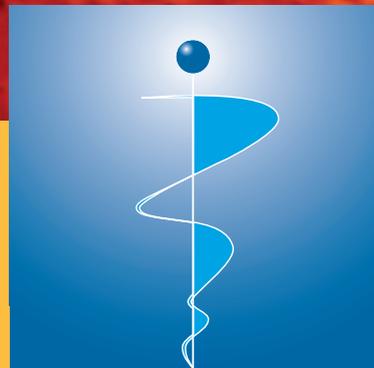
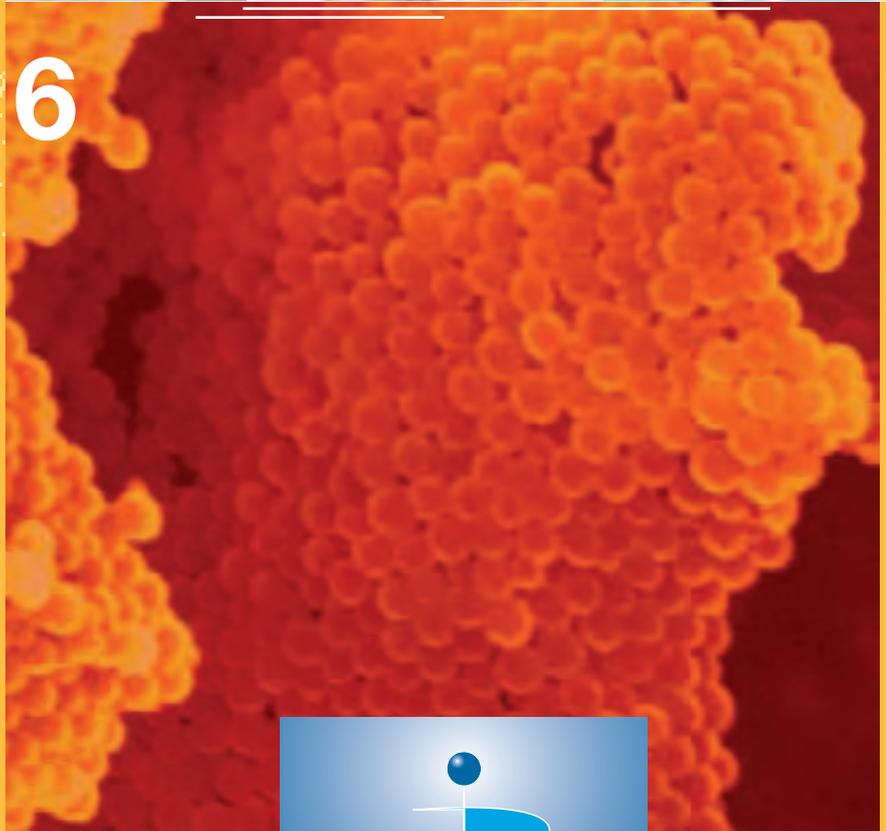




document de référence

2006



BIOALLIANCE
P h a r m a



Profil de la Société

BioAlliance Pharma est une « specialty pharma », société biopharmaceutique d'innovation, spécialisée dans le développement et la commercialisation de nouveaux produits thérapeutiques focalisés sur le cancer, les infections graves (VIH) et les affections opportunistes liées à ces pathologies.

La Société concentre son activité sur des besoins médicaux insuffisamment satisfaits et pour lesquels le phénomène de résistance aux médicaments entraîne des conséquences particulièrement graves.

Points clés

- 1 Médicament autorisé en France, en procédure de reconnaissance mutuelle en Europe
- 1 Filiale d'exploitation « Laboratoires BioAlliance Pharma SAS »
- 2 Technologies innovantes, Lauriad® et Transdrug®
- 3 Produits en phase III dans des développements internationaux
- 7 Millions investis en 2006 dans la R&D
- 9 Projets de R&D dans 2 technologies de « drug-delivery » et 1 portefeuille de Nouvelles Entités dans le cancer et le sida
- 10 Ans d'existence depuis la création en 1997
- 14 Familles de brevets et 62 brevets délivrés parmi 115 déposés
- 27 Millions d'Euros financés entre 1999 et 2004 par du capital-risque
- 30 Millions d'Euros levés lors de l'introduction en bourse sur Euronext en 2005
- 65 Personnes dans le groupe BioAlliance Pharma

Message des dirigeants



*Docteur
Dominique Costantini*

L'exercice 2006 a été une année de transformation pour BioAlliance Pharma à trois titres :

Dix ans de création

Fin 2006, date anniversaire de la création de BioAlliance Pharma : 10 ans pendant lesquels la société a gardé le cap que nous avons fixé lors de la création en 1997, à savoir développer, avec des alliances académiques, des produits et des stratégies thérapeutiques innovants dans les maladies graves telles que le cancer et l'infection à VIH.

Au cours de ces dix années, les alliances académiques nouées avec les grands organismes de recherche, CNRS, INSERM, Universités, Hôpitaux, se sont développés et les liens avec les chercheurs se sont maintenus et renforcés. Nombreux sont les chercheurs qui, venant des unités avec lesquelles nous avons signé des contrats, ont intégré BioAlliance Pharma au cours des années, faisant de cette aventure, non seulement une formidable aventure scientifique mais également une aventure humaine passionnante. BioAlliance Pharma est fière d'avoir su concilier les différents intérêts, pour amener des innovations depuis la recherche académique vers le développement et jusqu'à la commercialisation de médicaments. En ciblant les problèmes de résistance et en utilisant des systèmes de délivrance innovants ainsi que des concepts nouveaux, BioAlliance Pharma a trouvé un axe original de travail et su équilibrer les risques entre ses projets, ce qui lui a permis d'amener un premier produit sur le marché tout en travaillant sur des innovations fondamentales.

Ces 10 ans traduisent l'engagement de toute l'équipe, la conviction de l'excellence de la recherche académique française et la capacité à transformer des découvertes en produits, pour des besoins médicaux non satisfaits.

Un an de cotation

2006 a également été le premier exercice en tant que société cotée sur Euronext. En ouvrant son capital à de nouveaux actionnaires, BioAlliance Pharma accède à une dimension nouvelle et à une reconnaissance internationale. Cette ouverture donne à la Société non seulement des responsabilités nouvelles vis-à-vis de ses actionnaires et de la

communauté financière, mais aussi des enjeux différents en termes de communication et de management de l'information. 2006 a été une première prise de contact avec le marché ; 2007 affichera une nouvelle dimension dans la communication financière.

Une première autorisation de mise sur le marché

BioAlliance Pharma a reçu pour Loramyc® une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006, de la part de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Cette autorisation sera étendue aux autres pays européens dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans laquelle la France fait office de pays rapporteur.

Cette première AMM est la reconnaissance de la capacité de BioAlliance Pharma à aller au bout du processus de R&D et ainsi à transformer une innovation en médicament. La création d'une filiale d'exploitation ayant obtenu en 2006 le statut d'Etablissement Pharmaceutique renforce cette réalité et permettra une commercialisation directe dans les hôpitaux et en officine, avec l'appui de 10 attachés scientifiques.

Dans la poursuite de cette aventure scientifique, l'obtention de cette première AMM positionne BioAlliance Pharma auprès des prescripteurs et au plus près des besoins des patients.

Des actionnaires qui nous ont fait confiance

Faire le bilan de 2006 et des dix années écoulées, c'est remercier les actionnaires de BioAlliance Pharma qui ont su prendre le risque d'accompagner le projet. Ils ont fait confiance à l'équipe, à la qualité des projets, ils ont cru aux développements et aux marchés. Leur rôle est capital pour BioAlliance Pharma ; il est fondamental pour cette industrie, dans la détection des projets innovants et dans la création d'entreprises de valeur.

2006 a été une année de changement stratégique pour BioAlliance Pharma. Le modèle économique de « specialty pharma » devient une réalité en 2007, qui marque le départ d'une nouvelle phase : celle du développement commercial et international, celle de la croissance et des premiers revenus.

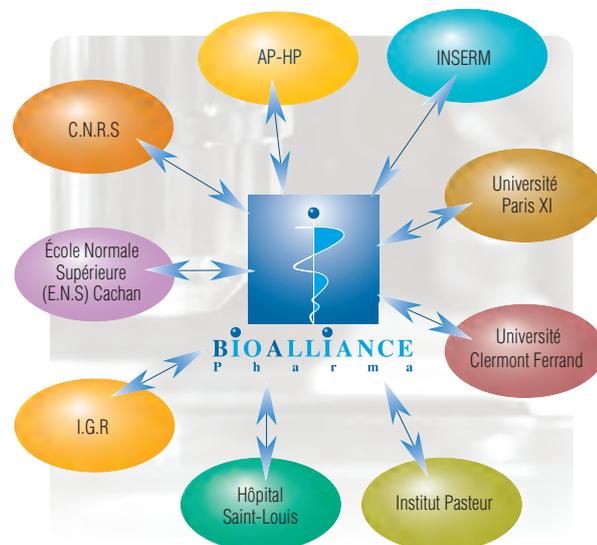
BioAlliance Pharma valorise l'innovation

Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de la notoriété de BioAlliance Pharma dans le milieu de la recherche

La Société a établi des relations durables avec des organismes français de recherche en santé

humaine de haut niveau tels que le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS), plusieurs centres universitaires dont ceux situés dans l'Université de Paris XI,

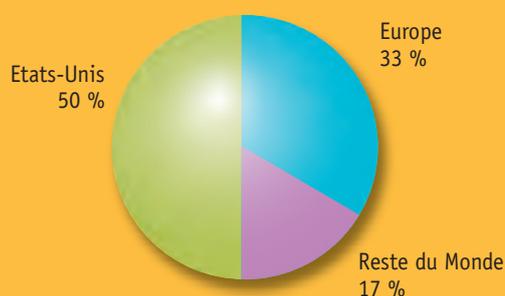
l'Institut Gustave Roussy (IGR) ou encore l'Institut Pasteur.



Un premier produit prêt à entrer sur le marché : le Loramyc® - Miconazole Lauriad®

La Société a obtenu en octobre 2006 une AMM en France, première étape d'une AMM européenne dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Ce produit a été approuvé pour le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH.

Marché estimé de Loramyc®



Présentation du marché entre 300 et 350 M€

Une étude ad hoc d'IMS Health, réalisée dans sept pays clefs (Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Espagne et Japon) représentant environ 80 % du marché global donne une estimation du marché en valeur entre 300 et 350 millions d'euros. Cette estimation englobe la classe des antifongiques buccaux (classe A1B dans la classification Anatomical Therapeutic Classification ou ATC) ainsi que la classe des antifongiques à visée systémique (classe J2A dans la classification ATC), qui représentent respectivement environ 30 % et 70 % dudit marché. L'Europe représente environ un tiers de ce marché en valeur, alors que les Etats-Unis en représentent environ la moitié.

Stratégie commerciale



Une force de vente managée en direct pour la commercialisation en France

En France, le groupe entend commercialiser ses produits avec sa propre force de marketing-ventes organisée au sein de la filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.



Des accords de partenariat en Europe et aux USA

Pour l'Europe, BioAlliance Pharma a annoncé le 8 mars 2007 la création d'une joint venture 50/50 avec la société Spepharm, dédiée à la commercialisation de Loramyc® en Europe, permettant une couverture appropriée et le développement d'un chiffre d'affaires significatif à l'hôpital et en oncologie.

Aux Etats-Unis, la Société recherche activement un partenaire pour préparer la future commercialisation de Loramyc® en Amérique du Nord en 2009.



Une croissance par étape

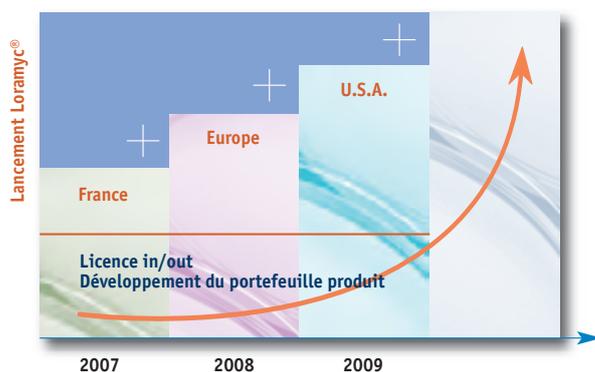
Utiliser le produit le plus avancé, le miconazole Lauriad® (Loramyc®), afin de générer des revenus par une entrée directe sur le marché pharmaceutique

Après une première étape de commercialisation en France dès 2007, la Société prévoit d'étendre en 2008 le lancement de Loramyc® en Europe.

Le lancement de Loramyc® aux Etats-Unis interviendra après accord de la FDA et identification d'un partenaire, lors d'une étape ultérieure estimée en 2009.

Poursuivre le développement des produits existants et saisir des opportunités d'acquisitions sélectives de produits

Parallèlement à ce processus d'élargissement du territoire de commercialisation de Loramyc®, la Société entend, d'une part poursuivre activement le développement de son portefeuille de produits, d'autre part le compléter par d'autres produits adaptés issus d'opportunités d'accords de licence appropriées.

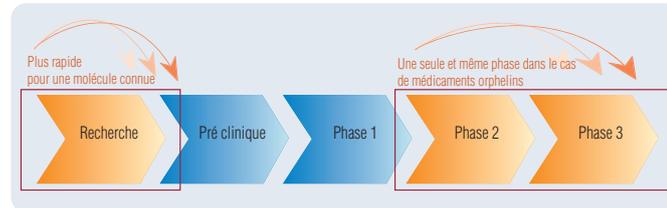




Recherche et développement

Des choix de développement permettant un accès rapide au marché

Limiter les risques et les coûts de développement grâce à des produits innovants, conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi. Cette stratégie permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.



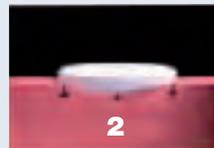
Limiter les risques et les coûts de développement en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères grâce notamment à certaines réglementations spécifiques comme l'enregistrement Fast Track (enregistrement accéléré pour les maladies sévères) ou la désignation de médicament « orphelin » qui autorise un seul essai pivot avant l'obtention de l'AMM et qui confère une protection supplémentaire.



Application le matin dans la fosse canine



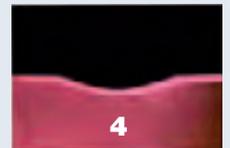
1 Comprimé sec placé dans la fosse canine



2 Adhésion à la muqueuse gingivale



3 Diffusion du principe actif



4 Disparition complète du comprimé

Deux technologies

La technologie Lauriad® repose sur un système de délivrance buccal permettant un ciblage muqueux original, libérant de façon précoce et continue une quantité de principe actif imprégnant le tissu infecté, et ceci, sans passage systémique. Loramyc® est la première spécialité antimycosique qui utilise cette technologie gingivale adhésive.

La technologie Transdrug® : des nanoparticules capables de contourner les mécanismes de résistance utilisant du polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA), un polymère breveté pour la délivrance d'un certain nombre de médicaments sous la forme de nanoparticules.





