER2_{low}), l'apport de HNE exogène *in vitro* (afin de mimer le microenvironnement tumoral) a permis de restaurer une cytotoxicité nanomolaire sur ces cellules, suggérant un mécanisme extracellulaire de libération du cytotoxique dans ces conditions (Fig. 3C).⁹ Cette preuve de concept *in vitro* semble démontrer que notre linker pourrait mener à des ADCs ayant un double mécanisme de libération du cytotoxique (intra- et extracellulaire) leur permettant *in vivo* d'optimiser l'effet cytotoxique collatéral, un atout pour lutter contre les tumeurs hétérogènes en termes d'expression membranaire de l'antigène ciblé.

La libération efficace et sélective des cytotoxiques dans la tumeur est conditionnée par (i) la stabilité en circulation plasmatique du *linker*-cytotoxique conjugué aux mAbs, (ii) la diffusion

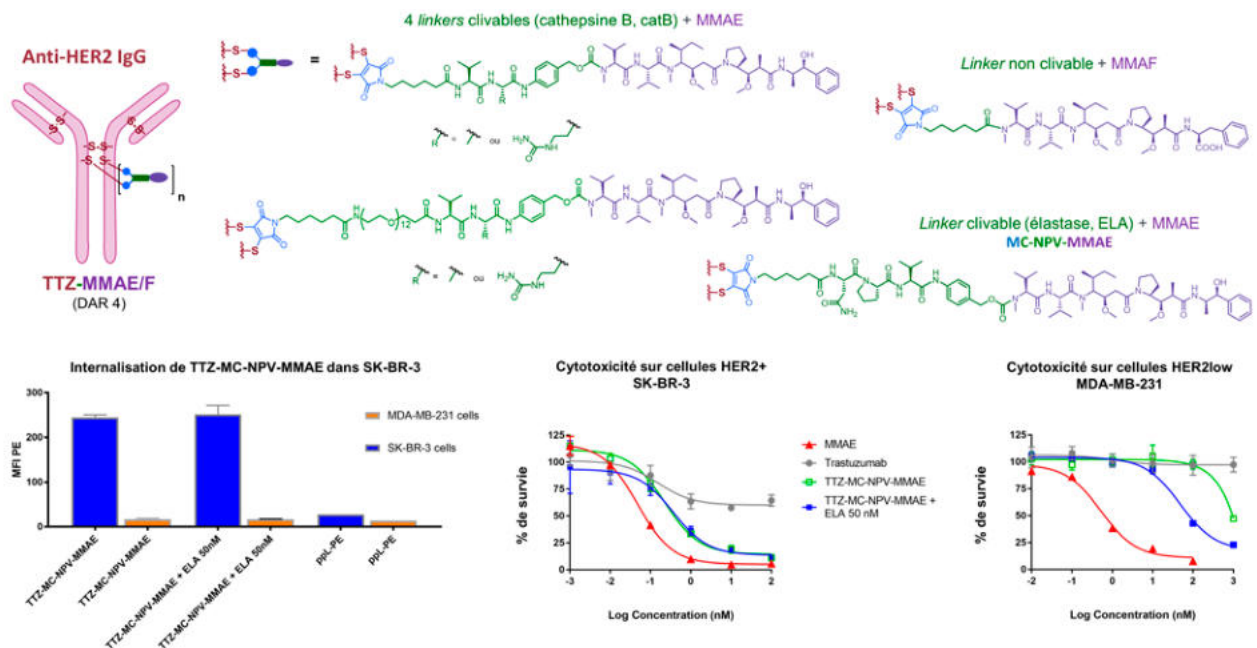


Figure 3 : ADC de DAR4 (A) Représentations schématiques d'ADCs de DAR 4, obtenus après réduction ménagée des ponts disulfures interchaînes du trastuzumab anti-HER2 (TTZ), suivie de la conjugaison régiospécifique de nos différents linker-auristatines possédant un maléimide de deuxième génération afin de re-ponter les ponts disulfures interchaînes tout en introduisant le cytotoxique d'intérêt. **(B)** Internalisation et **(C)** cytotoxicités de l'ADC possédant un système de libération NPV-PABC sensible à l'élastase du neutrophile humain (HNE).

du cytotoxique dans la tumeur et (iii) les propriétés PK-PD de l'ADC correspondant. De plus, les méthodes de bioconjugaison régiospécifiques, qui contrôlent le nombre et la localisation des cytotoxiques greffés aux mAbs, sont associées à une meilleure fenêtre thérapeutique des ADCs correspondants.¹⁶ Ces stratégies d'optimisation ont conduit à la 3^{ème} génération d'ADCs, conjugués de camptothécine sur IgG1, au DAR élevé de 8 (DAR 4 pour Datroway®). Parmi eux, la FDA a approuvé en 2019 le trastuzumab déruxétécane de DAR 8 (Enhertu® ou T-DXd, Daiichi Sankyo, **Fig. 2**), actuellement la seule thérapie ciblée en clinique capable de traiter tous les cancers HER2+, y compris ceux présentant une expression de HER2 très faible. Cependant, le gold standard Enhertu® reste associé à des effets secondaires graves chez les patients, en partie liés à une libération prématurée du cytotoxique en circulation plasmatique, conséquence soit de la protéolyse prématurée du *linker*, soit de la déconjugaison du maléimide.

