



Conseil régional du Centre – Val de Loire
9, rue Saint Pierre-Lentin
CS 94117
45041 Orléans Cedex 1
Tél : 02 38 70 30 30 – Fax : 02 38 70 31 18
www.regioncentre-valde Loire.fr

Délibération de L'Assemblée Plénière

DAP N° 20.02.07

ADOpte A LA MAJORITE

POUR : SRD (26) / UDC (20) / RN (14) / P. COMMANDEUR / M.RAIMBAULT
ABSTENTION : E (10)

**OBJET : Ambition Recherche Développement Centre-Val de Loire (ARD)
Soutien aux programmes Biomédicaments et Cosmétosciences
Perspectives de soutien à d'autres programmes
Présentation de la démarche ARD+**

Le Conseil régional, réuni en Assemblée plénière **les 2 et 3 juillet 2020**, après avoir pris connaissance du rapport du Président du Conseil régional ;

Vu le code Général des Collectivités Territoriales ;

Vu la délibération CPR n° 19.09.32.39 du 14 octobre 2019 validant le lancement d'un nouvel appel à projets plaçant la démarche Ambition Recherche Développement dans une perspective de long terme sous la dénomination « Ambition Recherche Développement Centre Val de Loire »(ARD CVL) pour permettre de positionner au niveau national et international des pôles de recherche d'excellence, porteurs de développement économique régional ;

Considérant que les programmes « ARD CVL BIOMEDICAMENTS » et « ARD CVL COSMETOSCIENCES » s'inscrivent dans ce cadre ;

DECIDE

- d'approuver les conventions cadres jointes en Annexes 1 et 2 relatives aux programmes ARD CVL BIOMEDICAMENTS et ARD CVL COSMETOSCIENCES ;
- d'habiliter le Président du Conseil régional à les signer, ainsi que tous les actes afférents.

**Le Président du Conseil
régional,**



François BONNEAU

SIGNE ET AFFICHE LE : 6 juillet 2020

N .B : Le Président susnommé certifie le caractère exécutoire de cette décision qui peut faire l'objet d'un recours devant le tribunal administratif d'Orléans, 28 rue de la Bretonnerie, 45057 Orléans CEDEX 1, dans un délai de deux mois à compter de sa publication et/ou notification. Le tribunal administratif peut également être saisi par l'application informatique " Télérecours citoyens" accessible par le site Internet <http://www.telerecours.fr> dans ce même délai.



ANNEXE 1

Convention cadre du Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS

ENTRE

La Région Centre-Val de Loire, située 9, rue Saint-Pierre Lentin – CS 94117 - 45041 ORLEANS CEDEX 1, représentée par le Président du Conseil régional, Monsieur François BONNEAU, dûment habilité par la délibération de la Séance Plénière des 2 et 3 juillet 2020

Ci-après dénommée « **la Région Centre-Val de Loire** ».

ET

L'Université de Tours, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, ayant son siège au 60 rue du Plat d'étain, 37020 Tours CEDEX 1, N° SIRET 193708005 000478 code APE 8542Z, représentée par Monsieur Philippe VENDRIX, son Président,

Ci-après dénommée « **le Porteur-Coordinateur** ».

ET

L'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE), Etablissement public à caractère scientifique et technologique, ayant son siège à PARIS, n° SIRET 180 070 039 – code APE 7219Z, représenté par Monsieur Philippe MAUGUIN en sa qualité de Président et par délégation, Madame Catherine BEAUMONT, en sa qualité de Présidente du centre de recherche Val de Loire et Déléguée régionale pour la région Centre-Val de Loire (adresse postale : INRAE Centre Val de Loire - Présidence de centre – 37380 NOUZILLY),

Ci-après dénommé « **L'INRAE** ».

ET

Le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Etablissement public à caractère scientifique et technologique, ayant son siège au : 3, rue Michel Ange, 75794 – Paris cedex 16, N° SIRET 180 089 013 00197 Code APE 7219Z, représenté par son Président, Monsieur Antoine PETIT, lequel a délégué sa signature à Monsieur Ludovic Hamon, Délégué régional Centre Limousin Poitou-Charentes, 3 E Avenue de la Recherche Scientifique, 45071 ORLEANS CEDEX 2,

Ci-après dénommé « **Le CNRS** »,

ET

L'INSERM, ADR Grand Ouest – 63 quai Magellan, BP 32116 – 44021 NANTES, N° SIRET 180036048 – CODE APE 02284, représentée par Monsieur Frédéric DELALEU, le Délégué Régional,

Ci-après dénommé « **L'INSERM** »,

ET

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, 2 Boulevard Tonnellé – 37044 Tours Cedex, N° SIRET 263 700 189 00016 – CODE APE 8610Z, représenté par Madame Marie Noëlle GERAIN BREUZARD, sa Directrice générale,

Ci-après dénommé « **CHRU de TOURS** »,

ET

L'Université d'Orléans, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel ayant son siège au Château de la Source, BP 6749, 45067 ORLEANS CEDEX 2, N° SIRET 194 508 552 00016 CODE APE 903 Z, représentée par Monsieur Ary BRUAND, son Président,

Ci-après dénommée « **L'UNIVERSITE d'ORLEANS** »,

ET

L'association dénommée LE STUDIUM, agence régionale de recherche et d'accueil international de chercheurs associés, agissant comme un institut d'études avancées sous la dénomination « Le STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies » association régie par la loi du 1er juillet 1901, ayant son siège social au 1, rue Dupanloup 45000, ORLEANS, N° SIRET 414 995 316 00034, Code APE 7219Z, représentée par Monsieur Yves-Michel GINOT, son Président,

Ci-après dénommée « **LE STUDIUM** »,

ET

L'association dénommée POLEPHARMA, association loi 1901 modifiée le 1 Aout 2008, N° SIRET 451 209 852 00016, située 4, rue de Châteaudun – 28100 Dreux, représentée par Monsieur Philippe IVANES, son Président,

Ci-après dénommée « **POLEPHARMA** »,

ET

L'association dénommée GROUPE IMT, association loi 1901, N° SIRET 4384 598 546 000 57, située 438-40 avenue Marcel Dassault – BP 600 – 37206 TOURS CEDEX 3, représentée par Monsieur Hervé GALTAUD, son Directeur Général,

Ci-après dénommée « **GROUPE IMT** »,

ET

L'association dénommée MabDesign, association jouissant de la personnalité civile identifiée sous le code SIRET N° 808 389 381 00019 – Code APE : 9499Z ayant son siège social au 321 avenue Jean Jaurès – 69007 LYON, représentée par Monsieur Francis CARRE, son Président,

Ci-après dénommée « **MabDesign** »,

Ci-après collectivement dénommés, à l'exception de la Région Centre-Val de Loire et du Porteur Coordinateur, « Les Partenaires »,

Ci-après collectivement dénommés « Les Parties ».

PREAMBULE

Attendu que lors de la Commission Permanente du 14 octobre 2019, la Région Centre-Val de Loire a validé le lancement d'un nouvel Appel à projets plaçant la démarche Ambition Recherche Développement dans une perspective de long terme sous la dénomination « Ambition Recherche Développement Centre-Val de Loire » (ARD CVL), pour permettre de positionner au niveau national et international des pôles de recherche d'excellence, porteurs de développement socio-économique régional ;

Attendu que cet Appel destiné à sélectionner les programmes ARD CVL a donné lieu à des dossiers de candidatures qui ont pu être instruits ou sont en cours d'instruction et de dialogue avec les établissements concernés ;

La Région Centre-Val de Loire décide de soutenir la poursuite et la transformation du Programme de recherche et développement « BIOMEDICAMENTS », ci-après-dénommée « Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS ».

ARTICLE 1 – OBJET

Dans le respect des objectifs de la **Région Centre-Val de Loire**, du **Porteur Coordinateur** et de ses **Partenaires**, la présente convention définit les activités soutenues par la **Région Centre-Val de Loire** au titre du **Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS** ainsi que le

cadre des relations financières afférentes entre la **Région Centre-Val de Loire**, le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires**.

Les objectifs du Programme sont de poursuivre et accélérer la transition biotechnologique du tissu pharmaceutique régional en continuant à la promouvoir, la soutenir et l'accompagner, et en visant à :

- Capitaliser sur les partenariats académiques/entreprises existants, pour accompagner le développement de nouvelles collaborations, et aussi accueillir de nouvelles entreprises et start-up souhaitant profiter d'un environnement scientifique de grande expertise dans le domaine des biomédicaments.
- Favoriser une innovation scientifique compétitive dans le domaine des anticorps thérapeutiques, mais aussi sur les protéines thérapeutiques et les vaccins, la biologie de synthèse, la bioproduction, au service de la santé humaine ou animale.
- Faciliter et encourager la transformation de ces innovations en retombées économiques pour le territoire régional.