Les avancées cliniques de l'année

Trois produits en phase avancée de développement, Phase III : le miconazole Lauriad® (Loramyc®), doxorubicine Transdrug® et aciclovir Lauriad®

Loramyc® (BA-001 miconazole-Lauriad®)

BioAlliance Pharma mène actuellement un essai pivot de phase III aux Etats-Unis, autorisé par la FDA, dans les candidoses oropharyngées du patient immunodéprimé (HIV).

BA-003 doxorubicine-Transdrug®

La Société a obtenu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS pour son essai clinique de Phase II/III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie.

BA-021 aciclovir-Lauriad®

La Société a achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad® pour le traitement de l'herpès labial et a obtenu, début 2007, les premières autorisations des autorités compétentes en Australie, en France et en République Tchèque, permettant l'entrée en Phase III de ce produit.

Nouvelles Entités

BA-011

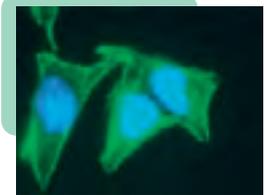
Une série d'entités chimiques ciblant l'intégrase est développée dans une nouvelle classe d'inhibiteurs du VIH. Cette enzyme est responsable de l'intégration et de la persistance du virus dans le génome du patient infecté.

BA-015

Un gène codant pour un peptide anti-invasif et anti-angiogénique (AMEP - domaine disintégrine de la Metargidine) a été sélectionné comme candidat médicament pour les cancers invasifs et métastatiques.

BA-016

Ce projet est centré sur un gène cible (Zyxine), dont la sous-expression est impliquée dans le phénotype tumoral. Un produit a été sélectionné en 2006, sur la base de résultats positifs in vitro sur des cellules cancéreuses montrant une restauration des contacts cellulaires, et sur la base de résultats in vivo démontrant une action anti-invasive.



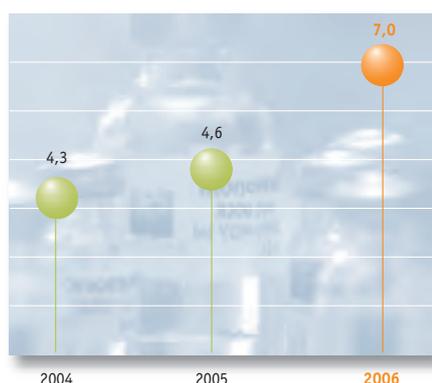
Indication	Recherche	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	Enregistrement
Technologie adhésive Lauriad®						
Candidose orale	BA-001 - miconazole (Loramyc®)					
Herpès labial	BA-021 - aciclovir					
Douleurs	BA-051 - fentanyl					
Technologie nanoparticulaire Transdrug®						
Cancer du foie	BA-003 - doxorubicine					
Cancer	BA-018 - anti-cancer					
HIV	BA-017 - anti-VIH					
Nouvelles Entités						
HIV	BA-011 - anti-intégrase du VIH					
Cancer	BA-015 - AMEP					
Cancer	BA-016 - Zyxine					
	2006	2007 - 2008				

Chiffres clés

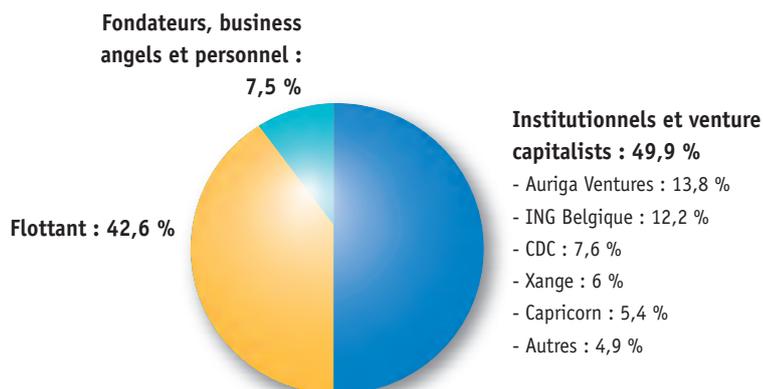
Les chiffres et indicateurs clés de la Société sont présentés ci-dessous. Ils sont présentés selon les normes IFRS et correspondent aux comptes consolidés BioAlliance Pharma incluant la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, créée en mars 2006 et consolidée selon la méthode de l'intégration globale.

Comptes consolidés - Normes IFRS (en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2006 (12 mois)	Exercice clos le 31/12/2005 (12 mois)
Chiffre d'affaires	460	0
Résultat opérationnel courant	(13 638)	(6 361)
Résultat net - part du groupe	(13 165)	(7 688)
Résultat net par action	(1,52)	(0,93)
Trésorerie fin d'année	17 574	29 114
Capitaux propres	18 974	29 564

Evolution des frais de RD en M€



Répartition de l'actionnariat au 6 février 2007



Cours de l'action

A la date du 31 décembre 2006, le capital social est fixé à 2 169 085,75 euros.

Il est divisé en 8 676 343 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune.

Les graphiques ci-contre retracent l'évolution des cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2006.



Gouvernement d'entreprise

Conseil de Surveillance

Jean Claude Deschamps
Président, membre indépendant

Georges Hibon
Membre indépendant

ING Belgique
Représenté par Denis Biju-Duval

François Sarkozy
Vice-Président, membre indépendant

Auriga Partners
Représenté par Bernard Dauger

Comité d'audit

Le comité d'audit est chargé de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables, de vérifier la mise en place et de contrôler les procédures de contrôle interne et de veiller à la qualité de l'information délivrée aux actionnaires.

Comité des rémunérations

Le comité des rémunérations émet toute recommandation au conseil de surveillance pour la rémunération des membres du directoire et la rémunération des membres indépendants du conseil de surveillance, y compris la répartition des jetons de présence.



Directoire

Dominique Costantini
Président, fondateur

Gilles Avenard
Directeur Général, fondateur

Le Directoire et le Conseil de Surveillance sont assistés dans leurs travaux d'un comité d'audit, d'un comité des rémunérations et d'un comité scientifique.

Comité de Direction



Comité scientifique

- Professeur Christian Auclair - Ecole Normale Supérieure (Cachan)
- Professeur François Clavel - INSERM - Bichat (Paris)
- Professeur Patrick Couvreur - CNRS - Faculté de Pharmacie (Chatenay Malabry)
- Professeur Jean-Marc Aiache - Professeur émérite - Université d'Auvergne



Document de référence



En application de l'article L 621-8-1-I du code monétaire et financier et de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 6 avril 2007 sous le numéro R.07-031.

Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de BioAlliance Pharma, 59, boulevard du Général Martial Valin - 75015 Paris ainsi que sur le site internet de BioAlliance Pharma : <http://www.bioalliancepharma.com> et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org.

BioAlliance Pharma
Société anonyme à directoire et conseil de surveillance au capital de 2 169 085,75 euros
Siège social 59, boulevard du Général Martial Valin - 75015 Paris
410 910 095 R.C.S. Paris

Sommaire

CHAPITRE 1. PERSONNES RESPONSABLES.....	10
1.1. Responsables du document de référence	10
1.2. Attestation des responsables du document de référence	10
CHAPITRE 2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	11
2.1. Commissaires aux comptes titulaires.....	11
2.2. Commissaires aux comptes suppléants	11
2.3. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006	12
CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUE	14
4.1. Risques relatifs à l'activité de la Société	14
4.1.1. Dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé : le miconazole Lauriad® (Loramyc®).....	14
4.1.2. Possibilité d'un échec commercial du miconazole Lauriad® (Loramyc®)	15
4.1.3. Risque commercial lié au stade de développement moins avancé des autres produits	15
4.1.4. Risques liés aux nouveaux systèmes de délivrance et aux nouvelles entités	16
4.1.5. Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.....	16
4.1.6. Risques spécifiques liés aux essais précliniques et cliniques.....	17
4.1.7. Risques liés aux effets secondaires éventuels des produits.....	17
4.1.8. Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments	17
4.2. Risques liés à la structure et à la stratégie de la Société	18
4.2.1. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-clef.....	18
4.2.2. Externalisation de la fabrication des produits	18
4.2.3. Les limites de la Société en matière de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	19
4.2.4. Concurrence	19
4.3. Risques du marché.....	20
4.4. Risques financiers	20
4.4.1. Historique des pertes d'exploitation - Risques spécifiques liés aux pertes prévisionnelles	20
4.4.2. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains	20
4.4.3. Risque de change.....	21
4.4.4. Risque de taux.....	21
4.4.5. Risque de liquidité	21
4.4.6. Risque sur actions	21

4.5. Risques juridiques	21
4.5.1. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle	21
4.5.2. Risques spécifiques liés aux contrefaçons	22
4.5.3. Risques liés aux accords de licences	22
4.5.4. Dépendance à l'égard de secrets commerciaux	22
4.5.5. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de fabrication	23
4.5.6. Risques liés à l'environnement réglementaire	23
4.5.7. Risques de mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	23
4.5.8. Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments	24
4.5.9. Risques liés aux crédits d'impôt recherche	24
4.5.10. Risques liés aux litiges	24
4.6. Risques industriels liés à l'environnement	24
4.7. Assurance et couverture des risques	24
4.8. Risque concernant l'activité de sous-traitance de recherche pour Eurofins-VIRalliance, Inc. (EVI)	25
CHAPITRE 5. INFORMATIONS CONCERNANT BIOALLIANCE PHARMA	26
5.1. Histoire et évolution de la Société	26
5.1.1. Raison sociale et nom commercial de la Société	26
5.1.2. Immatriculation de la Société et code APE	26
5.1.3. Date de constitution et durée de la Société	26
5.1.4. Siège social et forme juridique de la Société	26
5.1.5. Exercice social	26
5.1.6. Histoire et évolution de la Société	26
5.2. Cadre réglementaire	28
5.2.1. Essais cliniques	29
5.2.2. Autorisations de mise sur le marché	30
5.2.3. Prix et remboursement des produits	30
5.2.4. Statut d'établissement pharmaceutique	31
5.2.5. Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité	31
5.3. Investissements	31
CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITES	32
6.1. Principales activités	32
6.1.1. Présentation générale de la Société	32
6.1.2. Avantages concurrentiels de la Société	32
6.1.3. Stratégie	34

Sommaire

suite

6.2. Portefeuille de médicaments	36
6.2.1. Présentation générale des produits en développement	36
6.2.2. Médicaments utilisant la technologie Lauriad®	37
6.2.3. Médicaments utilisant la technologie Transdrug®	42
6.2.4. Nouveaux médicaments (NCE)	44
6.3. Principaux marchés	45
6.3.1. Le marché du miconazole Lauriad® (Loramyc®)	46
6.3.2. Le marché de l'aciclovir Lauriad®	49
6.3.3. Le marché potentiel du fentanyl Lauriad® dans la douleur du cancer	50
6.3.4. Le marché de la doxorubicine Transdrug®	51
6.3.5. Le marché des nouveaux médicaments (NCE)	52
6.4. Stratégie de commercialisation	53
CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME	54
7.1. Organisation fonctionnelle	54
7.2. Situation de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma	54
CHAPITRE 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	55
8.1. Fabrication	55
8.2. Installations	55
8.3. Environnement	56
CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	57
9.1. Situation financière	57
9.2. Résultat d'exploitation	57
CHAPITRE 10. TRESORERIE ET CAPITAUX	58
10.1. Trésorerie	58
10.2. Capitaux	60
CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	61
11.1. Recherche et développement	61
11.1.1. Présentation générale.....	61
11.1.2. Recherche et contrats de collaboration	61
11.1.3. Frais de recherche et développement.....	61

11.2. Brevets et licences	62
11.2.1. Droits relatifs à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant	62
11.2.2. Droits relatifs à la technologie Transdrug® et aux médicaments en découlant	63
11.2.3. Droits relatifs aux NCE	64
11.2.4. Immobilisation des brevets.....	64
11.3. Marques.....	64
CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES.....	65
12.1. Tendances	65
12.2. Perspectives.....	65
CHAPITRE 13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	66
CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE.....	67
14.1. Dirigeants, membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société	67
14.1.1. Composition du directoire (article 14 des statuts)	67
14.1.2. Composition du conseil de surveillance (article 16 des statuts)	68
14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.....	70
14.2.1. Conventions réglementées	70
14.2.2. Conventions conclues avec les membres des organes de surveillance et de direction	70
14.2.3. Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes de surveillance et de direction	70
14.2.4. Restrictions de cessions des actions	70
CHAPITRE 15. REMUNERATION ET AVANTAGES	72
15.1. Rémunération et avantages de toute nature, directs ou indirects attribués aux mandataires sociaux	72
15.2. Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions.....	73
15.2.1. Plans de BSA/BCE.....	73
15.2.2. Options de souscription d'actions	74
15.2.3. Capital pleinement dilué	75
15.3. Montant des sommes provisionnées aux fins du versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	75
15.4. Jetons de présence	75

Sommaire

suite

CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION76

16.1. Fonctionnement du directoire.....	76
16.1.1. Pouvoirs du directoire.....	76
16.1.2. Réunions du directoire.....	76
16.2. Fonctionnement du conseil de surveillance.....	76
16.2.1. Pouvoirs du conseil de surveillance.....	76
16.2.2. Réunions du conseil de surveillance.....	76
16.2.3. Règlement intérieur du conseil de surveillance.....	77
16.2.4. Evaluation du conseil de surveillance.....	77
16.2.5. Indépendance des membres du conseil de surveillance.....	77
16.3. Comités.....	77
16.3.1. Comité d'audit.....	78
16.3.2. Comité des rémunérations.....	78
16.3.3. Comité scientifique.....	79
16.3.4. Comités opérationnels.....	79
16.4. Contrôle interne.....	80
16.4.1. Rapport du Président du conseil de surveillance sur les conditions d'organisation et de préparation des travaux du conseil de surveillance et sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société.....	80
16.4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2006.....	85
16.5. Direction générale.....	86
16.6. Cadres dirigeants.....	87

CHAPITRE 17. SALARIES.....88

17.1. Nombre de salariés.....	88
17.2. Options consenties aux salariés.....	88
17.3. Contrats d'intéressement et de participation.....	88

CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....89

18.1. Actionnariat.....	89
18.1.1. Répartition actuelle du capital social et des droits de vote.....	89
18.1.2. Evolution de l'actionnariat au cours des trois exercices précédant l'exercice écoulé.....	90
18.1.3. Contrôle de l'émetteur.....	91
18.1.4. Pactes d'actionnaires.....	91
18.2. Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société.....	91

CHAPITRE 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	92
CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	93
20.1. Informations financières historiques	93
20.2. Etats financiers	94
20.2.1. Comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2006	94
20.2.2. Comptes sociaux de l'exercice clos au 31 décembre 2006	120
20.3. Vérification des informations financières historiques annuelles	136
20.3.1. Comptes consolidés - exercice clos le 31 décembre 2006	136
20.3.2. Comptes sociaux - exercice clos le 31 décembre 2006.....	137
20.4. Date des dernières informations financières	139
20.5. Informations financières intermédiaires et autres	139
20.6. Politique de distribution des dividendes.....	139
20.7. Procédures judiciaires et d'arbitrage	140
20.8. Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	140
CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	141
21.1. Principales dispositions statutaires.....	141
21.1.1. Objet social (article 2 des statuts)	141
21.1.2. Répartition statutaire des bénéfices (articles 29 et 30 des statuts)	141
21.1.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (article 7 des statuts)	142
21.1.4. Droits et obligations généraux attachés aux actions (article 12 des statuts)	142
21.1.5. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires.....	142
21.1.6. Droit au dividende (articles 12 et 30 des statuts)	142
21.1.7. Droit de vote (article 12 des statuts).....	142
21.1.8. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)	142
21.1.9. Assemblées générales (article 19 des statuts)	142
21.1.10. Convocations aux assemblées (article 20 des statuts).....	143
21.1.11. Participations aux assemblées (article 22 des statuts)	143
21.1.12. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle	143
21.1.13. Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts)	144
21.1.14. Identification des détenteurs de titres au porteur (article 10 des statuts)	144
21.1.15. Franchissements de seuils (article 8 des statuts)	144

Sommaire

suite

21.2. Capital social	146
21.2.1. Forme et mode d'inscription en compte des actions	146
21.2.2. Montant du capital	146
21.2.3. Modifications du capital social (article 8 des statuts).....	146
21.2.4. Achat par la Société de ses propres actions	146
21.2.5. Titres non représentatifs du capital	148
21.2.6. Titres donnant accès au capital	148
21.2.7. Capital autorisé et non émis	150
21.2.8. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	151
21.2.9. Evolution du capital social depuis le 1 ^{er} janvier 2004.....	151
21.2.10. Nantissements	152
21.3. Informations sur le titre	152
21.3.1. Place de cotation	152
21.3.2. Evolution et cours de l'action	152
CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS.....	154
CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....	155
CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	156
24.1. Nom et fonction du responsable de l'information	156
24.2. Documents accessibles au public	156
24.3. Calendrier indicatif de la communication financière.....	156
24.4. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois	157
CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	160
GLOSSAIRE.....	161

Note préliminaire

La présente note préliminaire fait partie intégrante du présent document de référence.