3 Notre stratégie pour diminuer la toxicité des ADCs de 3^{ème} génération chez les patients

Afin de proposer une **alternative moins toxique aux ADCs de 3^{ème} génération** approu-

vés sur le marché, nous avons décidé de concevoir des ADCs mieux développés (i) efficaces contre les tumeurs avec une expression antigénique hétérogène, (ii) aux propriétés PK-PD optimisées et (iii) à la toxicité réduite en dehors de la tumeur. Par conséquent, différentes stratégies ont été orientées vers une conjugaison homogène, un nouveau cytotoxique et des *linkers* optimisés. Dans ce but, nous avons développé notre système de contrôle d'hydrophobicité associée au *linker*-cytotoxique via un *linker* pégylé ramifié propriétaire. Cette technologie a été utilisée pour la première fois pour générer le premier *linker*-cytotoxique prototype mal-cap-lys(PEG₁₂)-cap-Val-Cit-PABC-MMAE, en utilisant (i) notre contrôle d'hydrophobicité (lys(PEG₁₂)-cap) également capable de protéger le système de libération en circulation plasmatique (afin d'éviter une libération prématurée du cytotoxique), (ii) un maléimide pour la bioconjugaison sur cystéine (mal-cap), (iii) la MMAE comme cytotoxique avec (iv) son système de libération Val-Cit-PABC sensible à la catB. Ce premier prototype de *linker*-MMAE a été conjugué au TTZ pour générer un ADC de DAR de 8 (IgG(8)-mal-MMAE, **Fig. 4A**). Après radiomarquage à l'iode-125 (¹²⁵I), une étude de

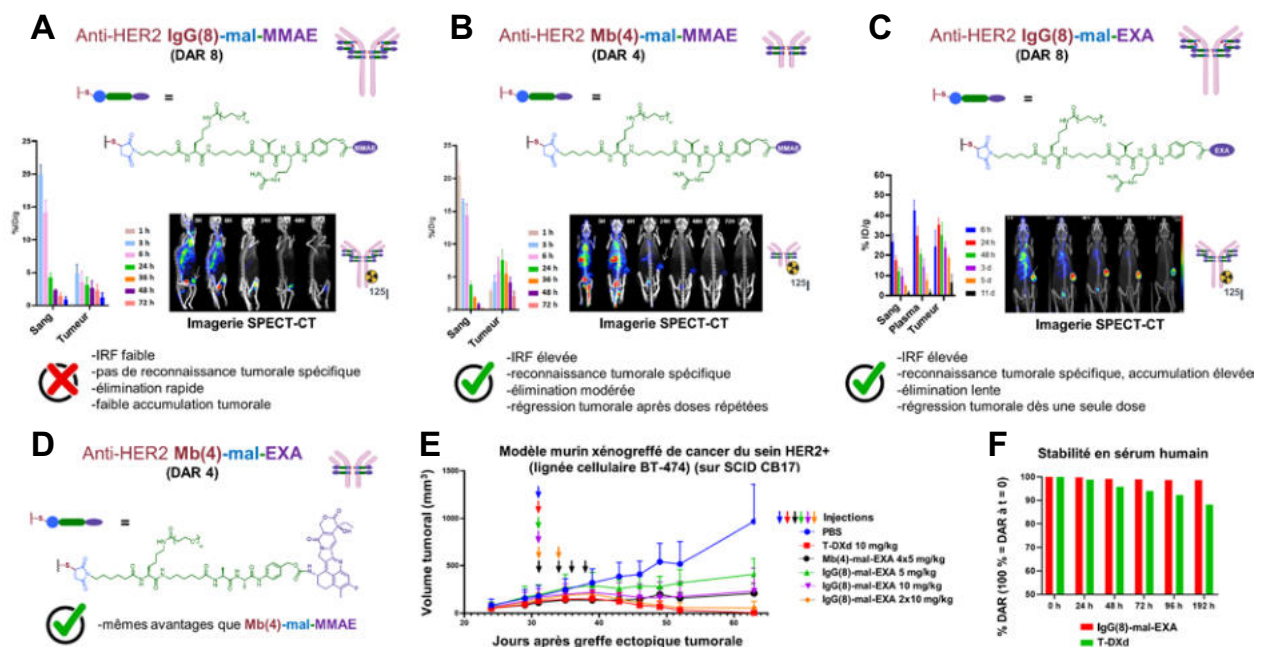


Figure 4 : Représentations schématiques des immunoconjugués (A) IgG(8)-mal-MMAE, (B) Mb(4)-mal-MMAE, (C) IgG(8)-mal-EXA et (D) Mb(4)-mal-MMAE, et de leurs linker-cytotoxiques respectifs, associées aux données de biodistribution incluant l'imagerie SPECT-CT et la biodistribution tumorale ex vivo (%ID/g, chez des souris Balb/c femelles portant des greffes ectopiques BT-474 des radioimmunoconjugués correspondants (sauf D) après marquage (¹²⁵I). (E) Évolution du volume tumoral de souris porteuses de tumeurs mammaires HER2-positives, après injection intraveineuse de PBS (témoin) ou cinq traitements différents. (F) Stabilité en sérum humain de notre ADC IgG(8)-mal-EXA et du gold standard T-DXd

biodistribution avec imagerie SPECT-CT a été réalisée par l'équipe du Dr Aurélie Maisonia-Besset (IMOST, UMR 1240, INSERM, UCA). Cet ADC a montré (i) une fraction immunoréactive (IRF) faible sur les cellules HER2+ BT-474 (indiquant une reconnaissance antigénique réduite), (ii) une captation tumorale non spécifique et (iii) une clairance systémique rapide. En raison de la faible accumulation tumorale qui en a résulté, l'évaluation *in vivo* de l'IgG(8)-mal-MMAE n'a pas été poursuivie. En revanche, la conjugaison du *linker*-MMAE sur un minibody anti-HER2 a produit un conjugué minibody-MMAE de DAR 4 (Mb(4)-mal-MMAE, **Fig. 4B**), qui a été caractérisé, après radiomarquage (^{125}I), par (i) une IRF élevée, (ii) une reconnaissance tumorale spécifique et (iii) une clairance modérée (conforme au profil PK attendu d'un format de mAb sans Fc). *In vivo*, un schéma d'administration à 5 doses de ce Mb(4)-mal-MMAE (pour compenser l'absence de recyclage lié au FcRn) a permis d'observer une régression tumorale prononcée.¹¹ À partir des données PK générées, en combinaison avec une exploration de la littérature, nous avons ensuite décidé d'utiliser (i) l'exatécan