Ces objectifs se concrétiseront dans la mise en œuvre des deux typologies d'actions suivantes :

- Des actions transversales comme la gouvernance, la diffusion de la CSTI et la formation qui visent à animer, à partager et faire connaître l'écosystème Biomédicaments vers un public très large et d'autres comme la dynamique partenariale, la valorisation socio-économique qui vont valoriser et faire fructifier les résultats, rendre plus lisibles les projets de recherche à l'échelle nationale et internationale, et contribuer à développer de nouveaux partenariats.
- Des projets scientifiques qui vont s'appuyer sur une diversité d'entreprises régionales biotechnologiques, comme des Start-up de service (McSAF et MAbSilico), une PME (Key-Obs) et des groupes pharmaceutiques (Orgapharm - Axyntis et Instel Chimos - Diverchim). Les thématiques traitées portent sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour apporter des réponses à des maladies incurables à ce jour.

Le contenu prévisionnel de ces actions et projets est précisé ci-après, il sera approfondi et pourra être modifié dans les conventions de financement à venir.

ARTICLE 2 – CONTENU PREVISIONNEL DU PROGRAMME

Le **Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS** comprend les volets suivants :

2.1 Des actions transversales

2.1.1 Dynamique partenariale

Objectifs :

- 1) Affirmer/renforcer la stratégie de spécialisation intelligente biomédicaments sur le versant académique,
- 2) Renforcer la position du tissu académique régional au niveau national,
- 3) Donner de la visibilité et de la lisibilité à la dynamique Biomédicaments pour être reconnue et attractive, avec l'ambition de la positionner en tant qu'acteur majeur dans le domaine, au niveau européen et international.

Sous actions :

Cette action comporte plusieurs sous actions pour répondre aux deux niveaux : national et européen–international. Afin de bien cibler les actions à mener à l'international, une première phase préparatoire consistera à établir l'état des lieux de l'existant, elle se poursuivra par une analyse stratégique avec la contribution active des partenaires académiques tutelles des équipes de recherche du programme. A l'issue de cette phase, une stratégie sera élaborée à l'échelle du programme, validée par les partenaires et des nouvelles actions dites « Ambition internationale Recherche » pourront alors être proposées pour y répondre et la mettre en œuvre.

D'ores et déjà, une sous action « Consortium » très liée aux projets de recherche du programme est proposée pour constituer des réseaux internationaux thématiques composés de chercheurs étrangers, régionaux, partenaires socio-économiques qui travailleront au montage de projets collaboratifs internationaux à déposer aux différents appels d'offres européens.

2.1.2 Valorisation socio-économique

Objectifs :

- 1) Faire émerger, conforter et stabiliser le tissu socio-économique de type biotech.
- 2) Transformer le réservoir de potentiels que représente la recherche académique en véritable levier économique : faire émerger plus de projets des laboratoires de recherche et rapprocher les industriels des laboratoires de recherche pour soutenir leurs innovations.

Sous-actions :

Cette action de valorisation socio-économique se décompose en trois sous-actions :

- **Mise en œuvre de la méthodologie SPARK** (SCAN – PLAN – ACT – Revolutionary Kit), expérimentée préalablement dans le cadre du programme Interreg ELISE (European Life science Ecosystems) et appliquée aux projets santé, elle permet de sensibiliser et encourager les chercheurs à concevoir leurs projets de recherche en réponse à des besoins du marché et donc en ayant réfléchi en amont aux impacts économiques potentiels. Méthode d'Open Innovation, c'est un outil puissant pour créer du lien entre le monde académique et celui de la recherche, et pour améliorer le transfert des inventions, des technologies, et des résultats des recherches vers les entreprises.

- **Big Data** : il s'agit d'utiliser des technologies numériques et digitales en créant un outil numérique capable d'utiliser des données multiples (Big data) afin d'optimiser la qualité des études de veille ou des études de marché par une plus grande exhaustivité de l'information, mais aussi pour une réduction des coûts par une recherche accélérée.

Le projet Big Data se concrétise par :

- La création d'un outil informatique innovant offrant rapidité d'analyse et tendant à l'exhaustivité des données,
- La réalisation d'études de veille et d'études de marché renforcées par l'utilisation de Big Data afin d'appréhender au mieux le marché, la concurrence, d'optimiser la stratégie de propriété intellectuelle ou de développement R&D.
- La réalisation et la diffusion de lettres de veille sur l'immunothérapie, la bioproduction et les biomédicaments à destination de tous les acteurs concernés par ces thématiques.

- **Biopharmaceuticals Task Force – Ambition interclustering** :

* Démarcher les centres de décisions R&D, où qu'ils se trouvent (France ou étranger) des entreprises pharmaceutiques (grands groupes & ETI) voire des startups travaillant dans les biomédicaments et la bioproduction, pour leur « vendre » l'écosystème régional biomédicaments, incluant le LabEx MAbImprove, le Bio³ Institute, etc. et les inciter à collaborer avec les entreprises et les laboratoires en région CVL.

* Mettre en réseau les acteurs du programme avec des clusters en Europe pour accéder aux programmes européens et s'affirmer au sein d'un écosystème européen (type inter-cluster) dans le domaine des biomédicaments et de la bioproduction en vue de créer des futures collaborations et postuler aux programmes européens.

2.1.3 Diffusion de la CSTI

Objectifs :

- Enrichir et maintenir à jour la base de contenus existants,
- Rendre disponible au plus grand nombre une information adaptée.

Les biomédicaments représentent à ce jour 75% des traitements en essai et en développement contre le Covid-19. Ainsi la diffusion de la CSTI dans le cadre du programme se propose d'utiliser l'intérêt suscité par l'épidémie pour apporter un éclairage scientifique permettant à tout citoyen de comprendre, réfléchir et participer au débat public de façon éclairée. Il s'agira donc de réussir à intéresser tous les publics, y compris celui qui se sentira le moins concerné et pas spontanément demandeur d'informations sur les thématiques santé de l'ARD CVL.

Il est proposé d'offrir des contenus sous différentes formes et de les diffuser très largement. Une grande exposition physique itinérante « clé en mains » sera créée sur la thématique du Biomédicament, disponible aussi sous forme numérique et mise à disposition de toutes les organisations, les associations (de malades, de diffusion de la CSTI, de professeurs, ...), l'inspection d'académie, ... souhaitant diffuser et partager avec le grand public.

2.1.4 Formation

Cette action de formation se décompose en deux sous-actions :

- Formation BIO3

Objectifs :

Créer 4 types de nouveaux modules de formation en présentiel et/ou en distantiel (e-learning) en fonction des thématiques, qui intégreront les enjeux socio-économiques de la Région CVL (DPS) et s'inscriront dans une dynamique plus large en cohérence avec le contexte national (Grand Défi Bioproduction). Le retour d'expérience lié à la crise sanitaire du Covid-19 devra aussi être intégré dans la démarche.

- Formation MAbimprove

Objectifs :

En lien avec les axes de formation du Labex MAbimprove, création d'un programme de formation MAbBoot à destination des étudiants en thèse pour favoriser leur insertion dans le milieu professionnel.

Montage d'un projet européen de formation doctorale (ETN) afin d'accroître la visibilité internationale en termes d'accueil de doctorants, et contribuer à la lisibilité internationale des recherches en région.

2.1.5 Gouvernance

Objectifs :

- 1) Assurer la coordination du programme Biomédicaments

Elle repose sur plusieurs organes de gouvernance : un Comité d’Orientation Stratégique (COS) composé des représentants de chaque de partenaire du programme, un comité de Pilotage et de Suivi (CPS) composé d’un représentant de chaque entité impliquée dans la réalisation des actions transversales. Un Comité de Pilotage Opérationnel (CPO) sera mis en place pour coordonner les actions transversales et en vérifier le bon déroulement.

2) Assurer le suivi et la réalisation des objectifs scientifiques

Mise en place des procédures de suivi d'activité et du budget du programme, établissement des bilans annuels et consolidation des reporting.

3) Animer le programme ARD CVL et la dynamique Biomédicaments

Organiser les évènements nécessaires au développement du programme et à la pérennisation de la dynamique, en veillant à s'adapter aux besoins des partenaires académiques et industriels et de la gouvernance (Journées scientifiques Biomédicaments, Afterworks Biomédicaments, rencontres entre la gouvernance du programme et les entreprises partenaires.). Centraliser la communication (supports, site internet) et la diffusion des informations.