Dans le présent document de référence, la société BioAlliance Pharma est dénommée "BioAlliance Pharma" ou la "Société".

Lorsque cela n'est pas autrement spécifié dans le présent document de référence, les informations et données scientifiques et médicales résultent des connaissances de la Société, basées sur les résultats de ses recherches ou des publications scientifiques considérées par la Société comme pertinentes.

Les informations financières historiques sélectionnées par la Société et figurant dans le présent document de référence sont, sauf lorsque cela est précisé autrement, extraites de ses comptes clos le 31 décembre 2006 (12 mois) et renvoient pour les exercices antérieurs au document de référence 2005.

Les termes techniques les plus utilisés sont définis dans un glossaire figurant à la fin du présent document de référence.

Chapitre 1

personnes responsables

1.1. Responsables du document de référence

Madame Dominique Costantini, Président du directoire de BioAlliance Pharma.

Monsieur Gilles Avenard, membre du directoire et Directeur général de BioAlliance Pharma.

1.2. Attestation des responsables du document de référence

“Nous attestons, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à notre connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d’omissions de nature à en altérer la portée.

Nous avons obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu’à la lecture d’ensemble du document de référence.

Madame Dominique Costantini
Président du directoire

Monsieur Gilles Avenard
Directeur général

Chapitre 2

contrôleurs légaux des comptes

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International
100, rue de Courcelles
75017 Paris

Représenté par Monsieur Thierry Dartus, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

Désigné lors de la constitution de la Société pour une durée de six exercices, et dont le mandat a été renouvelé lors de l'assemblée générale du 17 novembre 2004 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004. Ce mandat expire à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Ernst & Young Audit

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche
11, allée de l'Arche
92037 Paris-La Défense Cedex

Représenté par Monsieur Franck Sebag, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

Nommé par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six exercices. Ce mandat expire à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Jean-Pierre Cordier

100, rue de Courcelles
75017 Paris

Nommé par l'assemblée générale du 17 novembre 2004 pour une durée de six exercices. Ce mandat expire à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Société Auditex S.A.

Tour Ernst & Young
11, allée de l'Arche
92037 Paris La Défense Cedex

Nommé par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six exercices. Ce mandat expire à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Les contrôleurs légaux n'ont pas démissionné et n'ont pas été écartés.

2.3. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société sur 12 mois du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006 :

(en euros)	Grant Thornton		Ernst & Young	
	2005	2006	2005	2006
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises et IFRS	40 000	73 800	40 000	74 500
Autres (travaux relatifs à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris)	161 460		170 000	
Total	201 460	73 800	210 000	74 500

Chapitre 3

informations financières sélectionnées

Les chiffres et indicateurs clés de la Société sont présentés ci-dessous. Ils sont présentés selon les normes IFRS et correspondent aux comptes consolidés BioAlliance Pharma incluant la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, créée en mars 2006 et consolidée selon la méthode de l'intégration globale.

<i>Comptes consolidés - Normes IFRS (en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le 30/12/2006 (12 mois)	Exercice clos le 31/12/2005 (12 mois)
Chiffre d'affaires	460	0
Résultat opérationnel courant	(13 638)	(6 361)
Résultat net - part du groupe	(13 165)	(7 688)
Résultat net par action	(1,52)	(0,93)
Trésorerie fin d'année	17 574	29 114
Capitaux propres	18 974	29 564

Dans la mesure où la Société n'a pas encore commercialisé son premier produit, le chiffre d'affaires est peu significatif et correspond à des prestations de service facturées à la société Eurofins-VIRalliance (EVI Inc.). Le groupe Eurofins a racheté fin 2005 les activités de diagnostic exercées auparavant par VIRalliance, filiale à 100 % de BioAlliance Pharma dissoute au cours de l'exercice 2005.

Le résultat d'exploitation est représentatif de l'activité de la Société, il comprend essentiellement les dépenses de recherche et développement et les frais de personnel de la Société.

L'évolution de la trésorerie est commentée à la section 10.1. du présent document de référence.

Chapitre 4

facteurs de risque

Introduction

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques focalisés sur le cancer, le HIV et les maladies infectieuses et opportunistes.

La Société recourt à deux technologies innovante de délivrance de médicament :

- la technologie Lauriad®, assurant un ciblage du site de l'infection grâce à l'adhésion d'un comprimé gingival mucoadhésif sur la muqueuse buccale. Cette technologie permet une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site même de la maladie ;
- la technologie Transdrug®, assurant un ciblage intracellulaire. Cette technologie issue des nanotechnologies est spécialement conçue pour atteindre le cœur de la cellule, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance des médicaments et contournant ainsi les mécanismes de résistance.

La Société a privilégié le développement de trois gammes de produits :

- des produits utilisant la technologie Lauriad® : la Société a développé le miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour le traitement de la candidose oropharyngée et réalise actuellement un essai clinique de phase II/III de l'aciclovir Lauriad®, pour le traitement de l'herpès labial ;
- un produit utilisant la technologie Transdrug® : le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie Transdrug® est à base de doxorubicine, agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La doxorubicine Transdrug® fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II/III pour le traitement du cancer primitif du foie ;
- de Nouvelles Entités (NCE) qui constituent un portefeuille de nouveaux médicaments capables d'inhiber de nouvelles cibles pharmacologiques. Ces produits sont destinés aux marchés de l'oncologie et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

4.1. Risques relatifs à l'activité de la Société

4.1.1. Dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé : le miconazole Lauriad® (Loramyc®)

La Société a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, en octobre 2006, pour son produit Loramyc® (miconazole Lauriad®), mais n'a ni obtenu l'autorisation de commercialiser dans les autres pays, ni achevé le développement d'autres médicaments.

Le Loramyc® destiné au traitement de la candidose oropharyngée est le produit de la Société le plus avancé dans le processus de développement et de commercialisation. Le lancement en France devrait intervenir dans le courant du 1^{er} semestre 2007. La Société a déposé en septembre 2005, auprès des autorités françaises, une demande d'AMM en Europe, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec la France comme pays rapporteur (voir section 6.2.2.1. du présent document de référence). L'instruction de ce dossier par la France démarrera début 2007. La Société ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra de la part des autorités réglementaires nationales, une AMM pour ce produit. Quand bien même elle obtiendrait ces autorisations, la Société n'anticipe pas que les AMM demandées puissent lui être délivrées au plus tôt avant début 2008.

Par ailleurs, l'agence américaine qui autorise la mise sur le marché des médicaments aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA), a autorisé, au mois de juillet 2005, le lancement d'un essai clinique de Phase III pour le miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux Etats-Unis. La Société a démarré durant l'été 2006 cet essai de Phase III aux Etats-Unis, en utilisant une société de recherche clinique sous contrat (CRO) en tant que sous-traitant. Néanmoins, la Société ne peut garantir que le rythme des inclusions des patients dans cet essai sera suffisant pour terminer l'essai dans le temps déterminé au préalable.

La Société entend, avec l'avancement en Phase III de cet essai, trouver un ou plusieurs partenaires pour commercialiser ce produit aux Etats-Unis et au Japon dans le cadre de contrats de collaboration et de licence qu'elle entend conclure. Il existe toutefois aujourd'hui encore des incertitudes tant sur l'identité du ou des partenaires que sur la nature du contrat de collaboration envisagé (contrat de licence ou contrat de distribution). La Société a engagé des consultants dans le but d'identifier des partenaires éventuels aux Etats-Unis et en Europe.

En outre, même si la procédure administrative américaine permet la conduite d'une seule étude clinique pivot de Phase III, la Société ne peut garantir que la FDA ne lui refusera pas le bénéfice de cette procédure, ou que d'autres modifications de son programme de développement liées notamment à l'obligation éventuelle de conduire des études complémentaires, ne retarderont pas d'autant l'AMM du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux Etats-Unis, ce qui pourrait entraîner une augmentation significative des coûts ou de la durée de développement du produit.

En tout état de cause, la Société estime que si elle devait recevoir des AMM du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux Etats-Unis et au Japon, celles-ci ne devraient pas pouvoir être respectivement obtenues avant la fin de l'année 2008 pour les Etats-Unis et le cours de l'année 2009 pour le Japon.

Le développement du miconazole Lauriad® (Loramyc®) a exigé et continuera d'exiger de la Société des investissements importants en temps et en ressources financières, ainsi que l'attention toute particulière d'un personnel très qualifié. En conséquence, si BioAlliance Pharma ne recevait pas les AMM européennes du miconazole Lauriad® (Loramyc®), ses perspectives et sa situation financière seraient affectées défavorablement de manière très significative.

4.1.2. Possibilité d'un échec commercial du miconazole Lauriad® (Loramyc®)

La Société projette qu'à court terme, la quasi-totalité de ses revenus directs proviendra de la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®), à condition que celui-ci reçoive les AMM et que la Société obtienne un prix satisfaisant dans la plupart des pays européens. Les revenus que la Société générera par cette commercialisation seront fortement dépendants, en premier lieu, de sa capacité à obtenir de la part des organismes de santé publics ou privés une tarification et un taux de remboursement appropriés, et en second lieu, du nombre de patients atteints de la candidose oropharyngée pour laquelle le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est indiqué.

En outre, la Société aura à faire face à la concurrence de thérapies alternatives qui existent aujourd'hui, ainsi que de celles résultant, le cas échéant, de la découverte et de l'exploitation de nouveaux traitements d'ici à la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®). Le principe actif du miconazole Lauriad® (Loramyc®) étant dans le domaine public, la Société devra, pour réussir, convaincre les prescripteurs de l'intérêt du système de délivrance Lauriad® par rapport à d'autres formulations du même principe actif.

Si BioAlliance Pharma ne parvenait pas à commercialiser le miconazole Lauriad® (Loramyc®) avec succès, la Société pourrait, compte tenu du stade relativement peu avancé de développement de ses autres produits, se trouver dans l'incapacité de mettre sur le marché d'autres produits pendant plusieurs années et ses revenus en seraient diminués ou retardés.

4.1.3. Risque commercial lié au stade de développement moins avancé des autres produits

En dehors du miconazole Lauriad® (Loramyc®), les autres produits de la Société sont dans leurs phases initiales de développement. Pour l'aciclovir Lauriad®, destiné au traitement de l'herpès labial, une étude clinique de pharmacocinétique et de pharmacodynamique de Phase I a été achevée au troisième trimestre 2005. Début 2007, la Société a obtenu les premières autorisations des autorités compétentes en Australie, en France et en République Tchèque, permettant l'entrée en Phase III de ce produit.

La doxorubicine Transdrug®, principal produit issu du programme de développement de nanoparticules de la Société, a fait l'objet d'une étude de Phase I/II (recherche de la dose à utiliser pour la suite du développement clinique) dans l'Union Européenne pour le traitement du cancer primitif du foie, une étude de Phase II/III (étude d'efficacité) sur ce produit a démarré en décembre 2006. Ce produit a obtenu le statut de médicament orphelin délivré par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la FDA.

Un troisième produit basé sur la technologie Lauriad® est à l'étude, en tant que candidat au développement. Les choix définitifs relatifs au développement de ce produit ne seront faits qu'après que la Société aura précisément défini le besoin médical, par des entretiens avec des spécialistes et une revue de la littérature scientifique. Cette démarche est également adoptée pour plusieurs autres candidats au développement utilisant la technologie Transdrug® : des formulations orales, un anticancéreux et un antirétroviral pour le traitement du VIH. Enfin, les trois projets du programme de NCE de la Société sont tous en phase initiale de développement ou en phase préclinique.

Afin d'achever le développement de ses produits et d'en assurer la commercialisation, la Société devra mettre en œuvre des efforts de recherche et développement considérables et procéder à de nombreux tests, obtenir des autorisations réglementaires et procéder à des investissements financiers importants. Pour le développement et la commercialisation de produits basés sur ses technologies, la Société est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi très négativement ses activités. Ainsi, même si elle est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

- la Société n'obtienne pas assez rapidement pour ses produits les AMM lui permettant de bénéficier d'une position concurrentielle sur les marchés visés ;
- la Société ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser avec succès ses futurs produits à un prix, à un taux de remboursement ou à une échelle lui permettant d'être rentable ;
- les futurs produits de la Société ne soient pas acceptés par les centres médicaux, les hôpitaux, les praticiens et les patients ou, d'une façon générale, ne rencontrent pas le succès commercial escompté ;
- les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants ; ou que
- les futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété de tiers.

Dans le cas où BioAlliance Pharma ne réussirait pas à développer ou à commercialiser ses produits, ses revenus continueraient à être limités et ses perspectives de développement seraient considérablement amoindries.

4.1.4. Risques liés aux nouveaux systèmes de délivrance et aux nouvelles entités

Les projets de développement des technologies Lauriad® ou Transdrug® de la Société étant des innovations portant sur le mode de délivrance de médicaments déjà connus, ils modifient en conséquence le rapport bénéfices/risques de principes actifs dont le profil chimique, toxicologique et pharmacologique est connu et établi. Chaque produit développé par la Société sur ces systèmes de délivrance donne naissance à un médicament nouveau, dont l'efficacité et la tolérance doivent être spécifiquement établies, car ce nouveau produit diffère de celui du principe actif initialement utilisé par ses nouvelles caractéristiques pharmacologiques. Il ne peut donc être garanti que ces composés offriront un rapport bénéfices/risques sur les indications et les populations de malades choisies équivalent à celui du principe actif déterminé antérieurement, ni que ces composés n'interagiront pas de manière imprévue et toxique avec les systèmes biologiques.