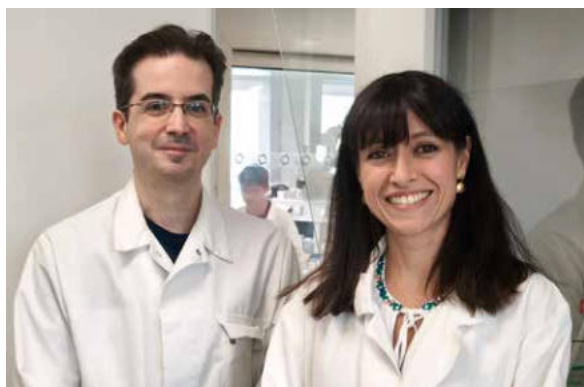
(EXA, dérivé de camptothécine) comme cytotoxique moins hydrophobe et inhibiteur de la topoisomérase 1 pour comparaison avec la référence DXd, et (ii) Ala-Ala-PABC comme système de libération sensible à la catB (plus stable en sérum que Val-Cit ou Val-Ala et avec une meilleure cinétique de clivage protéolytique). Cela nous a permis de générer le second prototype de *linker*-cytotoxique mal-cap-lys(PEG₁₂)-cap-Ala-Ala-PABC-EXA et de produire les immunoconjugués IgG(8)-mal-EXA (ADC de DAR 8, **Fig. 4C**) et Mb(4)-mal-EXA (Mb conjugué de DAR 4, **Fig. 4D**). Après radiomarquage (^{125}I), une étude de biodistribution réalisée par IMOST a montré que l'ADC IgG(8)-mal-EXA présentait les propriétés favorables suivantes : (i) une IRF élevée, (ii) une reconnaissance tumorale forte et spécifique et (iii) une clairance systémique lente. Cependant, l'efficacité thérapeutique *in vivo* de l'IgG(8)-mal-EXA s'est avérée légèrement inférieure à celle du gold standard Enhertu® (**Fig. 4E**), certainement à cause de l'utilisation du maléimide.¹⁷ En revanche, IgG(8)-mal-EXA est plus stable dans le sérum humain (**Fig. 4F**), ce qui serait favorable à une toxicité moindre.

Ainsi, **afin d'améliorer davantage le développement de nos ADCs, nous avons conçu et synthétisé une nouvelle technologie de bioconjugaison exclusive**, équivalent plus stable que le maléimide. **Les évaluations *in vivo* de l'ADC produit grâce à nos technologies de bioconjugaison et contrôle d'hydrophobicité ont donné des résultats très prometteurs, équivalents à ceux du gold standard Enhertu® mais avec une toxicité moindre** chez la souris. Deux demandes de brevet,^{18,19} deux publications^{11,17} et un manuscrit (entre autres) sont associés à ces résultats. Ce dernier *linker*-cytotoxique est actuellement utilisé sur des mAbs propriétaires en partenariat avec deux équipes internationales. Parallèlement, de nouvelles explorations au-delà de l'oncologie sont en cours dans notre équipe, afin d'appliquer le concept d'ADC à l'infectiologie, dans la perspective de participer à l'émancipation des ADCs au-delà de l'oncologie.

Bibliographie

- [1] Joubert, N.; Beck, A.; Dumontet, C.; Denevault-Sabourin, C. Antibody – Drug Conjugates : The Last Decade. *Pharmaceuticals* 2020, No. April, 235. <https://doi.org/10.3390/ph13090245>.
- [2] Denevault-Sabourin, C.; Bryden, F.; Viaud-Massuard, M.-C.; Joubert, N. Antibody-Drug Conjugates: Empowering Antibodies for the Fight against Cancer; 2019; Vol. 4. <https://doi.org/10.1002/9783527814695.ch3>.
- [3] Joubert, N.; Denevault-Sabourin, C.; Bryden, F.; Viaud-Massuard, M.-C. Towards Antibody-Drug Conjugates and Prodrug Strategies with Extracellular Stimuli-Responsive Drug Delivery in the Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.049>.
- [4] Beck, A.; Dumontet, C.; Joubert, N. Les Immuno-Conjugués En Oncologie. *médecine/sciences* 2019, 35 (12), 1034–1042. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019227>.
- [5] Beck, A.; Dumontet, C.; Joubert, N. Les Immunoconjugués En Oncologie. *médecine/sciences* 2019, 35 (12), 1043–1053. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019228>.
- [6] Hervé-Aubert, K.; Allard-Vannier, E.; Joubert, N.; Lakhrif, Z.; Alric, C.; Martin, C.; Viaud-Massuard, M. C.; Dimier-Poisson, I.; Aubrey, N.; Chourpa, I. Impact of Site-Specific Conjugation of ScFv to Multifunctional Nanomedicines Using Second Generation Maleimide. *Bioconjug. Chem.* 2018, 29 (5), 1553–1559. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00091>.