2.2 Des projets partenariaux de recherche

2.2.1 Projet ADCITMER : Validation du potentiel thérapeutique de l'ADCITMER dans le traitement du Carcinome à Cellules de Merkel

Objectifs scientifiques :

Ce projet a pour objectif la caractérisation extensive de l'ADCITMER et de son action dans le but de pouvoir conduire une étude de phase I sur l'indication CCM (Carcinome à Cellule de Merkel) et d'évaluer son potentiel thérapeutique dans d'autres indications en oncologie. Cette caractérisation comprend (i) une évaluation des propriétés intrinsèques du biomédicament, (ii) une caractérisation des performances du produit dans l'indication CCM, et (iii) l'évaluation de ce biomédicament dans d'autres indications en oncologie, notamment à travers la mise en place d'un consortium européen via le Studium.

Valorisation et impact socio-économique et environnemental :

Les résultats obtenus lors de ce projet permettront de renforcer le brevet déjà déposé, en phase nationale, et servira de base à une future étude visant à la finalisation de l'évaluation préclinique réglementaire du produit. Ce projet permettra de développer une alternative thérapeutique dans le cadre du carcinome à cellules de Merkel lors d'échec des traitements de première intention (immunothérapie). Les données de tolérance et pharmacocinétique, de montée en échelle ainsi que la détermination du schéma thérapeutique optimal constituent une étape cruciale dans le développement de ce produit et permettront de constituer un dossier complet nécessaire à la mise en place d'un futur essai clinique.

Les résultats générés constitueront la preuve de concept la plus avancée pour l'entreprise McSAF, partenaire du projet, ayant pour ambition de collaborer avec des biotechs et des industriels pharmaceutiques en licenciant sa technologie McSAF Inside® pour le développement d'ADCs (antibody-drug conjugate) thérapeutiques en général et plus particulièrement de l'ADC ADCITMER.

2.2.2 Projet ETOPOCentre : Sécurisation de l'approvisionnement en ETOPOSIDE par bioproduction en région Centre-Val de Loire

Objectifs scientifiques :

Ce projet vise à développer une approche de bioproduction pour sécuriser l'approvisionnement d'étoposide, un anticancéreux d'origine végétale de première importance, souffrant de pénuries d'accès récurrentes. Il repose sur la création de cellules usines levuriennes assurant la bioconversion d'un précurseur abondant en étoposide, suite au transfert de gènes issus d'une plante himalayenne menacée d'extinction mais restant la seule source actuelle de ce composé. L'identification de ce(s) gène(s) de synthèse et l'optimisation des cultures de levures en bioréacteurs constituent donc des étapes clefs du projet. ETOPOCentre impliquera également la mise en place d'une filiale locale de culture de plantes utilisables en dépollution des eaux et dont les produits de coupe fourniront des quantités non limitantes du précurseur à transformer, via le développement d'un protocole de purification compatible avec une utilisation industrielle.

Valorisation et impact socio-économique et environnemental :

A terme, le projet devrait aboutir à la mise en place d'une unité de bioproduction sur le site de Pithiviers du groupe Axyntis, partenaire industriel de ce projet, et à consolider les activités de bioproduction en région Centre-Val de Loire.

Et aussi, la création d'un circuit court local de production végétale afin de fournir régulièrement la matière première pour la fabrication du précurseur (yatéine) selon des principes relevant de la chimie verte.

Ainsi l'exploitation majeure de ce projet sera la mise en œuvre, au terme du projet, d'une chaîne de production basée sur la bioproduction en bioréacteur. Outre le nouveau positionnement sur le marché de ce métabolite d'Axyntis, la création de cette chaîne sera vectrice de la reconversion d'une partie du personnel d'Axyntis, dont la formation sera assurée par le laboratoire et le Bio³, mais surtout au recrutement de personnes spécialisées dans le génie des procédés et dédiées à cette production biotechnologique de composés chimiques thérapeutiques déjà validés dont le marché est en croissance. En effet, Axyntis prévoit l'embauche de techniciens et ingénieurs formés en bioproduction en région Centre-Val de Loire pour compléter les équipes formées dans le cadre de ce projet. Ce recrutement permettra la mise en route et l'exploitation de l'unité de bioproduction de Pithiviers prévue en 2023.

2.2.3 Projet SELMAT : Méthodes *in silico* pour la sélection et la maturation d'anticorps : développement, validation et application à différentes cibles thérapeutiques

Objectifs scientifiques :

Les anticorps font l'objet d'un nombre d'applications thérapeutiques en forte croissance et représentent une part de plus en plus importante du marché du médicament. Ce projet vise le développement de deux méthodes innovantes positionnées dans le cœur de métier de l'entreprise partenaire du projet MAbSilico soit :

- la maturation d'affinité d'anticorps *in silico*,
- l'identification *in silico*, à partir d'un répertoire immunitaire, d'anticorps capables de reconnaître une cible d'intérêt.

Ces deux méthodes de rupture représenteront des avancées majeures *i.e.* plus rapides [jours/semaines *versus* plusieurs mois actuellement], plus efficaces, moins coûteuses que les approches actuelles, pour deux des étapes clés de la chaîne de développement des anticorps thérapeutiques. Les partenaires académiques du projet appliqueront les prédictions de ces méthodes à leurs anticorps et à leurs cibles d'intérêt. Des VHH (nanobodies : fragments variables issus d'anticorps à simple chaîne de camélidés) entièrement prédits *in silico* par MAbSilico contre des cibles d'intérêt issues du CBM (Centre de Biologie Moléculaire UMR CNRS) et de la PRC (Physiologie de la Reproduction et des Comportements – UMR INRAE) seront produits, testés et comparés aux VHH développés grâce aux approches expérimentales classiques.

Valorisation et impact socio-économique et environnemental :

SELMAT a pour ambition de permettre à MAbSilico, entreprise partenaire, de développer deux nouvelles méthodes qui seront en rupture avec les approches existantes et lui permettront de gagner de nouveaux marchés et d'étoffer sa proposition de SaaS (« Software as a Service »). Les partenaires académiques apporteront des données importantes pour atteindre cet objectif et mettront en application les nouvelles méthodes afin de démontrer leur valeur. Le projet générera de la propriété intellectuelle pour MAbSilico (méthodes *in silico*), et donc de la valeur pour son portefeuille brevet, PI aussi pour les partenaires académiques (anticorps ou VHH déjà en cours de développement) ou en copropriété (nouveaux anticorps prédits *in silico*). Le projet débouchera également sur des publications et communications scientifiques, auxquelles MAbSilico sera associée et qui lui apporteront une validation scientifique des nouvelles méthodes ainsi qu'une visibilité internationale.

2.2.4 Projet SLAMAIT : Thérapeutique par Intracorp dans les Modèles Animaux de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Objectifs scientifiques :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rapidement fatale qui ne dispose aujourd'hui d'aucune thérapeutique, faisant de cette pathologie un problème majeur de santé publique. Elle se caractérise par une mort progressive des neurones moteurs. Un des marqueurs de la pathologie est une agrégation anormale des protéines, notamment la protéine TDP-43, à l'intérieur des cellules et en particulier des cellules du système nerveux central (SNC). Ainsi une stratégie thérapeutique prometteuse est de cibler cette protéine TDP-43 à l'intérieur des cellules. Des candidats biomédicaments capables de se fixer à TDP-43 dans les cellules ont déjà été identifiés (résultats du projet précédent de l'ARD 2020). Une collaboration forte initiée avec le groupe pharmaceutique Intsel Chimos ouvrira l'accès à une banque de petites molécules chimiques qui seront testées afin d'identifier un mimétique chimique de ces biomédicaments, potentiellement plus aptes que des protéines à traverser barrière hémato-encéphalique (BHE) pour atteindre le SNC.

L'efficacité de ces potentiels candidats thérapeutiques (biomédicaments, mimétiques chimiques) seront testés dans des modèles animaux. L'expertise de la société Key-Obs dans ce domaine et partenaire du projet, va aussi mise à contribution pour finement évaluer et valider des modèles murins de SLA, afin de tester l'effet des candidats sur les agrégats TDP-43 et sur l'évolution de la pathologie. Cette validation robuste de modèles animaux, basée sur des technologies innovantes permettra d'ouvrir le champ des essais précliniques dans le domaine des maladies neurodégénératives dont la SLA.

Des techniques de pointe visant à faciliter le passage de grosses molécules type biomédicaments à travers la BHE pour atteindre le SNC seront explorées, ce qui permettra d'étendre cette application à d'autres pathologies neurologiques en impasse thérapeutique.

Valorisation et impact socio-économique et environnemental :

Ce projet offre des perspectives dans le cadre de la SLA, mais aussi dans tout le processus de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les biomédicaments avec une

collaboration et une complémentarité forte entre l'unité de recherche et les 2 partenaires industriels du projet que sont Key-Obs et Intsel chimos.