S'agissant des NCE développées par la Société, cette dernière devra tout au long de leur développement établir le rapport entre le bénéfice thérapeutique attendu et le risque toxique encouru, ce rapport devant être revu à chaque étape du développement préclinique puis du développement clinique. Pour l'instant, le profil toxicologique de ces nouvelles molécules est inconnu.

4.1.5. Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché

Pour obtenir une AMM pour l'un quelconque de ses produits, la Société doit démontrer, par de longs et multiples essais cliniques coûteux et à l'issue incertaine, que l'utilisation de ses produits est efficace et sans danger pour l'homme. Si la Société n'était pas en mesure de respecter son calendrier de développement ou si elle ne parvenait pas à mener à bien les essais cliniques de ses produits dans les délais impartis, ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être affectés défavorablement de manière significative.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, au rang desquels figurent les suivants :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui, à l'exception du Loramyc®, sont actuellement dans des phases cliniques non encore achevées, ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que seule ou avec des partenaires éventuels, elle parvienne à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, avec les ressources et dans les conditions prévues initialement ;
- le fait que les essais de la Société démontrent l'efficacité et l'innocuité de ses produits ;
- le fait que les produits de la Société soient approuvés pour une indication donnée ; et
- la capacité de la Société à annoncer des résultats cliniques plus prometteurs que ceux de ses concurrents.

De plus, des produits de la Société déjà approuvés pourraient se révéler peu sûrs et être retirés du marché, ou produire des effets dans le temps différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait limiter ou rendre impossible leur commercialisation.

4.1.6. Risques spécifiques liés aux essais précliniques et cliniques

Pour l'obtention d'une AMM de ses produits, la Société doit réaliser des essais précliniques et cliniques complets sur l'homme, afin d'en démontrer l'innocuité et l'efficacité. La réalisation d'essais cliniques s'échelonne en règle générale sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Les essais cliniques sont placés sous le contrôle de comités d'éthique, d'autorités réglementaires ou d'autres services administratifs. Les autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques s'il est avéré que les essais projetés ne respectent pas les standards réglementaires requis, notamment en termes de rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels. De plus, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient ou venaient à être exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux, pouvant être liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer à la Société de retarder ou interrompre l'essai. Au vu des résultats d'essai, la Société pourrait de même décider d'abandonner des projets de développement que celle-ci estimait initialement prometteurs.

De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par la Société ou ses éventuels partenaires dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être, sans ressources ou apports de connaissances ou savoir-faire supplémentaires.

La réalisation des essais cliniques dépend par ailleurs de l'indication, de la taille de la population affectée, de la nature du protocole clinique, de la proximité des patients et des sites cliniques, des critères d'éligibilité aux essais, de la concurrence pour le recrutement des patients, de la disponibilité de quantités suffisantes de produits, de l'assistance des tiers et de la conformité aux normes réglementaires.

De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet négatif significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.7. Risques liés aux effets secondaires éventuels des produits

Les produits de la Société en phase de développement clinique peuvent entraîner des effets secondaires indésirables graves ou des effets inattendus. A titre d'exemple, une toxicité locale ou une éventuelle hypersensibilité liée aux produits pourrait apparaître du fait d'une application aux muqueuses des produits issus de la technologie Lauriad®.

S'agissant des produits élaborés autour de la technologie Transdrug®, les médicaments anticancéreux choisis peuvent avoir des effets secondaires sévères ou graves pouvant affecter un ou plusieurs organes tels que le cœur, le poumon et les différentes lignées sanguines. Le cancer primitif du foie, pathologie visée par le premier produit issu de la technologie Transdrug®, est souvent compliqué d'une cirrhose associée. La combinaison de ces deux risques, un foie altéré et des médicaments qui auraient été normalement éliminés par le foie, peut multiplier les risques de toxicité et limiter le développement de produits dans cette indication. Le foie joue un rôle de filtre et une atteinte de la fonction hépatique due à une cirrhose entraîne une élimination ralentie des produits, ce qui conduit à des risques d'accumulation pouvant majorer les effets secondaires du produit.

Si les produits de la Société se révélaient inefficaces, ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, il lui serait impossible de les commercialiser et ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement, en seraient affectés défavorablement de manière significative.

4.1.8. Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

Sur beaucoup de marchés et notamment la France, le processus de fixation du prix de vente des médicaments dépend de décisions prises par des commissions et organismes publics ; de ce fait, il échappe largement au contrôle de la Société et constitue en conséquence un facteur de risque. Le prix peut en particulier être fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la Collectivité. Des précisions concernant les systèmes en vigueur en France et aux Etats-Unis figurent à la section 5.2.3. du présent document de référence.

La capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la vente de ses produits dépendra en partie du niveau de leur mise à disposition et de leur prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie, les organisations de gestion des soins et autres organisations.

Si des produits de la Société n'obtenaient pas un niveau de remboursement approprié, elle pourrait ne pas être en mesure de commercialiser ces produits.

Les gouvernements et autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouvelles thérapies. La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à appliquer les contrôles des gouvernements. L'adoption de ces propositions ou de réformes pourrait affecter l'activité de la Société et le niveau de ses revenus. La société ne peut donc garantir qu'elle réussisse à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments et le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, le chiffre d'affaires et la rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

4.2. Risques liés à la structure et à la stratégie de la Société

4.2.1. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-cléf

BioAlliance Pharma est en position de forte dépendance vis-à-vis des principaux membres de son équipe scientifique et de direction. La perte d'un ou plusieurs membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Celle-ci a conclu des contrats d'assurance "hommes-cléf", décrits en section 4.7. du présent document de référence, pour Dominique Costantini et Gilles Avenard. BioAlliance Pharma est, par ailleurs, désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire dans le domaine médical ainsi que dans le domaine concernant la mise sur le marché et la commercialisation des produits en Europe. Il existe sur le plan mondial une concurrence intense pour le recrutement de salariés qualifiés présentant un tel profil. La Société ne peut garantir qu'elle sera capable de continuer à attirer et à fidéliser ce personnel nécessaire au développement de ses activités. Dans le cas où la Société ne réussirait pas à attirer et à fidéliser ce personnel-cléf, la situation qui en résulterait pourrait avoir des effets défavorables significatifs sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.2.2. Externalisation de la fabrication des produits

La dépendance de la Société vis-à-vis de tiers et son absence d'infrastructure pour la fabrication de ses produits à l'échelle industrielle pourraient affecter sa capacité à développer et à commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

La Société dépend aujourd'hui de tiers pour la production de son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad® (Loramyc®). La Société pourrait être, de ce fait, dans l'incapacité de conclure des accords de sous-traitance pour la future fourniture commerciale du miconazole Lauriad® (Loramyc®), ou de le faire à des conditions favorables. Si la Société était dans l'incapacité de conclure des contrats de sous-traitance à des conditions favorables, le succès de la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) risquerait d'être remis en question. De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers entraîne des risques supplémentaires, auxquels la Société ne serait pas confrontée, si elle produisait le miconazole Lauriad® (Loramyc®) elle-même. Ces risques comprennent notamment :

- la non-conformité de ces tiers aux normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation par ces tiers des accords passés avec la Société ; et
- la rupture ou le non-renouvellement des accords conclus avec ces tiers pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure notamment des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM aux produits de la Société, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel des produits de la Société, des restrictions opérationnelles ou des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact défavorable significatif sur les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le cas où la Société changerait de fabricants pour le miconazole Lauriad® (Loramyc®), elle devrait procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication de ce produit en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Cette revalidation pourrait être coûteuse, longue, et pourrait requérir

l'attention des personnes les plus qualifiées de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte à rechercher un autre fournisseur, retardant d'autant la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®), ce qui pourrait aussi accroître les coûts de fabrication du produit. La Société devrait également démontrer, par des études pharmaceutiques, que le miconazole Lauriad® (Loramyc®), tel qu'il est produit par les nouveaux fabricants, est comparable à celui utilisé dans les deux essais cliniques de Phase III. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises, si les études pharmaceutiques ne parvenaient pas à démontrer la similitude du produit.

La Société externalise également les fabrications de ses produits en phase III, aciclovir Lauriad® et doxorubicine Transdrug® chez des sous-traitants en Europe ; la Société ne peut garantir que tous les lots produits seront conformes d'emblée et qu'il ne s'ensuivra pas des délais supplémentaires dans la réalisation des essais cliniques.

4.2.3. Les limites de la Société en matière de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution

Le groupe BioAlliance Pharma a mis en place, pour la France, un réseau d'Attachés Scientifiques qui est opérationnel depuis octobre 2006 et qui visite les praticiens hospitaliers, principalement en oncologie, afin de préparer le lancement de Loramyc®. Pour le reste de l'Europe, la Société a annoncé le 8 mars 2007 la création d'une *joint venture* 50/50 avec la société Spepharm, dédiée à la promotion de Loramyc® à travers l'Europe.

Dans le cadre de sa stratégie, la Société sera amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains de ses produits, en particulier en ce qui concerne la finalisation du développement et la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux Etats-Unis et au Japon.

La Société ne peut garantir qu'elle parvienne à conclure ces autres partenariats pour la vente et le marketing du miconazole Lauriad® (Loramyc®) ou d'un quelconque autre produit qu'elle développe, ni qu'elle parvienne à conserver les partenariats déjà conclus, à des conditions économiquement raisonnables.

4.2.4. Concurrence

Les marchés sur lesquels intervient la Société sont bien définis, très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des sociétés de taille plus importante, qui ont une plus grande expérience industrielle et commerciale et qui disposent de ressources nettement supérieures. En conséquence, la Société ne peut garantir que ses médicaments :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- seront concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients à la place des traitements existants ; et
- seront effectivement compétitifs par rapport aux autres produits pour traiter les mêmes indications.

Il est probable que de nouveaux développements se poursuivront au sein de l'industrie pharmaceutique et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux développés par la Société, ses concurrents pourraient fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. La Société ne peut exclure à ce titre que les sociétés et autres organismes publics et privés qui se trouvent actuellement en concurrence avec elle, ne fusionnent ou ne concluent des partenariats ou d'autres types d'alliance entre eux, et qu'ils ne deviennent, en conséquence, des concurrents plus agressifs. De plus, des développements technologiques rapides par ces concurrents pourraient rendre les médicaments de la Société ou ses éventuels produits obsolètes avant qu'elle n'ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour ses produits.

Même si les produits de la Société étaient commercialisés avec succès, ils pourraient tarder à être reconnus par le marché et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts par ses éventuels revenus. Afin de faire accepter au marché ses produits plutôt que ceux déjà présents, la Société devra consentir des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. A ce jour, la Société n'a pas entrepris d'activité marketing significative en dehors de la France. Enfin, les contrats conclus entre la Société et ses employés, en particulier le personnel-clé, ne comportent pas de clauses de non-concurrence. La Société ne bénéficie pas de la protection afférente à ce type de clauses, même si elle entend par ailleurs maintenir et développer une politique de fidélisation par l'attribution de titres donnant accès au capital aux personnes clés de la Société.

4.3. Risques du marché

Les marchés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense.

BioAlliance Pharma vise principalement les marchés de l'oncologie, de l'infection à VIH, des maladies infectieuses et des infections opportunistes, qui sont des marchés pour lesquels l'initiation de la prescription se fait en milieu hospitalier avec un suivi des patients en médecine de ville. Ces marchés se recoupent quand il s'agit d'infections opportunistes chez des patients fragilisés par un cancer, une immunodépression due au VIH ou par des traitements agressifs.

Les produits innovants développés par la Société s'adressent principalement aux marchés ciblés du traitement de la candidose oropharyngée par le miconazole Lauriad® (Loramyc®) et du traitement du cancer primitif du foie (HCC) par la doxorubicine Transdrug®. L'aciclovir Lauriad® est conçu pour le traitement de l'herpès labial et les NCE qui sont à un stade précoce de développement s'adressent à des marchés plus larges, cancer invasion résistance.

Pour tous ces produits et ces développements la Société peut rencontrer des concurrents qui pourraient pénaliser le futur marché de ces produits.

4.4. Risques financiers

4.4.1. Historique des pertes d'exploitation - Risques spécifiques liés aux pertes prévisionnelles

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 31 décembre 2006, les pertes cumulées s'élevaient à 37 millions d'euros en normes comptables françaises. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. La Société anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun de ses médicaments n'a généré de chiffre d'affaires. Son chiffre d'affaires actuel provient uniquement de l'activité de diagnostic réalisée, en sous-traitance, pour la société américaine Eurofins-VIRalliance, Inc.

La rentabilité du groupe dépendra de sa capacité, seul ou avec d'éventuels partenaires à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. A l'exception du miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour lequel une AMM a été obtenue et qui générera du chiffre d'affaires courant 2007, les seules ressources financières du groupe proviendront, dans un proche avenir, de versements effectués par des entreprises partenaires et, le cas échéant, de subventions publiques, d'associations privées ainsi que de revenus financiers. La Société n'anticipe pas de revenus consécutifs à la vente de produits autres que le miconazole Lauriad® (Loramyc®), à moyen terme. En cas de retard conséquent sur l'obtention du prix de Loramyc®, elle pourrait même ne vendre aucun produit à moyen terme. Par ailleurs, il est probable que la Société ne verse pas de dividendes à ses actionnaires à court et moyen terme.

4.4.2. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société considère cependant que les produits de l'augmentation de capital qu'elle a réalisée dans le cadre de son introduction en bourse sont suffisants pour couvrir ses besoins de financement jusqu'à l'arrivée des premiers revenus, si elle n'entreprend pas d'acquisitions majeures. La Société pourrait toutefois avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de divers facteurs, tels que :

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables ;
- des coûts exposés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts exposés par la Société pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ; et
- l'incapacité de la Société à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

4.4.3. Risque de change

Ce point n'est pas applicable à la Société.

4.4.4. Risque de taux

Ce point n'est pas applicable à la Société.

4.4.5. Risque de liquidité

Néant.

4.4.6. Risque sur actions

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement investie en OPCVM monétaires sur lesquels le risque actions est inexistant. Une information sur la valeur de marché du portefeuille de valeurs mobilières de placement à la clôture de l'exercice 2006 est incluse dans l'annexe aux comptes consolidés au chapitre 20.3.2.

Afin d'évaluer le suivi des principaux risques concernant son activité, la Société a mis en place, dans le cadre de son système d'Assurance Qualité, des Procédures Opératoires Standard de gestion sur le suivi mensuel des charges et des revenus affectés à chaque projet comparé au budget, sur le suivi, l'approbation et le paiement des factures fournisseurs, sur le suivi des contrats et des subventions et sur le suivi de la trésorerie.

4.5. Risques juridiques

4.5.1. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Dans le domaine pharmaceutique où la Société exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. Au moment du dépôt d'un brevet, d'autres brevets peuvent avoir une antériorité mais ne pas être encore publiés. La délivrance d'un brevet n'en garantit par conséquent pas la validité, ni l'applicabilité qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Par conséquent, la Société ne peut garantir que :

- elle développera de nouvelles inventions ;
- les demandes d'enregistrement de brevets qui sont en cours d'examen donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets ;
- les brevets délivrés ou donnés en licence à la Société ou à ses partenaires ne seront pas contestés par des tiers ou invalidés ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets soit suffisante pour la protéger de ses concurrents ;
- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers ; ou
- des tiers n'intenteront pas une action ou ne revendiqueront pas un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société.