- [7] Aubrey, N.; Allard-Vannier, E.; Martin, C.; Bryden, F.; Letast, S.; Colas, C.; Lakhri, Z.; Collinet, N.; Dimier-Poisson, I.; Chourpa, I.; Viaud-Massuard, M. C.; Joubert, N. Site-Specific Conjugation of Auristatins onto Engineered ScFv Using Second Generation Maleimide to Target HER2-Positive Breast Cancer in Vitro. *Bioconjug. Chem.* 2018, 29 (11), 3516–3521. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00668>.
- [8] Jolivet, L.; Amar, M.; Horiot, C.; Boursin, F.; Colas, C.; Denevault-sabourin, C.; Allard-vannier, E.; Joubert, N.; Aubrey, N. Intra-Domain Cysteines (IDC), a New Strategy for the Development of Original Antibody Fragment – Drug Conjugates (FDCs). *Pharmaceutics* 2022, No. August, 2024. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081524>.
- [9] Mohamed Amar, I. A.; Huvelle, S.; Douez, E.; Letast, S.; Henrion, S.; Viaud-Massuard, M. C.; Aubrey, N.; Allard-Vannier, E.; Joubert, N.; Denevault-Sabourin, C. Dual Intra- and Extracellular Release of Monomethyl Auristatin E from a Neutrophil Elastase-Sensitive Antibody-Drug Conjugate. *Eur. J. Med. Chem.* 2022, 229. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114063>.
- [10] Corvaglia, V.; Amar, M.; Garambois, V.; Gongora, C.; Rio, M. Del; Denevault-sabourin, C.; Joubert, N.; Huc, I.; Pourquier, P. Internalization of Foldamer-Based DNA Mimics through a Site-Specific Antibody Conjugate to Target HER2-Positive Cancer Cells. *Pharmaceutics* 2021, No. June, 624. <https://doi.org/10.3390/ph14070624>.
- [11] Douez, E.; Allard-Vannier, E.; Amar, I. A. M.; Jolivet, L.; Boursin, F.; Maisonia-Besset, A.; Witkowski, T.; Chezal, J. M.; Colas, C.; Letast, S.; Auvert, E.; Denevault-Sabourin, C.; Aubrey, N.; Joubert, N. Branched Pegylated Linker-Auristatin to Control Hydrophobicity for the Production of Homogeneous Minibody-Drug Conjugate against HER2-Positive Breast Cancer. *J. Control. Release* 2024, 366 (January), 567–584. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.01.012>.
- [12] Wei, Q.; Li, P.; Yang, T.; Zhu, J.; Sun, L.; Zhang, Z.; Wang, L.; Tian, X.; Chen, J.; Hu, C.; Xue, J.; Ma, L.; Shimura, T.; Fang, J.; Ying, J.; Guo, P.; Cheng, X. The Promise and Challenges of Combination Therapies with Antibody-Drug Conjugates in Solid Tumors. *J. Hematol. Oncol.* 2024, 17 (1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01509-2>.
- [13] Joubert, N.; Viaud-Massuard, M.-C.; Respaud, R. Novel Antibody-Drug Conjugates and the Use of Same in Therapy, WO_2015004400, 2015.
- [14] Bryden, F.; Martin, C.; Letast, S.; Lles, E.; Viéitez-Villemin, I.; Rousseau, A.; Colas, C.; Brachet-Botineau, M.; Allard-Vannier, E.; Larbouret, C.; Viaud-Massuard, M. C.; Joubert, N. Impact of Cathepsin B-Sensitive Triggers and Hydrophilic Linkers on in Vitro Efficacy of Novel Site-Specific Antibody-Drug Conjugates. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16 (11), 1882–1889. <https://doi.org/10.1039/c7ob02780j>.
- [15] Cherradi, S.; Garambois, V.; Marines, J.; Andrade, A. F.; Fauvre, A.; Morand, O.; Fargal, M.; Mancouri, F.; Ayrolles-Torro, A.; Vezzo-Vié, N.; Jarlier, M.; Lous-saint, G.; Huvelle, S.; Joubert, N.; Mazard, T.; Gongora, C.; Pourquier, P.; Boissière-Michot, F.; Rio, M. Del. Improving the Response to Oxaliplatin by Targeting Chemotherapy-Induced CLDN1 in Resistant Metastatic Colorectal Cancer Cells. *Cell Biosci.* 2023, 13 (1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01015-5>.
- [16] Junutula, J. R.; Raab, H.; Clark, S.; Bhakta, S.; Leipold, D. D.; Weir, S.; Chen, Y.; Simpson, M.; Tsai, S. P.; Dennis, M. S.; Lu, Y.; Meng, Y. G.; Ng, C.; Yang, J.; Lee, C. C.; Duenas, E.; Gorrell, J.; Katta, V.; Kim, A.; McDorman, K.; Flagella, K.; Venook, R.; Ross, S.; Spencer, S. D.; Lee Wong, W.; Lowman, H. B.; Vandlen, R.; Sliwkowski, M. X.; Scheller, R. H.; Polakis, P.; Mallet, W. Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves the Therapeutic Index. *Nat. Biotechnol.* 2008, 26 (8), 925–932. <https://doi.org/10.1038/nbt.1480>.
- [17] Auvert, E.; Douez, E.; Jolivet, L.; Witkowski, T.; Jallas, A.-C.; Boursin, Molnar, I.; Colas, C.; Valsesia-Wittmann, S.; Auriol, M.; Chezal, J.-M.; Aubrey, N.; Allard-Vannier, E.; Maisonia-Besset, A.; Joubert, N. ; Denevault-Sabourin, C. Development of Optimized Exatecan-Based Immunoconjugates with Potent Anti-tumor Efficacy in HER2-Positive Breast Cancer. *J. Med. Chem.* 2025, in press. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c01184>.
- [18] Joubert, N.; Denevault-Sabourin, C.; Letast, S.; Auvert, E. Bioconjugation systems and uses thereof, WO_2025003392, 2025.
- [19] Joubert, N.; Denevault-Sabourin, C.; Letast, S.; Auvert, E. Pegylated linkers and uses thereof, WO_2025003396, 2025.