Les résultats de ce programme auront des retombées sur :

- 1) la validation d'un modèle murin d'agrégations protéiques de manière reproductible et adaptée aux essais précliniques dans la SLA et les autres protéinopathies neurologiques,
- 2) les stratégies thérapeutiques innovantes en neurologie (biomédicaments et technologie de franchissement de la BHE, ainsi que molécules chimiques identifiées à partir des intracorps),

La communauté médicale, les associations de patients, très influentes dans la SLA à l'échelle nationale et internationale sont dans l'attente d'avancées thérapeutiques. Les résultats de ce programme vont aussi potentiellement avoir des retombées sur d'autres pathologies associées comme les démences fronto-temporales et plusieurs autres maladies neurodégénératives, pour lesquelles les thérapeutiques sont perfectibles ou inexistantes ou peu efficaces et /ou pour lesquelles des agrégats protéiques ont été identifiés.

Les apports des deux entreprises Intsel Chimos et Key-Obs sont complémentaires et le projet a un très fort potentiel de valorisation en termes de modèles animaux, de savoir-faire, et de solutions thérapeutiques qui intéressent ces deux partenaires.

L'acquisition d'un tel modèle par la société Key-Obs serait une étape majeure dans la recherche préclinique sur les biomédicaments étant donné le positionnement de l'entreprise dans le réseau opérationnel NeuroAlliance qui regroupe différentes entreprises et expertises de recherche sur les maladies du système nerveux central. Key-Obs pourra mettre en avant auprès de ses clients le contexte expert scientifique et technique mis en œuvre dans ce projet collaboratif sur la SLA. Le déploiement d'une telle expertise, de la drug discovery jusqu'à la clinique sera certainement unique. Les résultats positifs feront l'objet de publications scientifiques et de communications lors de salons professionnels, contribuant ainsi au développement international de l'entreprise.

ARTICLE 3 : CONFIDENTIALITE

Sous réserve de stipulations contraires ou différentes dans les accords de consortiums relatifs aux conventions spécifiques, chaque **Partie** et chaque membre des instances de la gouvernance s'engagent à garder strictement confidentielles, et à ne pas divulguer et/ou communiquer à tout tiers par quelque moyen que ce soit, les informations reçues d'un autre membre et/ou auxquelles il aurait eu accès à l'occasion de l'exécution des projets de recherche du **Programme ARD CVL**, ainsi que les résultats générés dans ce cadre (ci-après « *les informations* »), et à ne les utiliser que pour l'exécution des projets du **Programme ARD CVL**.

Chaque **Partie** et chaque membre prendra toutes les mesures nécessaires pour préserver le caractère confidentiel *des informations*, y compris avec des tiers. Ces mesures ne pourront pas être inférieures à celles prises par lui pour la protection de ses propres informations confidentielles. Chaque membre s'engage à ne communiquer *les informations* qu'aux

membres de son personnel et/ou sous-traitants appelés à en prendre connaissance et à les utiliser dans le cadre de l'exécution des projets de recherche du **Programme ARD CVL**.

Toutefois, les dispositions du présent article ne s'appliquent pas *aux informations* pour lesquelles le membre et/ou la **Partie** qui les reçoit peut prouver par écrit :

- qu'il les possédait avant la date de communication par le membre ou la **Partie** qui les divulgue,
- ou qu'elles étaient du domaine public avant la date de communication par le membre ou la **Partie** qui les divulgue, ou qu'elles y sont entrées par la suite sans qu'une faute puisse être imputée au membre qui les reçoit,
- ou qu'il les a reçues sans obligation de secret par un tiers autorisé à les divulguer.

Par ailleurs, les dispositions du présent article ne s'appliquent pas aux actions de communication auprès du grand public que la **Région Centre-Val de Loire** pourrait être amenée à réaliser pour valoriser son soutien au **Programme ARD CVL**. Toutefois, le contenu de ces actions de communication devra être validé par le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires**.

Les dispositions du présent article s'appliquent pendant toute la durée de la présente convention et cinq années après sa fin pour quelque raison que ce soit.

ARTICLE 4 – COMMUNICATION

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent à mentionner systématiquement le soutien financier de la Région au Programme dans leurs communications orales et écrites destinées à des tiers et relatives à l'action subventionnée ainsi que lors de toute manifestation liée au **Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS**

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent ainsi à assurer la publicité de la participation régionale au Programme notamment en appliquant systématiquement le logotype de la Région Centre-Val de Loire, dans le respect de la charte graphique régionale, sur l'ensemble des supports en lien avec l'action subventionnée : documents (officiel ou non) destiné à des tiers relatif à l'action subventionnée, supports de communication multimédia, ainsi qu'en apposant sur les équipements et/ou bâtiments et infrastructures concernés les éléments distinctifs (panneaux, autocollants...) qu'il aura préalablement téléchargés ou commandés sur le site Internet de la Région.

Les éléments graphiques correspondants aux différents types d'affichage de la participation régionale sont disponibles selon les modalités suivantes :

- 1 Cas où le Porteur Coordinateur, et-ou ses Partenaires doivent apposer le logo de la Région sur un document officiel ; ce dernier est téléchargeable sur <http://www.regioncentre-valdeloire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Logotypes Région Centre-Val de Loire.

- 2 Cas où le Porteur Coordinateur, et/ou ses Partenaires doivent communiquer sur un chantier de construction ou de rénovation de bâtiment ; le dispositif de mise en œuvre de ce panneau de communication de chantier est téléchargeable sur <http://www.regioncentre-valde Loire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Panneaux de chantiers.
- 3 Cas où le Porteur Coordinateur, et/ou ses Partenaires doivent afficher le soutien de la Région sur des équipements, des stickers portant le logo sont disponibles sur commande sur <http://www.regioncentre-valde Loire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Signalétique événementielle.

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent en outre à organiser toute manifestation et action de promotion du projet (conférence de presse, colloque, visite, inauguration officielle des équipements et/ou bâtiments, infrastructures, éventuellement concernés par l'action subventionnée, etc.), en concertation avec les services de la Région.

Le **Porteur Coordinateur** et de ses **Partenaires** s'engagent en outre à ce que toutes les publications scientifiques associées au Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS mentionnent le soutien de la Région Centre-Val de Loire. Des remerciements, à la fin de l'article ou en note de bas de page, seront utilisés pour les mentions relatives aux financements ou contrats ainsi que pour toute information complémentaire :

- Français : « Ce travail a bénéficié d'une aide au titre du Programme Ambition Recherche et Développement BIOMEDICAMENTS financé par la Région Centre-Val de Loire »
- Anglais : "This work has received support under the BIOMEDICAMENTS Programme, with the financial support of the Région Centre-Val de Loire (France)".

ARTICLE 5 – BUDGET ET MODALITÉS DE FINANCEMENT

La Région Centre-Val de Loire-Val de Loire pourra engager sur la période 2020-2023 une **subvention maximale de 4 151 000 €** au bénéfice du **Programme ARD CVL BIOMEDICAMENTS**

Les financements de la **Région Centre-Val de Loire** seront apportés selon les modalités définies dans les conventions de financement à intervenir entre les **Parties**.

ARTICLE 6 – DUREE

La présente convention-cadre prend effet à sa date de notification et s'achève le 30 juin 2024. Elle pourra être dénoncée en cours d'exécution suivant les modalités définies à l'article 7.

ARTICLE 7 – DENONCIATION ET RESILIATION DE LA CONVENTION CADRE

7.1 Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** peuvent renoncer, à tout moment, à l'exécution de la présente convention moyennant un préavis écrit de deux (2) mois et sans être tenu à une quelconque indemnité à ce titre. Dans ce cas la **Région Centre-Val de Loire**

pourra mettre un terme aux différentes conventions de financement signées pour les actions et projets engagés et le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** n'auront droit qu'à la partie des aides accordées à ces divers titres et calculée au prorata des dépenses effectivement acquittées à cette date.

7.2 La **Région Centre-Val de Loire** peut décider, après mise en demeure écrite restée sans effet pendant une durée de trente (30) jours, de mettre un terme à la présente convention en cas d'inexécution injustifiée par le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** d'une des obligations qui leur incombent.

7.3 La **Région Centre-Val de Loire** peut de même mettre fin à la présente convention, sans préavis ni indemnité quelconque de sa part, dès lors que le **Porteur Coordinateur** et/ou ses **Partenaires** ont fait des déclarations fausses ou incomplètes dans la convention ou qu'il ne respecte pas la législation sociale et environnementale en vigueur.

ARTICLE 8 – DISPOSITIONS FINALES

8.1 Si une ou plusieurs stipulations de la présente convention, à l'exception de l'objet, sont tenues pour non valides ou déclarées nulles en application d'une loi, d'un règlement ou à la suite d'une décision définitive d'une juridiction compétente, les autres stipulations garderont toute leur validité.