La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine biopharmaceutique sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial sur le contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès ses brevets, qu'ils lui aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations. Enfin, les salariés de la Société qui ont participé aux inventions couvertes par les brevets pourraient prétendre être indemnisés en sus de leur rémunération au titre de leur contrat de travail. A cet effet, BioAlliance Pharma, en application du Code de la Propriété Intellectuelle, s'est engagé à reconnaître et à rémunérer les résultats innovants de ses inventeurs salariés. Cette reconnaissance s'est traduite par la mise en place d'une procédure de désignation des inventeurs, selon les critères définis par la loi de brevets, et la signature d'une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés, qui a été signée le 17 mars 2006 entre la direction générale et les représentants des délégués du personnel.

Dans ce cadre, les 18 inventeurs, dont certains sont cités sur plusieurs familles de brevets, qui sont salariés ou étaient salariés de BioAlliance Pharma au moment de l'invention ont été rémunérés pour un montant total de 52 650 euros. De plus, toute nouvelle demande de brevet déposée par BioAlliance Pharma mène désormais à la rémunération systématique des inventeurs salariés.

4.5.2. Risques spécifiques liés aux contrefaçons

Les concurrents de la Société pourraient contrefaire ses brevets. Afin d'empêcher la contrefaçon de ses produits, la Société pourrait devoir tenter des actions en contrefaçon longues et coûteuses. La protection vis-à-vis de l'utilisation non autorisée des droits de propriété intellectuelle est difficile et la Société ne peut garantir qu'elle réussira à en assurer le maintien.

De plus, avec l'expansion de l'industrie pharmaceutique et l'accroissement du nombre de brevets délivrés, le risque que les technologies de la Société donnent lieu à des actions en contrefaçon contre la Société s'accroît. Dans la mesure où les brevets de la Société protègent un grand nombre de composés, certains de ses brevets peuvent couvrir des composés dérivés protégés par des brevets détenus par des tiers et pourrait empêcher l'exploitation de ces composés par BioAlliance Pharma. Les demandes de brevet ne sont généralement pas publiées avant un délai de dix-huit mois à compter des demandes de priorité et, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. En outre, aux Etats-Unis, les brevets peuvent être accordés en fonction de la date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours l'attribution du brevet à celui qui a déposé en premier la demande. La publication des découvertes peut ainsi être retardée de plusieurs mois, et souvent de plusieurs années, par rapport aux dépôts de brevets et de découvertes. Par conséquent, la Société n'a pas la certitude que d'autres sociétés n'ont pas, avant elle, mis au point les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours ou été les premières à avoir déposé des demandes de brevet sur ces inventions.

Dans ce cas, la Société pourrait devoir obtenir les licences adéquates sur ces brevets, interrompre ou modifier certaines activités ou procédés, voire développer ou obtenir des technologies alternatives, ce qui est susceptible d'avoir des conséquences défavorables sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs.

4.5.3. Risques liés aux accords de licences

L'activité de la Société dépend d'accords de licence lui permettant d'utiliser les technologies telles que décrites à la section 11.2. du présent document de référence. Les licences concédées par les partenaires de la Société sur des technologies que celle-ci utilise ou cherche à utiliser pour ses produits stipulent qu'elles pourraient être révoquées si la Société ne se conforme pas à certaines conditions, notamment financières. Afin de respecter ces conditions, la Société pourrait devoir, conformément aux termes de ces licences, augmenter les ressources initialement affectées à ses projets de développement. De plus, l'obtention de ces licences peut être sujette au consentement de tiers qui pourrait être refusé. Les accords de licences conclus par la Société peuvent aussi comprendre des dispositions qui doivent être respectées par les concédants de la Société. Si la Société compte sur ses concédants pour poursuivre toute violation par des tiers des brevets dont la licence (notamment exclusive, en partie ou totalement) leur est octroyée, la Société ne peut toutefois garantir que ses concédants sont ou seront désireux d'engager de telles poursuites.

4.5.4. Dépendance à l'égard de secrets commerciaux

La Société fournit occasionnellement des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire certains tests, et, dans les deux cas, elle conclut des accords de confidentialité appropriés avec chacune de ces entités et un contrat de recherche lui attribuant les droits afférents à toute nouvelle invention. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société pourrait supporter d'importantes pertes en cas de revendication ou dans l'hypothèse d'une non-obtention par la Société d'une licence sur ces droits.

La Société s'appuie également sur des technologies, des procédés, du savoir-faire et des données confidentielles non brevetées qu'elle protège par des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains co-contractants. La Société ne peut toutefois garantir que ces accords seront respectés, que la Société disposera de recours suffisants en cas de divulgation, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou utilisées et développées indépendamment par des concurrents.

4.5.5. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de fabrication

La Société fait appel à des sous-traitants en matière de recherche et de fabrication de produits et n'a donc développé qu'un savoir-faire limité dans ces domaines. Bien que la Société estime que le nombre de sous-traitants pouvant lui offrir des capacités de recherche et de fabrication reste significatif, l'indisponibilité de ces derniers pour mener à bien un projet ou leur défaillance pourrait avoir un effet défavorable sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs.

4.5.6. Risques liés à l'environnement réglementaire

A ce jour, seul le miconazole Lauriad® (Loramyc®), a obtenu une AMM en France. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un quelconque de ses autres produits ou qu'elle obtiendra les enregistrements dans les autres pays. Les produits de la Société sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modifications. La FDA, l'AFSSAPS et l'EMA, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il serait impossible pour la Société d'accéder au marché nord-américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose à la Société de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention ou restreindre l'étendue des autorisations réglementaires. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que les éventuels partenaires stratégiques de la Société ou la Société elle-même pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les produits de la Société étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder ou d'augmenter de manière significative les coûts liés au développement, aux tests, à la fabrication et à la commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'AMM des produits de la Société, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation, si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser ses demandes en cours, des rappels de ses produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

4.5.7. Risques de mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La Société est exposée au risque de mise en cause de sa responsabilité, en particulier du fait de ses produits. La responsabilité de la Société pourrait également être engagée au titre de ses essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les autorités réglementaires, des sociétés de biotechnologie et de biopharmacie et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. Bien que la Société dispose d'une police d'assurance, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante, pour compenser les préjudices subis. De même, le coût

engendré par la modification de l'étendue de cette police pourrait être excessif. La difficulté occasionnée par le besoin de la Société de se protéger contre ce type de plaintes pourrait faire obstacle à la commercialisation de tout ou partie des produits qu'elle développe. Si la Société était poursuivie pour des dommages causés par ses produits ou procédés, sa responsabilité pourrait excéder sa police d'assurance et menacer la totalité de ses actifs.

4.5.8. Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments

Le déficit de certains systèmes nationaux de mutualisation et de prise en charge du coût des médicaments a conduit et pourrait conduire les pouvoirs publics dans certains pays à imposer des taxes sur les activités des entreprises exploitant des médicaments. L'introduction de telles taxes ou leur augmentation pourrait avoir un impact négatif sur l'activité et la rentabilité de la Société.

4.5.9. Risques liés aux crédits d'impôt recherche

La Société bénéficie de crédits d'impôt recherche, qui ont été remboursés et contrôlés au titre des années 1998, 1999, 2000 et 2001. Le remboursement du crédit d'impôt de 2002 a été demandé à l'administration fiscale fin 2006. Toutefois, concernant 2002 et les années suivantes, il ne peut être exclu que les services fiscaux ne remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société.

4.5.10. Risques liés aux litiges

Voir la section 20.7. du présent document de référence.

4.6. Risques industriels liés à l'environnement

Les programmes de recherche et développement de la Société, ses activités d'études précliniques et d'essais cliniques nécessitent le stockage, sous contrôle, l'utilisation et l'élimination de substances dangereuses et de matériaux biologiques, en particulier des principes actifs génotoxiques ainsi que des produits biologiques, y compris des virus pathogènes pour l'homme. La Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, à la fabrication, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses et de déchets biologiques. Même si la Société considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, elle ne peut néanmoins écarter le risque d'une contamination ou d'une blessure accidentelle occasionnée par ces substances dangereuses. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue responsable pour tout dommage en résultant et sa responsabilité pourrait excéder les limites de ses polices d'assurance ou être en dehors de leur champ d'application. En outre, la Société pourrait être amenée à supporter des dépenses significatives pour être en conformité avec les dispositions réglementaires relevant du droit de l'environnement actuellement en vigueur ou à venir.

Par ailleurs, en cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre sa production ou l'ensemble de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts à la Société qui pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait contraindre la Société à acquérir des équipements, à modifier des installations et plus généralement à engager des dépenses supplémentaires importantes, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.7. Assurance et couverture des risques

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société estime disposer d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment une couverture limitée pour les essais cliniques aux Etats-Unis, en France et dans tous les pays concernés par les essais. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver des niveaux d'assurance adéquats à l'avenir, dans la limite des disponibilités et des conditions du marché.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- Les polices d'assurance "dommages aux biens" qui couvrent classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces dans les locaux de la Société à Paris et à Châtenay-Malabry, avec un engagement maximum des assureurs en cas de sinistre portant sur un montant global de 500 000 euros. Cette police a été résiliée au 31 décembre 2006, et remplacée par une police identique. La Société a également souscrit deux polices d'assurance de ce type spécifiques à ses laboratoires situés à Paris et à Châtenay, couvrant les dommages respectivement à hauteur de 1 598 567 euros et à 1 356 796 euros.
- Les polices d'assurance de "responsabilité civile" qui couvrent la responsabilité civile de la Société du fait de l'exploitation de laboratoires procédant à la recherche et au développement, ainsi que la responsabilité civile professionnelle de la Société, la première s'élevant à un plafond global de 7 623 000 euros par sinistre et la seconde, à un plafond de couverture annuel de 152 450 euros par sinistre. Ce type d'assurance était souscrit auprès de deux assureurs distincts jusqu'au 31 décembre 2006, car l'un de ces deux contrats provenait de VIRalliance, ancienne filiale de la Société, qui a fait l'objet d'une transmission universelle de patrimoine, et a donc été transmis à la Société. En conséquence, à compter de cette date, une seule de ces polices est maintenue.
- Les polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Dans les pays où il n'y a pas d'obligation de souscrire un tel contrat d'assurance, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes et des garanties souscrites par des essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai. Au 31 décembre 2006, deux essais cliniques de phase III étaient en cours et couverts comme suit :
 - essai sur le Loramyc® aux Etats-Unis, au Canada et en Afrique du Sud : police couvrant les risques à hauteur de 5 000 000 euros ;
 - essai sur la doxorubicine en France : police couvrant les risques à hauteur de 6 000 000 euros.
- Une police d'assurance "hommes-clef" pour le Président du directoire, Dominique Costantini, et le Directeur général de la Société, Gilles Avenard, au cas où ces derniers seraient victimes d'accidents corporels survenant tant au cours de leur vie professionnelle que privée, avec un plafond garanti de 500 000 euros dans l'hypothèse d'un décès par accident ou d'une invalidité permanente par accident.
- La Société a également souscrit une assurance responsabilité civile de ses dirigeants et mandataires sociaux, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, le 19 décembre 2005 dans le cadre de l'admission de la Société sur un marché réglementé, avec un plafond garanti de 5 000 000 euros. Cette assurance fait suite à et remplace celle souscrite depuis le 8 mars 2001 qui couvrait le même risque avec un plafond garanti de 750 000 euros.

Compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires de la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence, cette dernière n'a pas souhaité souscrire à des polices d'assurance couvrant les risques de pertes d'exploitation.

Les primes d'assurance rattachées à l'exercice 2006 s'élèvent à 137 250 euros. Ce chiffre, qui représente une augmentation substantielle comparé à l'année 2005, se justifie par la souscription d'assurances pour les essais cliniques de Phase III d'aciclovir Lauriad®, de doxorubicine Transdrug® et de miconazole Lauriad®, dans tous les pays concernés.

4.8. Risque concernant l'activité de sous-traitance de recherche pour Eurofins-VIRalliance, Inc. (EVI).

BioAlliance Pharma a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale VIRalliance à une filiale du groupe Eurofins aux U.S.A. (EVI), afin de se désengager de cette activité qu'elle ne souhaitait pas poursuivre dans l'avenir, pour se concentrer sur ses activités pharmaceutiques. A la suite de ce transfert, BioAlliance Pharma n'exerce plus directement cette activité, hormis dans le cadre d'un contrat de prestation de services conclu avec EVI. La Société ne peut garantir, ni le succès de la société EVI au plan commercial, ni que le contrat se poursuivra jusqu'à son échéance en 2009 et qu'en conséquence, elle n'aura pas à reclasser le personnel affecté à cette activité avant ce terme.

Chapitre 5

informations concernant BioAlliance Pharma

5.1. Histoire et évolution de la Société

5.1.1. Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale et le nom commercial de la Société sont : “BioAlliance Pharma”.

5.1.2. Immatriculation de la Société et code APE

BioAlliance Pharma est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 410 910 095.

Son code NAF est le 731Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

5.1.3. Date de constitution et durée de la Société

La Société a été constituée le 24 février 1997. Elle a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris le 5 mars 1997 pour une durée de 99 ans expirant, sauf dissolution anticipée ou prorogation, le 5 mars 2096.

5.1.4. Siège social et forme juridique de la Société

Le siège social de la Société est situé Immeuble Les Chevrons, 59, boulevard du Général Martial Valin, 75015 Paris.

Son numéro de téléphone est le : + 33 (0) 1 45 58 76 00.

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français à directoire et conseil de surveillance soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce et du décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

La législation régissant l'activité de la Société est décrite à la section 5.2. du présent document de référence.

5.1.5. Exercice social

Depuis le 1^{er} janvier 2005, l'exercice social de la Société commence le 1^{er} janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.

5.1.6. Histoire et évolution de la Société

Présentation de la Société

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques focalisés sur le cancer, le HIV et les maladies infectieuses et opportunistes. Ces produits prennent en compte la résistance aux médicaments, notamment en facilitant leur prise par le patient et en permettant leur concentration ciblée sur le site même de la maladie.

La Société concentre son activité sur certaines maladies pour lesquelles les besoins médicaux sont insuffisamment satisfaits et pour lesquelles le phénomène de résistance aux médicaments entraîne des conséquences particulièrement graves.

La Société développe des médicaments ciblant des marchés thérapeutiques en évolution (cancers, VIH, maladies infectieuses et maladies opportunistes) et répondant aux besoins de médecins spécialistes principalement en milieu hospitalier. Elle conçoit et réalise des produits innovants à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi.

Depuis sa création en 1997, la Société a concentré ses activités sur le thème de la résistance aux médicaments.