**Contacts : Pr Caroline Denevault-Sabourin
& Pr Nicolas Joubert**

Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), U1100 INSERM Université de Tours

caroline.denevault@univ-tours.fr

nicolas.joubert@univ-tours.fr

<https://cepr.inserm.univ-tours.fr>

Liste des startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire (Octobre 2025)

• ABC TRANSFERT Tours (créée en 2019)

Dirigée par Thierry Girard - Président – Directeur commercial et Marketing
30 Rue André Theuriot, 37000 Tours, France
+33 7 89 89 11 55
« Conception et développement de transfert aseptique »
<https://abctransfer.fr>

• ACM Pharma (créée en 1990)

Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga
30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde
Tél : 02 38 90 41 01
« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »
www.acmpharma.com

• AdEchoTech (créée en 2008)

Dirigée par Eric Lefebvre
Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce
Tél : 0820 20 50 66
« Télé-échographie robotisée »
www.adechotech.fr

• Agro-Bio (créée en 1975)

Dirigée par Michel Canton - Groupe Stago
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin
Tél : 02 38 64 83 50
« Immunotechnologie et anticorps »
www.agro-bio.fr

• Bioeurope

Président : Gérard Josset
aline.lorente@solabia.fr
Route d'Oulins, 28 260 Anet
Tél : 02 37 62 82 00
« Recherche et développement d'ingrédients actifs pour la cosmétique par biotechnologie (fermentation, enzymologie), extraction végétale, chimie fine. Développement de peptones (substrat azoté), d'actifs cosmétiques (extraction végétale, chimie, génie enzymatique, fermentation) ».
<http://www.solabia.fr/>

• Artimmune (créée en 2009)

Dirigée par Fabrice Trovero
Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans
Tél : 02 38 69 48 63
« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets pré-cliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »
www.artimmune.com

• Axyntis Orgapharm

Dirigée par David Simmonet
Filiale d'un groupe situé en France
25 rue du moulin de la canne 45300 Pithiviers
Chimie fine en France 460 salariés
Tél 02 38 06 20 00
<https://www.axyntis.com/fr>

• Biocreation Cosmetic (créée en 2008)

Dirigée par Carole Geraci
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou
Tél : 02 37 53 32 01
« Mises au point de formulations cosmétiques »
www.biocreation-cosmetic.fr

• BRT (créée en 2007)

Gérant : Franck Bruno
13 rue des livraindières, 28 100 Dreux
fbruno@club-internet.fr
Tél : 02 37 63 55 15
« Entreprise dont l'objectif est de faire produire à grande échelle par la luzerne des protéines spécifiques, dites « de choc thermique » (qui aident le système immunitaire à se défendre et protègent les autres protéines soumises à un stress), les extraire, les purifier et les commercialiser en vue d'une utilisation dans la production de médicaments. »

• Cebiphar (créée en 2008)

Dirigée par Éric Petat - Groupe Teranga
1 rue de la Bodinière, 37230 Fondettes
Tél : 02 47 42 48 48
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »
www.cebiphar.com

• Chimex (créée en 1996)

Dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours
Tél. : 02 47 62 83 83
« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »
www.madeinchimex.com

• CHIESI SAS (créée en 1999)

Site industriel dirigé par Franck Vilijni Filiale PROMEDICA,
ZI des gailletoux, 13 rue Mickael Faraday,
41 260 La Chaussée-Saint Victor
f.vilijn@chiesi.com
blois@chiesifrance.com
Tél. : 02 54 74 33 05
« Fabrication et exploitation commerciale de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Laboratoire spécialisé dans les produits de traitement des maladies respiratoires : spécialisée dans le packaging des formes sèches, liquides et aérosols et produit plus de sept millions d'unités par an dont environ 70% pour l'international »
<https://www.chiesi.fr/>

• Cybeletech Orléans

Président : Christophe Shaw
AGREEN LAB'O - Campus Xavier Beulin
3 rue Charles Sadron, 45077 Orléans
« Data et Intelligence Artificielle au service d'une agriculture productive et durable » mais cherche aussi à s'implanter dans le domaine du conseil forestier.
<http://www.cybeletech.com/contact/>

- **3 C FRANCE**

Directeur général : Serge Kronenberg
Zone industrielle, BP9, 18380 La Chapelle d'Angillon
commercial@3cfrance.com
« Biens d'équipement pour industries pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires ».
Tél : 02 48 81 66 66
<http://www.3c-france.com>

- **Delpharm Tours**

Directeur industriel : Pierre Panty
Rue Paul Langevin, La Baraudière, 37 170 Cambray-Les-Tours
contact.tours@delpharm.com
« Laboratoire pharmaceutique de sous-traitance, façonnier spécialisé dans les formes sèches (comprimés, gélules et poudres, les buvables et les injectables), conditionnement et contrôle à façon de médicaments ».
Tél : 02 47 48 43 00
<http://www.delpharm.com>

- **Dianael**

Dirigée par Philippe Bernard
31 bld Foch La Ferté Saint Aubin
Tél 08 92 97 61 73

- **ERBC**

Pharmacologie et Toxicologie
<https://www.erbc-group.com>

- **Euraxi Pharma** (créée en 1986)

Dirigée par Olivier Unger
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours
Tél : 02 47 74 30 30
« CRO : recherche clinique »
www.euraxi.fr

- **Eydo Pharma** (créée en 2011)

Présidente : Elisabeth Rossines
Village Entreprise B, allée des grandes bruyères,
41200 Romorantin
aromatechnologies@wanadoo.fr
Tél : 02 54 76 39 61
« Fabrication d'huiles essentielles à base de produits naturels »
<https://www.eydo.eu/fr/>

- **Glycodiag** (créée en 2005)

Dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1^{er} étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tél : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com

- **GreenPharma** (créée en 2000)

Dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 25 99 80
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »
www.greenpharma.com

- **Igyxos Biotherapeutics** (créée en 2017 à partir de Repropharm)
Pierre-Henry Longeray, Chief Executive Officer
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction Humaine »
www.igyxos.com

- **Kaerus Bioscience France** (créée en 2017)