8.2 En cas de difficulté d'interprétation entre l'un quelconque des titres figurant en tête des clauses et l'une quelconque des clauses, les titres seront déclarés inexistantes.

8.3 Sous réserve d'une éventuelle modification par voie d'avenant dans les conditions posées à l'article 7, la présente convention ainsi que les annexes en faisant partie intégrante, expriment l'intégralité des obligations des parties. Aucune condition générale ou spécifique figurant dans les documents envoyés ou remis par les parties ne pourra s'intégrer au présent contrat.

8.4 Le fait pour l'une des parties de ne pas se prévaloir d'un manquement de l'autre partie, à l'une quelconque des obligations visées dans la présente convention, ne saurait être interprété pour l'avenir comme une renonciation à l'obligation en cause.

Fait à Orléans, le 2 ou 3 juillet 2020, en autant d'exemplaires que de besoin.

Pour le Porteur Coordinateur, Le Président de l'Université de Tours	Pour la Région Le président du Conseil régional du Centre-Val de Loire et par délégation, la Vice-Présidente
Philippe VENDRIX	Anne BESNIER

Pour Le CNRS, Le Délégué Régional	Pour le Bénéficiaire, La Présidente du centre de recherche Val de Loire, Déléguée régionale pour l'INRAE Centre- Val de Loire,
Ludovic HAMON	Catherine BEAUMONT

Pour L'Université d'Orléans, Le Président	Pour le Président Directeur Général de l'INSERM, et par délégation, le Délégué Régional

Ary BRUAND

Frédéric DELALEU

**Pour Le CHRU de Tours,
La Directrice Générale**

Marie Noëlle GERAIN BREUZARD

Pour POLEPHARMA, Le Président	Pour Le STUDIUM, Le Président
Philippe IVANES	Yves-Michel GINOT

Pour le Groupe IMT, Le Directeur Général	Pour MabDesign, Le Président
Hervé GALTAUD	Francis CARRE

« Dans le cadre de la convention, les informations recueillies feront l'objet de traitements informatiques destinés à l'objet de la convention. Ces traitements ont pour base juridique le présent contrat.
Les destinataires des données sont la Direction Générale Formation, Recherche, Economie, Emploi de la Région, responsable du traitement de la convention.
Les informations recueillies seront conservées pendant 10 ans, à compter de la date de clôture de la convention.
En cas de refus de communication des données obligatoires, la convention ne pourra être traitée. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée ainsi qu'au Règlement Général sur la Protection des Données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, d'opposition pour des motifs légitimes, de limitation des traitements et de portabilité des informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer par courrier en vous adressant au délégué à la protection des données de la Région Centre-Val de Loire, contact.rgpd@centrevaldeloire.fr ou 9 rue Saint-Pierre Lentin CS94117, 45041 ORLEANS Cedex 1 en joignant une copie de votre pièce d'identité.

Vous êtes informé de votre droit d'introduire toute réclamation auprès de la Commission Nationale de L'informatique et des Libertés (3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS Cedex 07)».



**Convention cadre
du Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES**

ENTRE

La Région Centre-Val de Loire, située 9, rue Saint-Pierre Lentin – CS 94117 - 45041 ORLEANS CEDEX 1, représentée par le Président du Conseil régional, Monsieur François BONNEAU, dûment habilité par la délibération de la Séance Plénière des 2 et 3 juillet 2020, **CPR n° 20**.

Ci-après dénommée « **la Région Centre-Val de Loire** ».

ET

L'Université d'Orléans, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel ayant son siège au Château de la Source, BP 6749, 45067 ORLEANS CEDEX 2, N° SIRET 194 508 552 00016 CODE APE 903 Z, représentée par Monsieur Ary Bruand, son Président,

Ci-après dénommée « **le Porteur Coordinateur** ».

ET

Le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Etablissement public à caractère scientifique et technologique, ayant son siège au : 3, rue Michel Ange, 75794 – Paris cedex 16, N° SIRET 180 089 013 00197 CODE APE 7219Z, représenté par son Président, Monsieur Alain FUCHS, lequel a délégué sa signature à Monsieur Ludovic HAMON, Délégué régional Centre-Limousin Poitou-Charentes, 3 E Avenue de la Recherche Scientifique, 45071 ORLEANS CEDEX 2,

Ci-après dénommé « **le CNRS** »,

ET

L'Université de Tours, Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, ayant son siège au 60 rue du Plat d'étain, 37020 Tours CEDEX 1, N° SIRET 193708005 00015 code APE 803Z, représentée par Monsieur Philippe Vendrix, son Président,

Ci-après dénommée « **l'Université de Tours** »,

ET

L'association dénommée LE STUDIUM, agence régionale de recherche et d'accueil international de chercheurs associés, agissant comme un institut d'études avancées sous la dénomination « Le STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies » association régie par la loi du 1er juillet 1901, ayant son siège social au 1, rue Dupanloup 45000, ORLEANS, N° SIRET 414 995 316 00034, Code APE 7219Z, représentée par Monsieur GINOT, son Président,

Ci-après dénommée « **le STUDIUM** »,

ET

L'association dénommée COSMETIC VALLEY, dont le siège est situé 1 place de la Cathédrale, 28000 Chartres, représentée par son Président, Monsieur Marc-Antoine JAMET, dûment autorisé par les statuts modifiés lors de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 24 juin 2011,

Ci-après dénommée « **COSMETIC VALLEY** »,

Ci-après collectivement dénommés, à l'exception de la Région Centre-Val de Loire et du Porteur Coordinateur, « Les Partenaires »,

Ci-après collectivement dénommés « Les Parties ».

PREAMBULE

Attendu que lors de la Commission Permanente du 14 octobre 2019, la Région Centre-Val de Loire a validé le lancement d'un nouvel Appel à projets plaçant la démarche Ambition Recherche Développement dans une perspective de long terme sous la dénomination « Ambition Recherche Développement Centre-Val de Loire » (ARD CVL), pour permettre de positionner au niveau national et international des pôles de recherche d'excellence, porteurs de développement socio-économique régional ;

Attendu que cet Appel destiné à sélectionner les programmes ARD CVL a donné lieu à des dossiers de candidatures qui ont pu être instruits ou sont en cours d'instruction et de dialogue avec les établissements concernés ;

La Région Centre-Val de Loire décide de soutenir la poursuite et transformation du Programme de recherche et développement « COSMETOSCIENCES », ci-après-dénoté « Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES ».

ARTICLE 1 – OBJET

Dans le respect des objectifs de la **Région Centre-Val de Loire**, du **Porteur Coordinateur** et de ses **Partenaires**, la présente convention définit les activités soutenues par la **Région Centre-Val de Loire** au titre du **Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES** ainsi que le cadre des relations financières afférentes entre la **Région Centre-Val de Loire**, le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires**.

Les objectifs du Programme sont les suivants :

- Positionner la région Centre-Val de Loire comme Région pilote de la dynamique de la recherche et de l'innovation en cosmétique sur le territoire national, européen et international
- Renforcer la valorisation socio-économique de la recherche en région Centre-Val de Loire en favorisant l'implication d'industriels de type PME et TPE dans les projets de recherche pour un transfert et une valorisation à moyen terme des résultats générés par les projets

Pour atteindre ces objectifs, le programme ARD CVL Cosmétosciences propose de :

- Promouvoir le rayonnement de la Région Centre-Val de Loire à l'échelle nationale et internationale en menant une dynamique partenariale active, coordonnée à une volonté et une action globale de structuration
- Renforcer une recherche transversale couvrant toute la chaîne de valeur de la plante à la peau grâce à la pluridisciplinarité des expertises régionales et au maillage territorial académique et industriel rassemblant l'ensemble des compétences fortes et complémentaires développées dans les phases précédentes.
- Accentuer la valorisation socio-économique en favorisant le transfert de technologies, de compétences, l'accroissement du chiffre d'affaire, de l'emploi des entreprises régionales partenaires, la détection de l'innovation et l'accompagnement des chercheurs vers le dépôt de projets transversaux ambitieux.

Le contenu prévisionnel de ces actions et projets est précisé ci-après, il sera approfondi et pourra être modifié dans les conventions de financement à venir.

ARTICLE 2 – CONTENU PREVISIONNEL DU PROGRAMME

Le Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES comprend les volets suivants :

2.3 Des actions transversales :

- **Dynamique partenariale**

L'objectif principal de cette action est de positionner le Centre-Val de Loire comme une région de référence et pilote de la recherche en cosmétique au niveau national, européen et international.

Pour répondre à ces objectifs ambitieux, un diagnostic préalable (état des lieux très fin sur la compétitivité des expertises académiques locales, des compétences complémentaires au national et à l'international, l'analyse des réussites et échecs à différents types d'appels et de financements, état de l'articulation avec les attentes des entreprises, etc.) et une analyse stratégique des opportunités de collaborations à haut potentiel d'innovation et de création de valeurs, devront fonder la définition des sous actions.