Les actions permettant de contrôler ou prévenir l'apparition d'une résistance ou un échec thérapeutique sont multiples :

- favoriser le bon suivi du traitement (observance ou adhérence du patient à son traitement) ;
- délivrer des concentrations suffisantes du médicament au site de la maladie permettant une pression continue sur la cellule ou l'organisme causal ;
- contourner les mécanismes biologiques de résistance (à titre d'exemple les pompes transmembranaires) grâce à un meilleur ciblage intracellulaire ; et
- attaquer de nouvelles cibles avec des nouveaux produits.

Dans ce contexte, la Société a privilégié le développement de trois gammes de produits autour de :

- **La technologie Lauriad®** : améliorer la délivrance au site de la maladie

La première approche adoptée par la Société est celle du développement de technologies d'amélioration de la délivrance des médicaments, recherchées par l'industrie pharmaceutique, afin d'améliorer l'efficacité des médicaments et prolonger la durée de vie des produits.

La technologie Lauriad® permet l'adhésion d'un comprimé gingival mucoadhésif sur la muqueuse buccale, et améliore ainsi la délivrance au moyen d'une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site de la maladie. Cette libération est adaptée aux maladies locales des muqueuses et facilitée par une prise unique quotidienne.

BioAlliance Pharma a ainsi développé le miconazole Lauriad® (Loramyc®) dans le traitement de la candidose oropharyngée, pour lequel l'AMM France a été obtenue en octobre 2006. Ce produit suit une procédure de reconnaissance mutuelle en Europe, avec la France comme pays rapporteur, et fait également l'objet d'un essai pivot de phase III aux Etats-Unis.

La Société a aussi achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad® pour le traitement de l'herpès labial. Début 2007, la Société a obtenu les premières autorisations des autorités compétentes en Australie, en France et en République Tchèque, permettant l'entrée en Phase III de ce produit.

- **La technologie Transdrug®** : améliorer la délivrance par ciblage intracellulaire

La technologie Transdrug®, issue des nanotechnologies, est spécialement conçue pour le ciblage intracellulaire, améliorant l'efficacité et la tolérance des médicaments.

Le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie Transdrug® est à base de doxorubicine, un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La doxorubicine Transdrug® a fait l'objet d'un essai clinique de Phase I/II pour le traitement du cancer primitif du foie, dont les résultats encourageants ont été publiés en septembre 2006 (ACOS). La Société a reçu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS pour un essai pivot de phase II/III en Europe dans les cancers primitifs du foie inopérables.

- **Les NCE** : des entités innovantes visant de nouvelles cibles thérapeutiques

La Société développe un portefeuille de nouveaux médicaments (*New Chemical Entities* ou NCE) visant de nouvelles cibles thérapeutiques et destinés aux marchés de l'oncologie et du VIH. Ces nouveaux médicaments, développés sur la base de contrats de recherche et de licence passés avec des organismes de recherche français, sont à un stade préclinique.

Historique

BioAlliance Pharma a développé ses activités au travers de programmes de recherche sur la résistance aux traitements anti-cancéreux et anti-viraux qui ont été financés en 1998 et 1999 majoritairement par ses fondateurs et ont ensuite bénéficié de subventions d'organismes publics français d'aide à la recherche.

Une première levée de fonds en février 1999 a permis de financer la création d'un laboratoire installé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry dédié au développement industriel de nouvelles formes galéniques de médicaments anti-cancéreux.

Ces fonds ont en outre permis à la Société d'initier ses premiers essais cliniques sur des produits issus des technologies Lauriad® à partir de 2000 et des technologies Transdrug® à partir de 2001, ainsi que des projets de recherche relatifs à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à de nouveaux médicaments (NCE) agissant sur ces cibles.

Commencés fin 2002, des essais cliniques de Phase III ont été achevés en 2004 en Europe et en Afrique du Nord sur le miconazole Lauriad® (Loramyc®) et ont permis à la Société de déposer en septembre 2005 auprès des autorités françaises une demande d'AMM en Europe, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, avec la France comme pays rapporteur. Après l'obtention, en mai 2006, d'une autorisation de la FDA pour réaliser un essai clinique pivot de Phase III (sous le régime de l'*Investigational New Drug* - IND) aux Etats-Unis, la Société mène actuellement cet essai pivot de phase III aux Etats-Unis et en Afrique du Sud.

Pour faire face au développement de ses essais cliniques, la Société a placé ses titres sur le marché Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005, pour un montant de 30 millions d'euros.

A court terme, l'objectif principal de la Société est de générer des revenus par la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®). La Société projette dans un premier temps de commercialiser son premier produit en France en 2007 et a créé à cette fin, en mars 2006, une filiale d'exploitation, Laboratoires Bioalliance Pharma S.A.S. Cette dernière a recruté au troisième trimestre 2006 sa propre force de vente à destination des médecins spécialistes (oncologues, internistes, infectiologues, etc).

La Société prévoit d'étendre ensuite le lancement de Loramyc® en Europe. Dans le cadre de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle qui se poursuivra en 2007, la Société prévoit les premières autorisations de mise sur le marché dans certains pays européens fin 2007 et une mise sur le marché en 2008. Pour se développer sur ce territoire, la Société a signé le 7 mars 2007 un accord avec la société hollandaise Spepharm, afin de créer une filiale commune (*joint venture*) 50/50 dédiée à la promotion de Loramyc® à travers l'Europe. Cette stratégie lui permettra de se développer sur le marché européen.

En parallèle, la Société recherche actuellement un partenaire industriel aux Etats-Unis et prévoit une mise en place de ce partenariat en 2007.

La Société envisage à moyen terme d'utiliser l'expérience acquise pour commercialiser d'autres produits destinés aux mêmes médecins spécialistes. Ces produits pourront soit provenir du portefeuille de la Société, soit être acquis auprès d'autres entreprises biopharmaceutiques en fonction des opportunités se présentant à elle, BioAlliance Pharma souhaitant devenir un acteur reconnu du marché de la pharmacorésistance liée aux traitements du cancer, du VIH, des maladies infectieuses et des maladies opportunistes.

L'année 2006 a été une année de transformation pour la Société. Pour accompagner le développement de ses produits, elle a entrepris d'adapter son organisation avec la création d'une filiale d'exploitation et la mise en place de la direction du marketing et des ventes, et de renforcer ses compétences dans les domaines juridique, propriété industrielle ainsi qu'en recherche clinique, notamment afin de mettre en œuvre l'essai clinique américain. En matière d'accords commerciaux, la Société a mandaté, en mai 2006, une structure de consultance visant à renforcer sa couverture de "*business development*", tant en Europe qu'aux Etats-Unis. C'est la société de conseil Medical Synergy SA, qui, en relation étroite avec les dirigeants, est chargée de trouver les partenariats les plus adaptés pour BioAlliance et de développer des opportunités d'accords destinés à optimiser la stratégie de commercialisation et les revenus de la Société.

5.2. Cadre réglementaire

Des dispositions législatives et réglementaires, définies par l'AFSSAPS, la Commission européenne, l'EMA, la FDA et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

Les produits de la Société ne peuvent être mis en vente dans une juridiction sans l'obtention préalable d'une AMM. Afin d'obtenir l'AMM d'un produit, la Société doit fournir des preuves quant à l'efficacité et à l'innocuité de ce dernier ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. C'est dans ce cadre que sont réalisés les essais de développement pharmaceutique, les études précliniques et cliniques.

Schématiquement, le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte cinq étapes : (1) recherche, (2) développement pharmaceutique, études précliniques et fabrication, (3) essais cliniques chez l'homme, (4) demande d'AMM et (5) commercialisation. Les autorités réglementaires demandent qu'un suivi soit effectué après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés. De même, elles peuvent demander des essais complémentaires de Phase IV ou de Phase III concernant des populations particulières ou imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits.

Les délais imposés par le processus d'approbation réglementaire peuvent réduire *de facto* la période d'exclusivité d'exploitation des produits ou technologies brevetés.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits, suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également refuser des demandes d'AMM et entamer des poursuites judiciaires en cas de non-respect des normes applicables. Les autorités réglementaires ont enfin la possibilité de retirer des AMM si les normes réglementaires les régissant ne sont pas respectées.

5.2.1. Essais cliniques

Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement conduits en trois phases dites Phase I, Phase II et Phase III, généralement séquentielles, qui peuvent aussi se chevaucher.

Phase I : cette phase consiste en l'administration du produit, le plus souvent, à des sujets sains pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que leur distribution et leur métabolisme.

Phase II : le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance.

Phase III : des essais comparatifs à large échelle sont effectués chez des patients porteurs de la maladie étudiée vis-à-vis de traitements de référence, afin de produire suffisamment de données permettant de démontrer l'efficacité et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires.

Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation des produits pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Les essais sont alors dits de Phase IV.

Dans certains cas, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase I et de la Phase II en un seul essai de Phase I/II en acceptant un protocole de Phase II dans lequel les premiers patients subissent les tests spécifiques concernant la sécurité d'emploi et la tolérance, en particulier dans les pathologies où il est inapproprié d'effectuer des études de Phase I chez des volontaires sains, comme cela est le cas avec certains des produits de la Société tels que la doxorubicine Transdrug®.

De la même manière, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase II et de la Phase III en un seul essai de Phase II/III en acceptant un protocole de Phase III dans lequel un groupe limité de patients est traité et les résultats évalués. En fonction de ces résultats le nombre total de patients est déterminé pour que la Phase III ait une portée significative.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter une législation stricte. En outre, ces essais doivent suivre des normes de bonnes pratiques cliniques (BPC) définies par l'EMA, la FDA, et l'ICH, ainsi que des normes d'éthique telles que définies par la Déclaration d'Helsinki⁽¹⁾ de juin 1964.

En Europe, la réalisation d'un essai clinique de Phase I, Phase II ou Phase III nécessite l'obtention préalable d'une autorisation de l'autorité compétente du ou des pays dans lesquels la recherche est menée, ainsi que l'avis d'un comité d'éthique tel que le Comité de Protection des Personnes dans la recherche (CPP) ou l'*Institutional Review Board* (IRB) conformément à la Directive européenne 2001/20/EC. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients est à risque ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

(1) Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, "Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains".

S'agissant des Etats-Unis, une demande dite *Investigational New Drug* (IND) détaillant les protocoles des essais cliniques envisagés doit être déposée préalablement aux essais cliniques auprès de la FDA et être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. A défaut d'objection de la FDA, l'autorisation du lancement d'essais sous IND est valable 30 jours après réception. A tout moment au cours de cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu des réponses aux précisions qu'elle demande.

5.2.2. Autorisations de mise sur le marché

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé par une autorité de régulation nationale ou supranationale. Afin d'obtenir dans les meilleures conditions une AMM, il est impératif de fournir à l'autorité compétente toutes les informations médicales ayant trait au nouveau produit, comme sa toxicité, son dosage, son efficacité et son innocuité. La qualité de cette information est garantie par des essais précliniques et cliniques soigneusement encadrés. La taille actuelle et la nature de ces essais varient en fonction d'un grand nombre de facteurs, tels que la nature de la maladie, le traitement développé, les indications recherchées et les standards des soins.

Le dossier de demande d'AMM comprend le résultat des essais précliniques et cliniques, accompagné d'informations détaillées sur la composition et le processus de fabrication du produit. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites soit à l'autorité réglementaire d'un Etat Membre de l'Union Européenne (Etat de référence), pour être reconnues dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans les autres Etats Membres, soit, pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée. La procédure centralisée prévoit une demande, une évaluation et une autorisation unique permettant la commercialisation d'un médicament dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne. La procédure décentralisée requiert une demande d'autorisation dans chaque Etat Membre de l'Union Européenne, dans le cadre d'une procédure dite coordonnée.

Aux Etats-Unis, la FDA est compétente pour l'octroi d'une AMM.

Diverses réglementations en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis avec par exemple le *Food and Drug Administration Modernization Act* peuvent faciliter la mise sur le marché de nouveaux médicaments, en accélérant leur examen par les autorités réglementaires. Diverses conditions peuvent être exigées dans le cadre de ces procédures accélérées, telles la réalisation d'études cliniques postérieures à l'AMM.

De même, diverses réglementations en Europe et aux Etats-Unis encouragent le développement de traitements pour des maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. Ce statut est également disponible en Europe dans le cadre d'une législation de même nature pour les médicaments destinés au traitement d'une pathologie affectant au plus cinq personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant.

Dans le cadre d'une éventuelle commercialisation des produits de la Société, cette dernière devra respecter des réglementations strictes en matière d'étiquetage, de publicité, de promotion, de marketing et de distribution. Toute infraction à ces réglementations peut entraîner des avertissements, des injonctions de réparer aux infractions constatées, la saisie des produits ou des poursuites judiciaires, qui peuvent être de nature pénale dans certaines juridictions telle que la France.

5.2.3. Prix et remboursement des produits

Sur beaucoup de marchés, le prix des médicaments est soumis au contrôle de l'Etat, qui le fixe ou ne permet la prise en charge par la collectivité que d'un tarif forfaitaire, ce qui conduit indirectement à un alignement des prix des médicaments sur ce tarif forfaitaire. En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits de la Société soient pris en charge à l'hôpital (au travers d'un agrément pour les collectivités locales) ou remboursés par la Sécurité sociale. Le prix des médicaments sera négocié avec le comité économique des produits de santé après avis de la commission de transparence.

Aux Etats-Unis, bien que le prix des médicaments puisse être librement fixé par le laboratoire pharmaceutique qui l'exploite, des initiatives aux niveaux fédéral et local ont visé à faire baisser le coût total des soins de santé. Le Congrès américain et les législateurs de chaque Etat sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des

organismes privés de gestion de santé (HMO) aux Etats-Unis qui ont une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, ainsi que les propositions législatives pour réformer le système de santé ou réduire la couverture du système de Sécurité sociale, pourrait contribuer à faire diminuer les prix, permettre d'imposer des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits de la Société afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

5.2.4. Statut d'établissement pharmaceutique

La Société devrait également être soumise à un certain nombre d'exigences réglementaires permanentes de la FDA et de ses homologues régissant les établissements pharmaceutiques. En France, même si elle n'entend pas solliciter le statut d'établissement pharmaceutique fabricant, la Société a décidé de demander, au travers de sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma, une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant afin de passer en phase de commercialisation de ses produits, et ce au travers d'une structure d'exploitation dédiée.

La demande d'ouverture de l'établissement pharmaceutique exploitant a été déposée auprès de l'AFSSAPS dans le courant du premier semestre 2006. L'instruction de cette demande a comporté une vérification de la conformité des activités, ressources et sites de l'établissement aux normes applicables. Le 5 septembre 2006, la société Laboratoires BioAlliance Pharma a obtenu l'autorisation d'ouverture en tant qu'établissement pharmaceutique "Exploitant de médicaments autres que les médicaments expérimentaux". Dans le prolongement de cette décision, le pharmacien responsable a procédé, le 5 janvier 2007, à la déclaration effective de l'ouverture de l'établissement.

Aux Etats-Unis, la FDA se chargera notamment d'inspecter les sites de fabrication des produits de la Société pour vérifier qu'ils répondent aux normes BPF avant l'approbation de la demande d'AMM de ses produits. Après l'AMM, les autorités inspectent régulièrement les sites de production afin de vérifier que la réglementation y est bien respectée, en particulier au niveau du contrôle qualité et de l'archivage des informations. Le non-respect de ces exigences réglementaires peut assujettir un fabricant à des sanctions pénales ou administratives, telles que la suspension de la fabrication et le retrait des produits.