Président : Alex Vagner
alex.vagner@kaerusbio.com
77 boulevard Alexandre Martin, 45 000 Orléans
Tél : 06 03 53 50 50
« Activité de recherche pour la lutte contre le syndrome de l'X fragile, maladie rare causant un fort retard mental »

- **Key-Obs** (créée en 2000)

Dirigée par Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero
Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 64 60 68
« Études précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »
www.key-obs.com

- **Kinnov Therapeutics**

Dirigée et créée en 2015 par Philippe Bernard
3, allée du titane, 45100 Orléans
www.kinnov-therapeutics.com

- **Laboratoires NAO** (créée en 2010)

dirigé par Celie Troussard, présidente
16 rue Blaise Pascal, 45800 St Jean de Braye
Tél : 02 38 86 37 85
« Laboratoire cosmétique et capillaire »
www.laboratoires-nao.fr/

- **Laboratoires TEANE** (créée en 2008)

dirigé par Agnès Ducrocq
111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet
Tél : 02 38 25 33 75
« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »
www.teane.com

- **LoValTech** (créée en 2022)

Dirigée par Patrick Barillot
Mame, 49 Bd Preuilly, 37000 Tours
Lovaltech a été créée afin de mettre en place une plateforme technologique pour le développement de vaccins de nouvelle génération capables de protéger la population mondiale contre les maladies infectieuses, non ou mal couvertes par les vaccins actuels.
patrick.barillot@lovaltechnology.com
<https://lovaltechnology.com/>

- **MabSilico** (créée en 2017)

Dirigée par Vincent Puard
Le HQ, 1 Imp. du Palais, 37000 Tours
Société française de deeptech concevant et mettant en œuvre des solutions informatiques pour la découverte et le développement d'anticorps thérapeutiques et de biodrugs.
Vincent.puard@mabsilico.com
www.mabsilico.com

• **Martin Dow healthcare** (créée en 1995, antenne installée à Gien en 2015)
Directeur commercial : Philippe Alphonse
Fabrication de compléments alimentaires en sous-traitance à Gien (45)
<https://martindow.fr/pharmaceuticals/>

• **Melkin Pharmaceuticals**
Dirigée par Fabrice Trovero
13 av Buffon 45100 Orléans, SAS créée en 2015
Tél : 08 92 97 63 61
<http://www.melkin-pharma.com/>

• **Mc SAF** (créée en 2015)
Dirigée par Didier Massuau
Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours
Tél : 02 47 25 01 54
« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »
www.mcsaf.fr

• **Novaxia** (créée en 1996)
Dirigée par Brigitte Legrain
Siège : 6 rue des Champs Godin, 41220 St Laurent Nouan
Tél : 02 54 87 24 07
« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »
www.labo-novaxia.com

• **NucleoSyn** (créée en 2006)
Dirigée par Jean-Christophe Truffert - rachetée par Biosolve
Siège : 16 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans.
Tél : 02 38 25 33 70
« Analyse de gènes, ingrédients entrant dans la composition de médicaments et de Kits diagnostic »
shop.biosolve-chemicals.eu

• **Overseed** (créée en 2021)
Fondateur Hugues Péribère
hugues@overseed.fr
AgreenLab'O d'Orléans
« R&D et commercialisation de cannabis thérapeutique en France et en Europe »
<https://www.overseed.fr/>

• **OXYSTRESS technologies** (créée en 2019)
Présidée par Samil Meziane
Siège : Allée Georges Charpak, 18100 Vierzon.
smeziane@ie-antioxydants.com
« Fabrication d'équipements d'irradiation médicale, d'équipements électromédicaux et électrothérapeutiques »

• **PSASS** (créée en 2016)
Dirigée par Frédéric ROS
1^{ère} société de service innovant dans le domaine des pathologies des troubles du sommeil.
Tél : 06 49 23 38 66
<https://psass.fr/>

• **RepropharmVet** (créée en 2017) à partir de Repropharm
Dirigée par Marie-Christine Maurel
Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »
www.repropharmvet.com

• **Ragt 2N** (créée en 2000)
22B Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy,
28150 Louville-La-Chenard.
« Stations de recherche en semences »
www.ragt-semences.com

• **SkyMab Biotherapeutics** (créée en 2019)
Présidente : Andrée Nguyen
aiphi.nguyen@yahoo.fr
8 rue Honoré de Balzac, 37 000 Tours
Tél : 06 58 90 26 78
« Recherche, conception, développement, production, et commercialisation d'anticorps à des fins thérapeutiques ou diagnostics de pathologies sévères non desservies par le marché »

• **SpyDiag** (créée en 2020)
Siège : 15 place Michelet, 37000 Tours
« Recherche-développement en biotechnologie
Contact possible : Antoine Touzé (Université de Tours)

• **Synerlab Développement** (repris en 2012)
Dirigée par Pierre Blazet Patrick Thirion et Emmanuelle Brun
Siège : 1 rue Charles de Coulomb, 45100 Orléans
Tél : 02 38 25 02 25
« Développement pharmaceutique des formes orales solides, des premières étapes de formulation jusqu'à la fabrication à l'échelle pilote incluant la production de lots pour essais cliniques, allée du Titane Orléans »
www.synerlab.com/synerdev/accueil

• **Transderma systems** (créée en 2004)
Dirigée par Alain Boucaud
23 rue Jacques Monod 37200 Tours
Tél : 02 47 36 62 55 et 08 92 97 63 20
« Évaluation et validation de produits cosmétiques »
www.transderma.fr

• **UCIB**
Dirigée par Geoffroy Madelin - Groupe SOLABIA
Route d'Oulins, 28260 Anet
Tel : 02 37 62 82 00
« Chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »
www.solabia.fr

Liste établie par C.B., D.M. & B.C.