- **Valorisation socio-économique**

L'objectif principal de cette action est de positionner le Centre-Val de Loire comme un hub facilitant les collaborations et l'émergence de projets d'innovation.

Il s'agit de renforcer l'innovation avec des actions de détection, sensibilisation et accompagnement, mises en lien et de promotion de l'innovation.

- **Diffusion de la Culture Scientifique, technique et Industrielle (CSTI)**

L'objectif principal de cette action de vulgarisation de la recherche en cosmétique réalisée au sein du programme Cosmétosciences est de renforcer la diffusion de la culture scientifique auprès du grand public, en Centre-Val de Loire essentiellement. Il s'agit particulièrement d'accroître l'accès aux actions de culture scientifique auprès des publics qui en sont le plus éloignés (géographiquement, socio-culturellement et économiquement).

A l'aide de supports comme la malle cosmétique, des actions de médiation se déploieront dans le cadre scolaire auprès d'établissements ciblés, dans le cadre de la Fête de la Science, ou à d'autres occasions.

- **Gouvernance et animation du Programme**

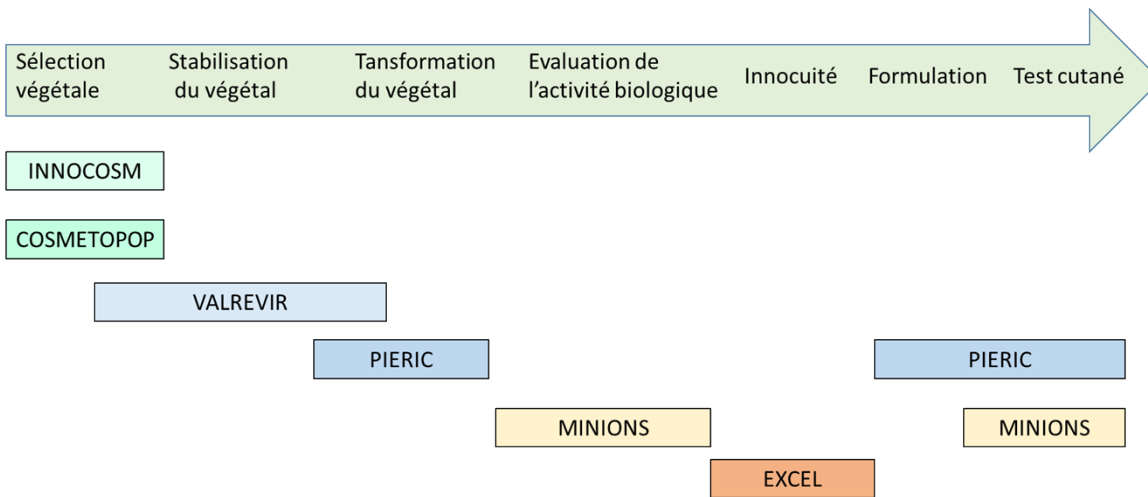
Pour définir la stratégie du programme, piloter et animer les actions à mettre en œuvre, et suivre la réalisation des actions, diverses instances et des modalités de gouvernance internes au Programme sont mises en place (Comité d'Orientation Stratégique, Comité de Pilotage et de suivi, Comité scientifique).

2.4 Des projets partenariaux de recherche :

Les attentes des consommateurs sur lesquelles la filière industrielle se focalise à ce jour sont tournées vers une cosmétique durable, efficace et sûre. Ainsi, les projets de recherche de l'ARD CVL Cosmétosciences participeront entre autre à la mise en place 1) de productions végétales biotechnologiques ou provenant de filières dédiées non destructives pour la biodiversité, 2) de procédés de stabilisation du végétal peu énergivores et respectueux de l'intégrité du végétal, 3) de procédés d'extraction limitant la consommation de solvant et utilisant de solvants bio-sourcés, 4) de mesures *in-vivo* de l'activité des produits avec des techniques non invasives et 5) un contrôle de leur non toxicité par des méthodes plus spécifiques.

Les retombées socio-économiques de ces projets concerneront non seulement les entreprises cosmétiques partenaires mais aussi les partenaires amont ou aval tels quel les producteurs ou les sociétés de services.

Ces projets se positionnent sur la chaîne de valeur du produit cosmétique :



Les objectifs des projets de recherche envisagés sont précisés ci-dessous.

○ **INNO-COSM - Nouvelles voies d'obtention de phytoactifs à visée cosmétique**

Objectifs scientifiques :

L'objectif de ce projet, réunissant des experts scientifiques académiques et industriels de disciplines complémentaires, est de développer des approches originales en matière de sourcing végétal pour la production de métabolites d'intérêt pour la filière cosmétique, par la maîtrise des conditions de production en systèmes biotechnologiques ou à partir de co-produits. L'identification des principaux facteurs limitants permettra de mettre en œuvre des moyens de bioproduction à haut débit de bioactifs dans des conditions de cultures contrôlées.

En réponse à la proposition de solutions alternatives à la production de produits naturels issues de l'extraction à partir de végétaux cultivés ou récoltés, ce projet a pour objectif de proposer l'établissement de ressources végétales issues soit du développement de systèmes biotechnologiques originaux basés sur la culture *in vitro* soit de la valorisation de co-produits végétaux pour l'établissement d'ingrédients cosmétiques. En particulier, le projet se propose de valoriser cinq plantes emblématiques du Centre-Val de Loire et compatibles avec la liste dite « Chine » pour la fabrication de produits cosmétiques autorisés à la diffusion sur ce marché.

Impact socio-économique et environnemental :

Le marché visé est celui des principes actifs valorisables dans les produits cosmétiques avec un dépôt de brevet envisagé. L'objectif étant que le partenaire non académique EVONIK (basé dans le 37) puisse proposer de nouveaux ingrédients biosourcés et produits selon des principes écoresponsables.

○ **COSMETOPOP - Valorisation des exsudats racinaires de peuplier à des fins cosmétiques**

Objectifs scientifiques :

La spécificité du projet porte en premier lieu sur l'identification de nouvelles molécules actives issues du compartiment racinaire de peuplier, peu étudié à ce jour chez cette plante modèle, et la découverte de propriétés très recherchées actuellement pour la filière cosmétique visant à protéger le microbiote cutané. En second lieu, un des aspects également innovant du projet consiste à comparer les molécules produites en condition hydrique normale par rapport à des conditions hydriques limitantes afin d'identifier des molécules aux potentialités différentes.

Impact socio-économique et environnemental :

Le projet permettrait l'obtention de nouvelles molécules à fortes potentialités pour la région Centre-Val de Loire valorisables via leur possible incorporation dans de nouvelles formulations cosmétiques, la pérennisation de l'emploi pour le personnel recruté durant le projet et la création d'un emploi en R&D au sein du groupe Alban Muller International, le principal partenaire économique. L'entreprise (unité de production dans le 28) se positionne d'ores et déjà comme un exploitant privilégié des dits résultats et envisage la possibilité d'un dépôt de brevet, soit sur l'application cosmétique des nouvelles molécules identifiées, soit sur leur méthode d'obtention.

Sur le plan écologique, ce projet s'inscrit dans une approche durable pour la cosmétique car les molécules pourront être produites via des procédés biotechnologiques « verts » qui seront sans impact sur la biodiversité et sans mobilisation de nouvelles surfaces agricoles.

○ **VALREVIR - Valorisation des Ressources Végétales & Innovation de Rupture**

Objectifs scientifiques :

Le projet s'intègre dans une démarche d'écoconception d'ingrédient cosmétique à partir de ressources végétales locales bien définies (la rose) obtenus par des éco-procédés de culture biologique, de stabilisation (NVprocess) et de transformation (éco-extraction) du végétal. Il s'appuie sur les expertises et l'expérience acquises lors de précédents projets qui ont déjà permis d'évaluer les potentialités et les difficultés de ce type de mises en œuvre.

L'équipe se propose d'optimiser à chaque étape le processus complet de la production du végétal rose à l'utilisation de certains de ces composants en cosmétique. Le projet a en effet pour objectif d'implanter en Centre-Val de Loire une chaîne complète de transformation du végétal écoresponsable par la mise en place d'une nouvelle plateforme de stabilisation du végétal et par le développement de procédés d'extraction écoresponsables appliqués à la rose. Ces innovations technologiques permettront de développer, à partir de roses cultivées en région, des ingrédients originaux respectueux du végétal en préservant au mieux ses qualités chimiques évaluées par des analyses phytochimiques modernes et biologiques démontrées sur des modèles d'objectivation performants et innovants.