5.2.5. Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité

Dans les pays où elle opère, la Société est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, la santé et la sécurité qui s'appliquent, entre autres, à l'utilisation, au stockage, à la manipulation, au déchargement ainsi qu'à l'élimination des produits dangereux, notamment les produits chimiques et biologiques. L'impact de ces réglementations sur son activité est donc très significatif. Dans chacun de ces domaines, les autorités fédérales, nationales et locales ont des pouvoirs étendus et peuvent imposer des sanctions en cas de manquement.

5.3. Investissements

Comme expliqué par ailleurs dans le présent document de référence, la Société a fait le choix stratégique de travailler avec des partenaires externes pour l'ensemble des activités de recherche fondamentale, pour une partie des activités de développement (études cliniques), ainsi que pour la production, le stockage et la distribution de ses produits. De ce fait, l'activité de BioAlliance Pharma est très peu capitalistique, les seuls biens immobilisés étant divers aménagements ainsi que du matériel de bureau et de laboratoire, du matériel informatique ainsi que du mobilier de bureau. Au 31 décembre 2006, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 423 milliers d'euros, contre 337 milliers d'euros au 31 décembre 2005.

Afin d'éviter une immobilisation trop importante de ses ressources financières, la Société privilégie la location, notamment pour les locaux de son siège social et de son laboratoire, ainsi que pour les véhicules utilisés par sa force de ventes.

En conséquence, il n'est actuellement pas prévu d'investissement industriel lourd donnant lieu à des immobilisations.

L'essentiel des fonds levés par la Société depuis sa création soit un total de 59,4 millions d'euros (voir section 10.1. du présent document de référence) a été consacré au développement de son portefeuille de produits et à l'acquisition et l'enregistrement de brevets et de licences de brevets protégeant ses activités (voir section 11.2.4. du présent document de référence). Le groupe BioAlliance Pharma a également investi en 2006 dans la constitution d'une équipe de marketing-ventes, avec notamment le recrutement de 10 attachés scientifiques, en vue du lancement de son premier produit, le Loramy®. L'impact de ces dépenses sur la situation financière du groupe ainsi que les perspectives pour l'avenir sont commentés aux chapitres 9 et 10 du présent document de référence.

Chapitre 6

aperçu des activités

6.1. Principales activités

6.1.1. Présentation générale de la Société

Le modèle économique choisi par BioAlliance Pharma est celui de la “specialty pharma”. Ceci désigne une activité de développement et de commercialisation de médicaments destinés à des populations particulières sélectionnées, principalement suivies par des spécialistes et présentant des maladies sévères. Par rapport aux médicaments destinés à l’ensemble de la population suivi en médecine générale, ce modèle d’entreprise spécialisée permet des développements de produits innovants plus rapides, des coûts de recherche et développement moins élevés, des équipes de ventes spécialisées beaucoup plus restreintes, ce qui, en conséquence, facilite une croissance rapide.

L’année 2006 a été une année de **transformation** pour le groupe, avec la création d’une organisation marketing et ventes. Le plan d’affaire prévoit en 2007 la mise sur le marché du premier produit issu de la technologie Lauriad®, le Loramyc®, destiné spécifiquement à une infection opportuniste (la candidose) touchant les patients immunodéprimés par le cancer ou le HIV. Le groupe prévoit ses premiers revenus en 2007, issus des ventes directes ou d’accords de partenariat. Ces derniers visent à permettre la consolidation d’un portfolio robuste à haute valeur ajoutée.

Depuis sa création, la Société a privilégié le développement de trois gammes de produits autour de :

- **La technologie Lauriad®**, assurant un ciblage du site de l’infection grâce à l’adhésion d’un comprimé gingival mucoadhésif sur la muqueuse buccale. La technologie innovante développée permet une délivrance et une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site même de la maladie ;
- **La technologie Transdrug®** assurant un ciblage intracellulaire ; Cette technologie issue des nanotechnologies, est spécialement conçue pour atteindre le cœur de la cellule, contournant ainsi les mécanismes de résistance et augmentant de ce fait, l’efficacité et la tolérance des médicaments ; et
- **Des New Chemical Entities (NCE)**, visant de nouvelles cibles. Ces NCE constituent un portefeuille de nouveaux médicaments capables d’inhiber de nouvelles cibles pharmacologiques. Ces produits sont destinés aux marchés de l’oncologie et du virus de l’immunodéficience humaine (VIH).

6.1.2. Avantages concurrentiels de la Société

La Société estime qu’elle bénéficie d’un certain nombre d’avantages concurrentiels qui devraient lui permettre de favoriser le développement de ses projets et de soutenir sa croissance :

Un premier produit prêt à entrer sur le marché : le Loramyc® - miconazole Lauriad® - vient d’obtenir sa première autorisation de mise sur le marché en octobre 2006

La Société a obtenu une AMM en France, première étape d’une AMM européenne dans le cadre d’une procédure de reconnaissance mutuelle. La France présentera le dossier en tant que pays rapporteur au cours du premier semestre 2007. Ce produit a été approuvé pour *le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints d’un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH.*

Loramyc® permet d’obtenir une activité antifongique optimale du même ordre que celle des traitements systémiques, tout en restant volontairement ciblé au niveau de la cavité buccale et de l’oropharynx. Cette nouvelle stratégie thérapeutique permet de proposer une thérapie adaptée aux besoins médicaux et à l’écologie fongique de ces infections opportunistes invalidantes. La Société va, en 2007, entrer dans la phase de négociation du prix et du remboursement, et préparer le lancement du Loramyc® prévu en France pour 2007.

Trois produits en phase avancée de développement, Phase III : le miconazole Lauriad® (Loramyc®), doxorubicine Transdrug® et aciclovir Lauriad®

BioAlliance Pharma mène actuellement un essai pivot de phase III aux Etats-Unis, autorisé par la FDA, concernant le Loramyc® dans les candidoses oropharyngées du patient immunodéprimé (HIV). L'initiation de l'essai a été réalisée en mai 2006, avec un réseau d'experts scientifiques et d'investigateurs cliniques de tout premier plan, et avec notamment les grands centres spécialisés dans les pathologies orales de patients immunodéprimés. BioAlliance Pharma a obtenu l'accord de principe de la FDA concernant l'application d'une procédure prévue à l'article 505(b)(2) de la réglementation américaine, relative aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits (NDA), qui permet de soumettre une demande d'AMM sur la base d'une seule étude clinique pivot de Phase III, réalisée contre un produit de référence aux Etats-Unis. Dans ce cadre, la FDA a accepté le principe d'une indication large du miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour la candidose oropharyngée, quelle que soit la population ou la maladie sous-jacente (VIH, oncologie, patients en médecine interne, patients diabétiques, personnes âgées et patients souffrant d'affections chroniques).

La Société a reçu en décembre 2005 l'accord de l'AFSSAPS pour son essai clinique de Phase II/III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie. Cet essai pivot va permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doxorubicine Transdrug® en comparaison avec la pratique clinique standard existante "standard of care" (groupe contrôle). Si les résultats confirment l'efficacité de ce traitement, BioAlliance Pharma projette tout d'abord un enregistrement européen de ce produit dans le cadre du statut de médicament orphelin obtenu en Europe. La Société, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des autorités réglementaires, prévoit une première soumission en Europe durant le deuxième semestre 2009.

La Société a aussi achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad® pour le traitement de l'herpès labial. Début 2007, la Société a obtenu les premières autorisations des autorités compétentes en Australie, en France et en République Tchèque, permettant l'entrée en Phase III de ce produit.

BioAlliance Pharma conduira en 2007 trois essais cliniques de phase III pour trois produits.

Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche

La Société a établi des relations durables avec des organismes français de recherche en santé humaine de haut niveau tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Ecole Normale Supérieure de Cachan (ENS), plusieurs centres universitaires dont ceux situés dans l'Université de Paris XI, l'Institut Gustave Roussy (IGR) ou encore l'Institut Pasteur. Ces relations lui permettent d'accéder à des propositions de nouveaux projets dans le domaine du développement de médicaments destinés à maîtriser la résistance aux médicaments. La Société a pu sélectionner des programmes innovants en collaboration étroite avec les meilleurs spécialistes du domaine.

Un portefeuille de produits comportant des risques indépendants

Les produits développés par la Société ne sont ni en relation d'interdépendance les uns vis-à-vis des autres, ni dépendants d'une technologie unique, ce qui permet à la Société de limiter l'impact que pourrait avoir l'arrêt éventuel du développement d'une technologie ou d'un produit sur le reste des activités de développement de la Société.

Dans le même temps, les connaissances accumulées pour chaque produit utilisant la technologie de délivrance Lauriad® ou la technologie nanoparticulaire de Transdrug® peuvent permettre d'optimiser et accélérer le développement d'autres produits élaborés autour de la même technologie, notamment par une meilleure connaissance de la tolérance et des procédés de fabrication et d'industrialisation des produits.

Une structure de coûts permettant une croissance flexible et par étape

La Société confie la réalisation d'une partie de ses activités de recherche à des centres de recherche extérieurs, ce qui lui permet de bénéficier d'une flexibilité importante dans l'orientation de ses activités de recherche et d'en réduire le coût. En outre, sa stratégie commerciale qui cible un marché de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier, au moyen d'une force de vente et de marketing concentrée et qualifiée, doit lui permettre de limiter le coût de commercialisation de ses produits. La Société prévoit la mise en place d'un réseau de distribution ou de licences devant générer des revenus progressifs et permettre une croissance progressive de la structure de commercialisation des futurs produits de la Société.

Une équipe dirigeante expérimentée et internationale

Les fondateurs et principaux dirigeants de la Société, Dominique Costantini et Gilles Avenard, sont issus de grands groupes pharmaceutiques et possèdent une forte expérience dans le domaine de la recherche, du développement et de la mise sur le marché de produits de spécialités.

La Société a recruté en janvier 2006 Florence Dupré, en qualité de directrice marketing et ventes. Florence Dupré possède dix ans d'expérience dans les secteurs marketing et commercial au sein de grands groupes pharmaceutiques. Son expérience s'est concentrée dans les domaines d'activité de la Société, à la fois sur des produits de prescription de spécialistes et sur des produits hospitaliers, en particulier dans le domaine de l'infectiologie et du VIH. Elle a pour mission d'assurer la stratégie marketing et commerciale de la Société, ainsi que la direction de l'exploitation au sein de la filiale d'exploitation nouvellement créée. Pour préparer le lancement du Loramyc®, la Société a recruté en 2006 un directeur des ventes doté d'une riche expérience en oncologie et une équipe d'attachés scientifiques expérimentée, qui rencontrera en priorité les oncologues et les infectiologues hospitaliers.

Pour accompagner sa croissance, la Société a recruté en novembre 2006 Nicolas Fellmann, au poste de directeur financier. Diplômé de l'École de Management de Lyon (EM Lyon), Nicolas Fellmann, 39 ans, possède une expérience internationale de plus de 10 années dans l'industrie pharmaceutique. Il exerçait précédemment des fonctions de directeur trésorerie, fiscalité et audit au sein de la direction financière de Pfizer France. Nicolas Fellmann a commencé sa carrière au sein du groupe Ernst & Young, qu'il a quitté en 1995 en tant qu'auditeur financier senior.

La Société s'est également renforcée au plan juridique, au plan des affaires réglementaires et au plan de la propriété industrielle, en intégrant des compétences spécifiques dotées d'une riche expérience industrielle et internationale.

En matière d'accords commerciaux, la Société a mandaté en mai 2006 une structure de consultance visant à renforcer sa couverture de "business development", tant en Europe qu'aux Etats-Unis. C'est la société de conseil Medical Synergy S.A., dirigée par le Dr Emile Loria basée à San Diego, qui, en relation étroite avec les dirigeants, est chargée de trouver les partenariats les plus adaptés pour BioAlliance et de développer des opportunités d'accords destinés à optimiser la stratégie de commercialisation et de revenus de la Société. Doté d'une grande expérience du milieu biopharmaceutique, le Dr Loria occupait précédemment les fonctions de président et directeur du "business development" chez IDM Pharma. Il avait auparavant favorisé le rapprochement puis la fusion d'IDM avec Epimmune, société cotée au Nasdaq, dont il était le président et le "Chief Executive Officer".

6.1.3. Stratégie

En s'appuyant notamment sur les avantages concurrentiels décrits à la section 6.1.2. du présent document de référence, la stratégie de BioAlliance Pharma consiste à assurer la croissance de l'entreprise en construisant un portefeuille de produits équilibrés en terme de risques. Les investissements en recherche et développement et en marketing et ventes se feront par étapes successives, en parallèle avec un flux de revenus croissant, issu des ventes directes des produits ainsi que d'accords de partenariats privilégiés sur certains territoires.

Les axes suivants supportent cette stratégie :

Développer des médicaments dans des marchés où la demande en nouveaux produits est continue et les besoins médicaux insuffisamment satisfaits

En décidant de consacrer son activité à la lutte contre la résistance aux médicaments, un problème de santé publique dont l'importance ne cesse de croître, la Société cible des marchés en forte expansion (oncologie, VIH, maladies infectieuses et opportunistes), pour lesquels existent de réels besoins d'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Les causes classiques de résistance aux traitements comprennent l'insuffisance de suivi du traitement par le patient et le non-respect du dosage prescrit. BioAlliance Pharma a choisi de prévenir et de traiter cette résistance dès son apparition, en mettant en œuvre des technologies innovantes facilitant la délivrance des médicaments sur des cibles infectieuses ou cellulaires. Elle entend ainsi améliorer l'efficacité du traitement et simplifier la vie du patient fragilisé, tout en réduisant les effets indésirables. BioAlliance Pharma développe aussi des NCE qui agissent directement sur de nouvelles cibles thérapeutiques pour lesquelles aucun mécanisme de résistance ne s'est encore développé.

Cibler des marchés dont la pénétration requiert une force de vente limitée (marchés hospitaliers et de médecine spécialisée)

BioAlliance Pharma développe des produits répondant aux besoins de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier (oncologie, VIH, maladies infectieuses et opportunistes). Le groupe a créé en septembre 2006 son infrastructure de marketing et de vente dédiée aux besoins spécifiques d'un nombre limité de prescripteurs spécialisés et de leurs malades. Le marché du cancer et des infections opportunistes qui l'accompagnent, malgré le considérable besoin thérapeutique existant, demeure un marché très fragmenté avec des tailles de marché restreintes pour des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique. Ceci permet à des sociétés biopharmaceutiques de développer leur propre portefeuille pour ces domaines particuliers.

Pour les applications de ses médicaments qui viseraient des marchés plus larges que les marchés ciblés décrits ci-dessus et au sein desquels les prescripteurs seraient plus nombreux (pédiatrie, gériatrie ou médecine générale), BioAlliance Pharma pourra privilégier des accords de partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

Utiliser son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad® (Loramyc®), afin de générer des revenus par une entrée directe sur le marché pharmaceutique

Le groupe entend commercialiser son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad® (Loramyc®), à compter de l'obtention de son prix, avec ses propres forces de vente et de marketing, afin de générer des revenus sur le marché pharmaceutique français.