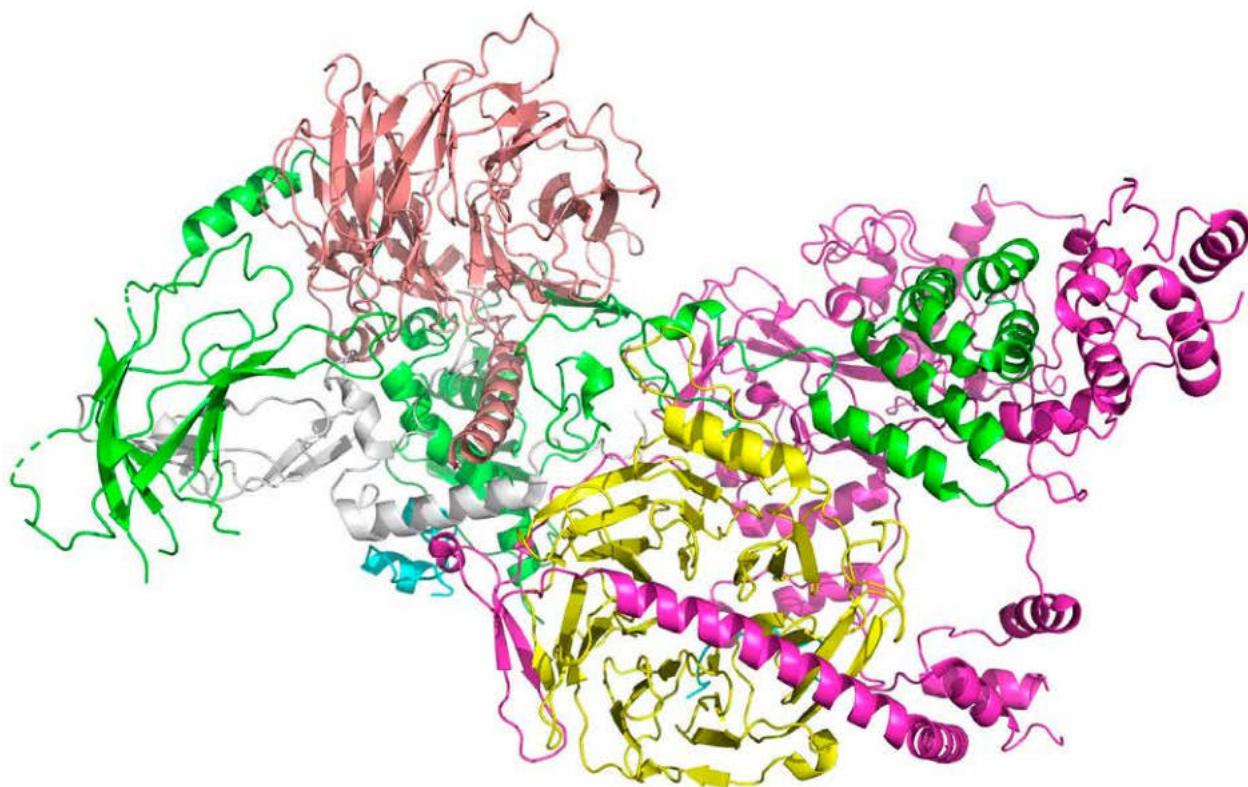
Révolutions en biologie structurale

En tant que biologiste structural formé à la cristallographie des protéines, j'ai été témoin de deux grandes révolutions au cours de ma carrière. La première, survenue vers 2014, est celle que l'on a appelée la « révolution de la résolution » en cryo-microscopie électronique en transmission (cryo-EM). Grâce aux progrès des détecteurs électroniques, des techniques de préparation des échantillons, de l'acquisition et du traitement des données, la cryo-EM a soudainement dépassé le stade de la simple « blobologie » pour permettre la détermination de structures à haute résolution de protéines et de complexes macromoléculaires – comparables à celles obtenues en cristallographie, mais particulièrement bien adaptées aux grands assemblages.

La deuxième révolution est plus récente et a été largement médiatisée : avec l'arrivée d'un logiciel d'apprentissage automatique, *AlphaFold2*, fin 2020, il est soudain devenu possible de prédire avec une bonne précision la structure de nombreuses protéines et de certains complexes. La version plus récente, *AlphaFold3*, a élargi ces capacités à l'ADN, l'ARN et certains ligands, bien que les performances diminuent dès que

des molécules non protéiques sont impliquées. Ces deux révolutions ont profondément transformé le domaine de la biologie structurale. Beaucoup d'entre nous ont dû se réadapter à leur métier, en passant par différentes phases : le déni (« ces nouvelles méthodes ne marchent pas vraiment... »), puis l'acceptation, l'adaptation, et aujourd'hui un mélange d'enthousiasme et de prudence (« elles fonctionnent souvent très bien, mais il faut apprendre à en tirer le meilleur – tout en gardant à l'esprit qu'elles ne marchent pas dans tous les cas, et que les méthodes classiques ont encore leur utilité »).

C'est fort de ces expériences que je me suis plongé dans la lecture de la récente tribune d'Eva Nogales, publiée dans *Nature Structural and Molecular Biology* sous le titre « Building up complexity in structural biology studies ». La biologiste structuraliste renommée de Berkeley dresse un état des lieux du domaine après ces deux révolutions. Elle laisse aussi entrevoir une troisième avancée majeure : alors que la cryo-EM traditionnelle s'appuie sur l'analyse de macromolécules et assemblages purifiées, en alignant des milliers de particules individuelles,



les progrès en cryo-tomographie électronique (cryo-ET) permettent désormais de visualiser certains objets *in situ*, directement dans une cellule congelée.