Impact socio-économique et environnemental :

Pour BioEC, partenaire de Valrevir, ce projet est l'opportunité pour développer de nouvelles méthodes d'évaluation des propriétés biologiques sur du matériel végétal particulièrement bien maîtrisé et contrôlé. Ces nouvelles méthodes contribueront à élargir son offre de services.

Pour la société Nour&Vie, qui développe des solutions innovantes pour la stabilisation des matières par un procédé de séchage écologique et économique, le projet va lui permettre d'étendre son savoir-faire dans la stabilisation des végétaux par NVProcess. L'entreprise installe actuellement une plateforme de stabilisation du végétal en Centre-Val de Loire.

L'intérêt de l'entreprise locale Greenpharma (45) sera de commercialiser un ingrédient cosmétique à base de roses.

Autre partenaire local (basé dans le 45), France Pilté, société productrice de rosiers (marché de l'ornemental) pourra ainsi diversifier ses productions et développer de nouveaux usages.

○ **PIERIC - Procédés Intégrés Eco-Responsables pour des Ingrédients Cosmétiques**

Objectifs scientifiques :

Le projet PIERIC se propose de revisiter les principales étapes conduisant de la plante à l'ingrédient cosmétique, voire au produit de soin, avec une démarche éco-responsable, afin de limiter les volumes de solvants (plus ou moins toxiques) utilisés et produits lors des différentes étapes de traitement : extraction de bio-actifs de la plante, modification chimique des composés extraits, stabilisation des composés, pré-formulation d'ingrédients, formulation du produit. Dans ce même esprit, la mise en œuvre en ligne de ces étapes sera étudiée afin de proposer des procédés intégrés d'une plus grande efficacité.

Cette stratégie permettra de proposer aux acteurs de la chimie cosmétique, les solutions fluidiques adéquates pour effectuer une transposition rapide et efficace de procédés existants.

Impact socio-économique et environnemental :

Le projet donnerait aux entreprises du Centre Val-de-Loire une large compétence en éco-développement d'ingrédients ou de produits cosmétiques, compétence qui pourra être reconnue sur un plan national et ainsi générer une dynamique d'entraînement autour de cette thématique pour inciter d'autres entreprises à s'engager dans cette voie sur la région.

Il devient impératif de développer des procédés permettant d'utiliser des solvants ayant le moins d'impact sur l'environnement et des doses d'utilisations les plus réduites possible. Pour Alban Muller International, principal partenaire non académique du projet (unité de production dans le 28), le projet permettrait de mettre sur le marché les extraits de demain rentrant dans les cahiers des charges des nouveaux produits éco-responsable et Bio, dans un souci de protection de l'environnement.

CERTESENS (37), l'autre partenaire impliqué dans le projet, vise d'obtenir une avance concurrentielle sur la méthodologie de caractérisation sensorielle des formulations de ce secteur.

○ **MINIONS - Méthodes non Invasives pour la personnalisation des Soins dermo-cosmétiques**

Objectifs :

L'efficacité des produits cosmétiques passe par la pénétration contrôlée dans la peau des actifs qu'ils véhiculent. Connaître la composition et la morphologie de la barrière cutanée est essentiel pour comprendre les mécanismes de diffusion des Actifs Cosmétiques (AC). Ainsi, le développement des outils analytiques non invasifs décrivant la fonction barrière de la peau est un enjeu de taille offrant des perspectives vers la personnalisation des soins topiques. Ce projet repose sur l'élaboration d'une approche analytique multimodale, couplant spectroscopie Raman, imagerie ultrasonore haute résolution et photoacoustique et études biologiques pour collecter sur la peau humaine *in vivo* des informations biochimiques (hydratation, lipides, protéines,...) et histologiques (épaisseur et organisation des couches cutanées). En tenant compte de ces informations et des propriétés physicochimiques des formes cosmétiques, des modèles mathématiques corrélatifs et prédictifs des cinétiques de diffusion des AC seront proposés. A terme, pouvoir appréhender l'état de la fonction barrière par des analyses rapides permettra de concevoir des produits adaptés à chaque type de peau pour un effet optimal. La personnalisation des soins pour la peau sera renforcée par le développement d'une nouvelle génération de technologies de spray plasma qui pourra moduler les propriétés physico-chimiques des topiques sans perturbation ou altération mécanique de la fonction barrière. Les modifications des interactions moléculaires induites au niveau de la peau par l'application des AC sous forme de spray plasma pourraient agir sur leur comportement quant à leur pénétration cutanée et ces mécanismes d'action nécessitent d'être étudiés pour une meilleure compréhension et une optimisation de la délivrance des AC. La combinaison originale du spray plasma et de la spectroscopie Raman sur la peau *in vivo* permettra l'optimisation en temps réel des conditions d'application et ainsi une personnalisation à la carte des soins dermo-cosmétiques.

Impact socio-économique et environnemental :

Dans le projet MINIONS les partenaires industriels vont bénéficier des avancées en objectivations des produits cosmétiques sur peau en survie avec respectivement. Les Laboratoires ERIGER (start up implantée dans le 37) vont pouvoir valoriser leurs actifs cosmétiques et développer leur marché national et international. La société TRANSDERMA (37) pourra étoffer son offre concurrentielle et proposer des tests sur modèle de peau en survie. L'entreprise SPINCONTROL (basée dans le 37) en collaboration avec les académiques pourra proposer une nouvelle technique à ses clients. Les tests *in vivo* sont de plus en plus demandés et la spectroscopie Raman représente pour la société un argument de vente de ses services très fort auprès des grands groupes cosmétiques.

- **EXCEL- Extinction cellulaires sélectives pour la sécurité de composants cosmétiques**

Objectifs :

La seule façon reconnue aujourd'hui par les agences réglementaires pour identifier et quantifier l'impact d'une substance vers le consommateur est d'évaluer les effets de ce produit sur les cibles cellulaires et de définir les AOP (adverse outcome pathway, ou événements défavorables), sortes de cartes représentant des mécanismes de toxicité avec les acteurs moléculaires placés sur les voies de signalisation cellulaire. Il existe 3 types d'acteurs moléculaires : 1) les événements initiateurs moléculaires (MIE) qui représentent l'ensemble des interactions moléculaires initiales entre un composé et l'organisme ce qui déclenche des effets ultérieurs à des niveaux plus élevés d'organisation biologique, 2) les événements clés (key events) qui représentent les séries d'événements reliées par des relations de causalité aux processus initiés et 3) les résultats défavorables (Adverse outcomes AO) qui sont les

conséquences survenant à un niveau pertinent pour l'évaluation des risques).

L'équipe académique développera ici de nouveaux composés pour « éteindre » chimiquement une protéine cible dans une cellule ou dans un tissu pour utiliser ensuite ce système biologique rendu « knock out » (KO) qui permettra de déterminer l'implication de la cible dans une voie métabolique. Ce KO sera obtenu via la conception et la validation de PROTACs (proteolysis targeting chimera) des cibles considérées. Ceci permettra de déterminer si des nouveaux produits enclenchent un MIE et pourraient présenter un risque pour la santé du consommateur. Ces modèles permettront également de caractériser des ingrédients connus et formulations en étayant leur profil toxicologique ce qui permettra de prédire des interactions éventuelles entre les ingrédients d'une formule.

Impact socio-économique et environnemental :

L'entreprise STARLIGHT est le principal partenaire économique, qui attend les sondes d'extinction pour accroître son activité commerciale et qualifier de façon certaine le métabolisme d'actifs et de composants de formulations cosmétiques. Des brevets communs entre l'université d'Orléans et l'entreprise Starlight pourront alors être déposés avant exploitation commerciale.

Toutes les molécules produites sous la forme de kits de testing (incluant les méthodes d'utilisation) seront « les résultats » générés. Les fournisseurs d'ingrédients mais aussi les entreprises qui les incluent dans leurs formulations seront les clients de Starlight pour ces technologies. Ces produits offriront aux clients cosmétiques des solutions clé en main pour leurs problématiques sécuritaires et toxicologiques.

ARTICLE 3 : CONFIDENTIALITE

Sous réserve de stipulations contraires ou différentes dans les accords de consortiums relatifs aux conventions spécifiques, chaque **Partie** et chaque membre des instances de la gouvernance s'engagent à garder strictement confidentielles, et à ne pas divulguer et/ou communiquer à tout tiers par quelque moyen que ce soit, les informations reçues d'un autre membre et/ou auxquelles il aurait eu accès à l'occasion de l'exécution des projets de recherche du **Programme ARD CVL**, ainsi que les résultats générés dans ce cadre (ci-après « *les informations* »), et à ne les utiliser que pour l'exécution des projets du **Programme ARD CVL**.