Mais – comme souvent en science – cette avancée ne rend pas les autres techniques obsolètes : chacune a son utilité. Eva Nogales propose ainsi de continuer à utiliser la cryo-EM en particules uniques, tout en visant à visualiser des complexes toujours plus grands, reflétant au mieux les assemblages biologiques réels. Ainsi, en plus de la production de protéines recombinantes – qui reste utile pour obtenir de grandes quantités de matériel purifié – le faible volume d'échantillon requis en cryo-EM moderne permet aussi de purifier des complexes endogènes directement à partir de cultures de cellules de

mammifères, en marquant génétiquement un composant du complexe et en réalisant une purification par *pulldown*. Des techniques de *cross-linking* comme GRAFIX peuvent être utilisées pour stabiliser des complexes transitoires.

Eva Nogales imagine l'avenir de la cryo-EM en particules uniques dans la visualisation de complexes macromoléculaires toujours plus vastes et complexes – un objectif rendu possible par les progrès continus dans la préparation et la purification des échantillons, le *crosslinking*, l'acquisition et l'analyse des données. Les outils de prédiction computationnelle comme *Alpha-Fold* peuvent venir compléter efficacement la cryo-EM, en fournissant des modèles de départ et en aidant à interpréter les densités électroniques, notamment lorsque la résolution est plus faible.

Pour en savoir plus : Nogales, E. (2024). Building up complexity in structural biology studies. *Nature Structural & Molecular Biology*, 31(6), 847-848.

Marcin Suskiewicz (CNRS, Orléans)

Les tardigrades constituent un organisme modèle idéal pour les neurosciences des systèmes — et ce sont leurs pattes qui sont essentielles

Les tardigrades, aussi appelés « ours d'eau », sont des créatures microscopiques à huit pattes, capables de survivre à des conditions extrêmes comme le vide spatial, des températures extrêmes et la déshydratation. Ces petits organismes fascinent les scientifiques et le public, et sont devenus un sujet de mèmes et de produits dérivés sur internet, avec des communautés de fans sur des plateformes comme *Reddit*. Cependant, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à leur potentiel en tant qu'organisme modèle en neurosciences.

Les tardigrades sont d'un intérêt particulier pour des neuroscientifiques comme Ana Lyons, car bien qu'ils soient relativement simples, ils possèdent un cerveau et un système nerveux central. Ces caractéristiques les rendent idéals pour l'étude des circuits neuronaux et des comportements moteurs, comme le déplacement coordonné de leurs pattes. À l'inverse de créatures plus complexes comme les souris ou les

drosophiles, les tardigrades possèdent un système nerveux réduit qui permet de mieux isoler et comprendre le rôle de chaque neurone dans le comportement. Leur transparence est également un atout, permettant d'observer leurs cellules et neurones en temps réel, une caractéristique précieuse pour les études biologiques.

Néanmoins, bien que les tardigrades présentent des avantages évidents, ils sont encore largement sous-étudiés par rapport aux vers ou drosophiles, utilisés depuis plus longtemps dans les recherches. Les obstacles sont nombreux : des connaissances limitées sur leur génétique et leur neurologie, des difficultés à manipuler leur génome avec des outils comme CRISPR, et le manque de méthodes éprouvées pour leur manipulation génétique. De plus, il existe environ 1 300 espèces de tardigrades, ce qui complique le choix du modèle idéal.

Malgré ces défis, la communauté scientifique autour des tardigrades se développe rapidement.



Image colorée du tardigrade *Hypsibius exemplaris*

Le 16^e Symposium international sur les tardigrades (<https://tardigrada.iab.keio.ac.jp/>), qui s'est tenu au Japon, reflète cet essor. Des chercheurs comme Jasmine Nirody et Saul Kato, ainsi que d'autres passionnés, collaborent activement pour résoudre les problèmes techniques et générer de nouvelles découvertes. Le but ultime est de créer un «atlas neuronal» des tardigrades, qui pourrait devenir une ressource fondamentale pour la recherche en neurosciences.

Les chercheurs sont convaincus que les tar-

digrades ont encore beaucoup à offrir en termes de découvertes scientifiques, notamment en matière de protection de l'ADN et d'immunité, grâce à leurs capacités uniques de survie. Cette collaboration interdisciplinaire et cet esprit de communauté renforcent l'optimisme des scientifiques : bien qu'il reste encore beaucoup à apprendre, les tardigrades pourraient bientôt devenir des modèles clés dans l'étude des systèmes neuronaux.

Pour en savoir plus : Traspas, A. & Burchell, M. J. *Astrobiology* 21, 845–852 (2021); Lyons, A. M. & Kato, S. Preprint at arXiv <https://doi.org/10.48550/arXiv.2501.06606> (2025); Kondo, K., Tanaka, A. & Kunieda, T. *PLoS Genet.* 20, e1011298 (2024); Tanaka, S., Aoki, K. & Arakawa, K. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 120, e2216739120 (2023).

B.C. (d'après B. Plackett, Nature (2025) 264, 1109-1111)



Le 37^e colloque de Biotechnocentre en partenariat avec le programme Loire Val-Health et l'ED549 a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.



Secteur public

- ❑ Conseil Régional de la Région Centre-Val de Loire
- ❑ Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301, CNRS
- ❑ École Doctorale 549 SSBCV - Universités Orléans-Tours
 - ❑ INRAE Centre-Val de Loire
 - ❑ Le Studium
- ❑ Programme Loire Val-Health (LVH)



ECOLE DOCTORALE SSBCV



Secteur privé

- ❑ Eurogentec
- ❑ Beauval Nature, Saint Aignan (41)



Pour tout renseignement

Marc BERTRAND, Président de Biotechnocentre ou **Nathalie RICHE**, Secrétariat
 Adresse : Faculté de Pharmacie, Université de Tours, 31 avenue Monge, 37200 Tours
 Email : mab.marc.bertrand@gmail.com ou biotechnocentre@sfr.fr