Chaque **Partie** et chaque membre prendra toutes les mesures nécessaires pour préserver le caractère confidentiel *des informations*, y compris avec des tiers. Ces mesures ne pourront pas être inférieures à celles prises par lui pour la protection de ses propres informations confidentielles. Chaque membre s'engage à ne communiquer *les informations* qu'aux membres de son personnel et/ou sous-traitants appelés à en prendre connaissance et à les utiliser dans le cadre de l'exécution des projets de recherche du **Programme ARD CVL**.

Toutefois, les dispositions du présent article ne s'appliquent pas *aux informations* pour lesquelles le membre et/ou la **Partie** qui les reçoit peut prouver par écrit :

- qu'il les possédait avant la date de communication par le membre ou la **Partie** qui les divulgue,
- ou qu'elles étaient du domaine public avant la date de communication par le membre ou la **Partie** qui les divulgue, ou qu'elles y sont entrées par la suite sans qu'une faute puisse être imputée au membre qui les reçoit,

- ou qu'il les a reçues sans obligation de secret par un tiers autorisé à les divulguer.

Par ailleurs, les dispositions du présent article ne s'appliquent pas aux actions de communication auprès du grand public que la **Région Centre-Val de Loire** pourrait être amenée à réaliser pour valoriser son soutien au **Programme ARD CVL**. Toutefois, le contenu de ces actions de communication devra être validé par le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires**.

Les dispositions du présent article s'appliquent pendant toute la durée de la présente convention et cinq années après sa fin pour quelque raison que ce soit.

ARTICLE 4 – COMMUNICATION

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent à mentionner systématiquement le soutien financier de la Région au Programme dans leurs communications orales et écrites destinées à des tiers et relatives à l'action subventionnée ainsi que lors de toute manifestation liée au **Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES**.

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent ainsi à assurer la publicité de la participation régionale au Programme notamment en appliquant systématiquement le logotype de la Région Centre-Val de Loire, dans le respect de la charte graphique régionale, sur l'ensemble des supports en lien avec l'action subventionnée : documents (officiel ou non) destiné à des tiers relatif à l'action subventionnée, supports de communication multimédia, ainsi qu'en apposant sur les équipements et/ou bâtiments et infrastructures concernés les éléments distinctifs (panneaux, autocollants...) qu'il aura préalablement téléchargés ou commandés sur le site Internet de la Région.

Les éléments graphiques correspondants aux différents types d'affichage de la participation régionale sont disponibles selon les modalités suivantes :

1. Cas où le Porteur Coordinateur, et-ou ses Partenaires doivent apposer le logo de la Région sur un document officiel ; ce dernier est téléchargeable sur <http://www.regioncentre-valdeloire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Logotypes Région Centre-Val de Loire.
2. Cas où le Porteur Coordinateur, et-ou ses Partenaires doivent communiquer sur un chantier de construction ou de rénovation de bâtiment ; le dispositif de mise en œuvre de ce panneau de communication de chantier est téléchargeable sur <http://www.regioncentre-valdeloire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Panneaux de chantiers.
3. Cas où le Porteur Coordinateur, et-ou ses Partenaires doivent afficher le soutien de la Région sur des équipements, des stickers portant le logo sont disponibles sur commande sur <http://www.regioncentre-valdeloire.fr/accueil/les-services-en-ligne/charte-graphique/.html> Rubrique : Signalétique événementielle.

Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** s'engagent en outre à organiser toute manifestation et action de promotion du projet (conférence de presse, colloque, visite, inauguration officielle des

équipements et/ou bâtiments, infrastructures, éventuellement concernés par l'action subventionnée, etc.), en concertation avec les services de la Région.

Le **Porteur Coordinateur** et de ses **Partenaires** s'engagent en outre à ce que toutes les publications scientifiques associées au Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES mentionnent le soutien de la Région Centre-Val de Loire. Des remerciements, à la fin de l'article ou en note de bas de page, seront utilisés pour les mentions relatives aux financements ou contrats ainsi que pour toute information complémentaire :

- Français : « Ce travail a bénéficié d'une aide au titre du Programme Ambition Recherche et Développement COSMETOSCIENCES financé par la Région Centre-Val de Loire »
- Anglais : "This work has received support under the COSMETOSCIENCES Programme, with the financial support of the Région Centre-Val de Loire (France)".

ARTICLE 5 – BUDGET ET MODALITÉS DE FINANCEMENT

La Région Centre-Val de Loire-Val de Loire pourra engager sur la période 2020-2023 une **subvention maximale de 4 529 000 €** au bénéfice du **Programme ARD CVL COSMETOSCIENCES**.

Les financements de la **Région Centre-Val de Loire** seront apportés selon les modalités définies dans les conventions de financement à intervenir entre les **Parties**.

ARTICLE 6 – DUREE

La présente convention-cadre prend effet à sa date de notification et s'achève le 30 juin 2024. Elle pourra être dénoncée en cours d'exécution suivant les modalités définies à l'article 7.

ARTICLE 7 – DENONCIATION ET RESILIATION DE LA CONVENTION CADRE

7.1 Le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** peuvent renoncer, à tout moment, à l'exécution de la présente convention moyennant un préavis écrit de deux (2) mois et sans être tenu à une quelconque indemnité à ce titre. Dans ce cas la **Région Centre-Val de Loire** pourra mettre un terme aux différentes conventions de financement signées pour les actions en portefeuille engagées et le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** n'auront le droit qu'à la partie des aides accordées à ces divers titres et calculée au prorata des dépenses effectivement acquittées à cette date.

7.2 La **Région Centre-Val de Loire** peut décider, après mise en demeure écrite restée sans effet pendant une durée de trente (30) jours, de mettre un terme à la présente convention en cas d'inexécution injustifiée par le **Porteur Coordinateur** et ses **Partenaires** d'une des obligations qui leur incombent.

7.3 La **Région Centre-Val de Loire** peut de même mettre fin à la présente convention, sans préavis ni indemnité quelconque de sa part, dès lors que le **Porteur Coordinateur** et/ou ses **Partenaires** ont fait des déclarations fausses ou incomplètes dans la convention ou qu'il ne respecte pas la législation sociale et environnementale en vigueur.

ARTICLE 8 – DISPOSITIONS FINALES

8.1 Si une ou plusieurs stipulations de la présente convention, à l'exception de l'objet, sont tenues pour non valides ou déclarées nulles en application d'une loi, d'un règlement ou à la suite d'une décision définitive d'une juridiction compétente, les autres stipulations garderont toute leur validité.

8.2 En cas de difficulté d'interprétation entre l'un quelconque des titres figurant en tête des clauses et l'une quelconque des clauses, les titres seront déclarés inexistantes.

8.3 Sous réserve d'une éventuelle modification par voie d'avenant dans les conditions posées à l'article 7, la présente convention ainsi que les annexes en faisant partie intégrante, expriment l'intégralité des obligations des parties. Aucune condition générale ou spécifique figurant dans les documents envoyés ou remis par les parties ne pourra s'intégrer au présent contrat.

8.4 Le fait pour l'une des parties de ne pas se prévaloir d'un manquement de l'autre partie, à l'une quelconque des obligations visées dans la présente convention, ne saurait être interprété pour l'avenir comme une renonciation à l'obligation en cause.

Fait à Orléans, le 2 ou 3 juillet 2020, en autant d'exemplaires que de besoin.

Pour le Porteur Coordinateur, L'Université d'Orléans Le Président	Pour la Région Le Président du Conseil régional du Centre-Val de Loire et par délégation, la Vice-Présidente
Ary BRUAND	Anne BESNIER

Pour l'Université de Tours Le Président	Pour le CNRS Le Délégué Régional
Philippe VENDRIX	Ludovic HAMON

Pour COSMETIC VALLEY Le Président	Pour Le STUDIUM Le Président
Marc-Antoine JAMET	Yves-Michel GINOT

« Dans le cadre de la convention, les informations recueillies feront l'objet de traitements informatiques destinés à l'objet de la convention. Ces traitements ont pour base juridique le présent contrat.
Les destinataires des données sont la Direction Générale Formation, Recherche, Economie, Emploi de la Région, responsable du traitement de la convention.
Les informations recueillies seront conservées pendant 10 ans, à compter de la date de clôture de la convention.
En cas de refus de communication des données obligatoires, la convention ne pourra être traitée. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée ainsi qu'au Règlement Général sur la Protection des Données personnelles, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, d'opposition pour des motifs légitimes, de limitation des traitements et de portabilité des informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer par courrier en vous adressant au délégué à la protection des données de la Région Centre-Val de Loire, contact.rgpd@centrevaleloire.fr ou 9 rue Saint-Pierre Lentin CS94117, 45041 ORLEANS Cedex 1 en joignant une copie de votre pièce d'identité.
Vous êtes informé de votre droit d'introduire toute réclamation auprès de la Commission Nationale de L'informatique et des Libertés (3 Place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS Cedex 07)».