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) vise à la fois le marché du VIH et celui du cancer, en ciblant le traitement de la candidose oropharyngée, une maladie potentiellement grave qui peut se développer chez les malades immunodéprimés (cancers sous traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie ou malades infectés par le VIH).

La Société prévoit de lancer le Loramyc® en France en 2007 par sa filiale d'exploitation et d'étendre ensuite, en 2008, le lancement de Loramyc® en Europe. Dans le cadre de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle qui se poursuivra en 2007, la Société prévoit les premières autorisations de mise sur le marché dans certains pays européens fin 2007 et une mise sur le marché en 2008. Dans le cadre de la *joint venture* avec la société Spepharm, le groupe entend construire sa force de ventes en Europe, permettant une couverture appropriée et le développement d'un chiffre d'affaires significatif.

Aux Etats-Unis, la Société recherche activement un partenaire pour participer à l'essai clinique pivot et préparer la future commercialisation de Loramyc® en Amérique du Nord en 2009.

Limiter les risques et les coûts de développement grâce à des produits innovants, conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi

En capitalisant sur des données scientifiques existantes concernant des principes actifs connus, la Société peut concentrer ses efforts sur le développement de modes de délivrance originaux de ces principes actifs qui leur confèrent un profil pharmacologique innovant.

Cette stratégie permet à la Société de réduire le risque global lié au développement de ses produits, ainsi que les délais et les coûts correspondants. Cette stratégie permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.

Limiter les risques et les coûts de développement en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères

Le positionnement de la Société sur les maladies sévères à travers la doxorubicine Transdrug® et les NCE, doit lui permettre d'accélérer le développement de nouveaux produits dans ces secteurs, grâce notamment à certaines réglementations spécifiques comme l'enregistrement *Fast Track* (enregistrement accéléré pour les maladies sévères) ou le statut de médicament "orphelin" qui autorise un seul essai pivot avant l'obtention de l'AMM et qui confère une protection supplémentaire.

Poursuivre le développement des produits existants et saisir des opportunités d'acquisitions sélectives et de concessions de licences de produits

La Société souhaite compléter la vente de ses produits en Europe, si ceux-ci sont autorisés, par l'ajout d'autres produits adaptés, issus soit de son portefeuille interne, soit d'opportunités d'accords de licence appropriées, sur les marchés visant le cancer, le VIH, les maladies infectieuses et les maladies opportunistes.

6.2. Portefeuille de médicaments

6.2.1. Présentation générale des produits en développement

BioAlliance Pharma prévoit de mener en 2007 trois programmes de développement clinique de Phase III sur trois produits, basés sur ses technologies de délivrance Lauriad® et Transdrug®.

Les premiers produits en développement de la Société utilisant la technologie Lauriad® renforcent l'efficacité de l'administration de deux principes actifs anti-infectieux, connus et hors brevet, le miconazole, un agent anti-fongique agissant sur tous les *candida* et l'aciclovir, un antiviral agissant sur les virus de l'herpès simplex de type 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2).

Le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie nanoparticulaire Transdrug® transforme le profil pharmacologique de la doxorubicine. La doxorubicine est un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers et qui est largement utilisé en cancérologie dans les premières lignes de polychimiothérapie (notamment pour le traitement des cancers du sein et des cancers hématologiques).

En outre, la Société a conclu des contrats de licence avec des instituts de recherche français, dans le but de disposer d'un portefeuille prometteur de NCE en développement préclinique, qui ciblent les marchés de l'oncologie et de l'infection par VIH.

Le tableau ci-après présente l'état actuel du portefeuille des produits de la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence et la progression dans le développement que la Société souhaite mettre en place en 2007- 2008 :

Produit	Indication	Recherche et développement optimisation	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	Dépôt d'un dossier d'AMM
Innovation Lauriad® (Technologie adhésive)							
Miconazole	Candidose orale						FR : 2005 EU : 2007
Aciclovir	Herpès labial						
Fentanyl	Douleurs résistantes						
Innovation Transdrug® (Technologie nanoparticulaire)							
Doxorubicine	Cancer primitif du foie (HCC)						
Anticancéreux	Cancer						
Anti-rétroviral	VIH						
Nouvelles entités (NCE)							
Intégrase	VIH						
AMEP	Cancer						
Zyxine	Cancer						

* Estimation.

■ 4^{ème} trimestre 2006

■ 2007 - 2008

Le produit le plus avancé développé par la Société est le miconazole Lauriad® (Loramyc®). Une AMM pour ce produit a été obtenue en octobre 2006 pour la France et une procédure de reconnaissance mutuelle avec la France comme pays rapporteur débutera en 2007 pour l'Union Européenne. Un essai clinique pivot de Phase III aux Etats-Unis a été autorisé par la FDA (voir section 6.2.2.1. du présent document de référence). L'initiation de cet essai a été réalisée en mai 2006.

En ce qui concerne l'aciclovir Lauriad®, la Société a aussi achevé une étude de Phase I pour le traitement de l'herpès labial et obtenu des autorités réglementaires, en février 2007, l'autorisation d'entrer en clinique Phase III en Australie, en France et en République Tchèque.

Enfin la Société a reçu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS, pour son essai clinique de Phase II/III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, dans le cadre d'un statut de médicament orphelin obtenu pour cette indication.

6.2.2. Médicaments utilisant la technologie Lauriad®

La technologie adhésive de médicaments Lauriad® permet une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site des infections buccales. La technologie Lauriad® cible les maladies locales des muqueuses ou le passage transmuqueux des médicaments. Elle permet des traitements plus concentrés au site de la maladie mais aussi plus espacés (une prise par jour) et apporte ainsi un suivi thérapeutique facilité pour le patient (meilleure observance). Le comprimé gingival muco-adhésif de Loramyc® repose sur un système de délivrance buccal permettant un ciblage muqueux original, libérant de façon précoce et continue une quantité de principe actif imprégnant le tissu infecté, et ceci, sans passage systémique. Loramyc® est la première spécialité antimycosique qui utilise cette technologie gingivale adhésive.

Le comprimé gingival a été conçu de façon à pouvoir rester fixé dans la cavité buccale tout en libérant progressivement le principe actif. Le comprimé gingival est désintégré en fin de libération. La matrice du comprimé, qui lui confère ses propriétés muco-adhésives, est constituée d'un concentré de protéines de lait. Cet excipient protéinique naturel s'hydrate progressivement et se fixe aux protéines de la surface muqueuse, il libère alors le principe actif en continu. Cet excipient a été choisi en raison de ses qualités adhésives durables, il est par ailleurs largement utilisé dans l'alimentation.

6.2.2.1. Miconazole Lauriad® (Loramyc®)

Le premier produit pour lequel la Société a achevé deux essais de Phase III en Europe est le comprimé gingival muco-adhésif de miconazole Lauriad® (Loramyc®), qui utilise la technologie brevetée Lauriad®. Celle-ci permet une délivrance au site de la maladie, du miconazole, un antifongique actif sur tous les *candida* (agents responsables de la maladie candidose oropharyngée).

(a) Domaine d'application thérapeutique

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. La candidose oropharyngée, une infection opportuniste chez des malades fragilisés, est provoquée par le *candida*, un champignon qui envahit la cavité buccale mettant potentiellement en danger la vie du malade fragilisé (malade immunodéprimé) par ses risques d'invasion. Chez des patients atteints de cancer, ayant subi une chimiothérapie ou une radiothérapie abîmant la muqueuse buccale, chez les patients infectés par le VIH, chez les personnes âgées immunodéprimées ainsi que chez des patients sous corticostéroïdes à long terme ou sous traitements immunosuppresseurs, le terrain fragile facilite la prolifération du champignon.

Les mycoses de l'oropharynx sont essentiellement induites par des *candida* d'espèces *albicans* et *non albicans*. L'espèce la plus fréquemment rencontrée est le *candida albicans* (Ellepola A. N., *et al.*, 2000).

Cependant, l'incidence des souches *non albicans* a fortement augmenté pour les infections invasives sévères, passant sur une période de 5 ans de 31 % en 1999 à 64 % en 2003 (Bassetti M., *et al.*, 2006). Une publication très récente (Ruhnke M., 2006) montre un lien direct entre l'apparition des souches *non albicans* et un traitement antérieur par des traitements azolés systémiques. Cette utilisation large des antifongiques oraux systémiques a eu comme conséquence un changement écologique, avec une augmentation importante des espèces spontanément résistantes à ces antifongiques comme les *C. non albicans*, agents infectieux eux-mêmes responsables d'une mortalité et d'une morbidité accrue dans les infections systémiques (40 à 70 %), (Ruhnke M., 2006).

Les maladies opportunistes, comme les candidoses, s'installent au fur et à mesure que le système immunitaire s'épuise. Elles constituent un problème primordial pour la qualité de vie de ces patients qui souffrent et peinent à s'alimenter, ce qui aggrave l'immunodépression.

Sur ces terrains fragiles, les candidoses oropharyngées et la mucite associée sont désarmantes pour le médecin. Il ne dispose que de thérapeutiques locales à effet transitoire, efficaces seulement si elles sont suivies scrupuleusement, ou de thérapeutiques systémiques, également efficaces mais à risques de toxicité systémique et d'apparition de résistance. Ces menaces sont d'autant plus préoccupantes que ces candidoses de la bouche sont des pathologies récurrentes chez des patients sévères poly-médicamentés.

Le projet du miconazole Lauriad® (Loramyc®) utilisant la technologie adhésive Lauriad® a tenu compte de ces besoins médicaux et des changements écologiques observés. Il a été conçu sur les bases suivantes :

- le choix du miconazole, du fait de son spectre large actif sur tous les *candida albicans* et *non albicans* (pas de résistance connue), de son efficacité déjà largement établie localement et de son profil de tolérance ;
- la réalisation d'un comprimé buccal bioadhésif à libération prolongée, qui doit permettre l'obtention d'une concentration salivaire antifongique précoce continue et prolongée ;
- l'augmentation de la durée du contact du principe actif face au champignon, avec des concentrations efficaces (supérieures à la concentration minimale inhibitrice ou CMI), ce qui permet d'accroître l'efficacité au site de l'infection ;
- une application ciblée devant permettre de limiter le passage par voie générale ou systémique et d'éviter ainsi le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients souvent polymédicamentés ;
- une durée d'action suffisante permettant une application par jour.

(b) Stade de développement

Produit enregistré en France : AMM obtenue en octobre 2006 dans le cadre de la première phase de la procédure de reconnaissance mutuelle prévue en Europe.

Développement clinique de Phase III : un essai pivot en cours aux Etats-Unis depuis mai 2006.

Procédure de reconnaissance mutuelle dans les autres pays européens prévue au cours du premier trimestre 2007, avec la France agissant comme pays rapporteur et réalisant le rapport d'évaluation destiné aux autres agences.

Le plan de développement clinique de Loramyc® a été centré sur la candidose oropharyngée de patients sévèrement atteints, les patients VIH+ et les patients présentant un cancer de la tête et du cou. Un niveau d'efficacité au moins équivalent à celui des traitements oraux systémiques, et une tolérance au moins équivalente à celle des traitements locaux, étaient les principaux objectifs du plan de développement.

Deux études cliniques de Phase III du miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour le traitement de la candidose oropharyngée ont été achevées en 2004 en Europe.

Au vu des résultats satisfaisants de ces deux études cliniques, la Société a déposé en septembre 2005 une demande d'AMM pour l'Union Européenne dans le cadre d'une procédure communautaire de reconnaissance mutuelle, dans laquelle la France agit en qualité de pays rapporteur. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est basé sur le dossier chimie-pharmacie du produit (CMC), l'étude clinique de pharmacocinétique de Phase I ayant permis la détermination de la dose efficace, l'étude de Phase III sur la candidose orale chez des patients très immunodéprimés infectés par le VIH et l'essai pivot comparatif de Phase III chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou. Ce dernier essai, qui a pu tester l'efficacité et la tolérance du miconazole Lauriad® (Loramyc®), a été effectué sur une population de patients à haut risque de candidoses oropharyngées présentant de très mauvaises conditions locales (bouche sèche due à la radiothérapie ou à la chimiothérapie, faible quantité de salive, graves altérations de la muqueuse). Cet essai a comparé le traitement par miconazole Lauriad® (Loramyc®) (un seul comprimé à 50 mg) à un traitement de référence, le gel de miconazole commercialisé sous le nom de marque Daktarin, avec une dose de 500 mg par jour (quatre fois 125 mg, soit deux cuillères mesure quatre fois par jour). La durée du traitement était de 14 jours pour les deux traitements. L'indication obtenue en octobre 2006 est la suivante : "traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, notamment les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH".

Aux Etats-Unis, BioAlliance Pharma a reçu de la FDA, en juillet 2005, l'autorisation d'initier une étude clinique pivot de Phase III portant sur le miconazole Lauriad® (Loramyc®) chez des patients immunodéprimés (VIH). Cet essai pivot est réalisé contre un produit de référence américain administré localement 5 fois par jour. Cette autorisation a été

accordée conformément à la procédure d'IND. C'est une étude de non infériorité, avec une évaluation de l'efficacité et de la sécurité des comprimés de miconazole Lauriad® (Loramyc®) par rapport aux pastilles de Mycelex (comprenant comme principe actif le clotrimazole, dont le spectre antifongique est très proche de celui du miconazole). Le gel de miconazole n'étant pas enregistré aux Etats-Unis, l'utilisation comme comparateur des pastilles de Mycelex, l'un des traitements reconnus pour les candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, a été acceptée par la FDA.

BioAlliance Pharma a obtenu en juillet 2005 l'accord de principe de la FDA concernant l'application d'une procédure prévue à l'article 505(b)(2) de la réglementation américaine, relative aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits *New Drug Application* ou NDA, permettant de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'une seule étude clinique pivot de Phase III.

L'essai clinique de Phase III aux Etats-Unis a débuté en mai 2006. La Société a lancé un processus de recherche d'un partenaire pour préparer la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®), cette commercialisation est prévue aux Etats-Unis en 2009.

En ce qui concerne le développement de ce produit au Japon, la Société a lancé un processus de recherche d'un partenaire pour finaliser le développement puis la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®).

(c) Principaux résultats cliniques

Le développement des comprimés de miconazole Lauriad® (Loramyc®) a commencé en 1999. Le miconazole est une molécule antifongique appartenant à la famille des azoles qui agit par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Cette molécule, largement décrite par la littérature scientifique médicale et commercialisée dans le monde entier, est particulièrement indiquée pour les candidoses. Elle présente un profil de tolérance et d'efficacité bien établi pour le traitement des candidoses orales et intestinales. Elle possède un profil antifongique particulièrement adapté aux candidoses oropharyngées, avec un large spectre d'activité contre différentes espèces de *candida*, notamment les *candida albicans*, mais aussi les souches de *candida non albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis* et *C. parapsilosis*). Le profil de sensibilité du miconazole est comparable notamment à celui du voriconazole (nouvel azolé à visée systémique) vis-à-vis des différentes espèces de *candida*, aucune résistance initiale n'ayant été décrite à ce jour avec cet antifongique (Kuriyama T., *et al.*, 2005). Son bon profil de tolérance est complété par une absorption limitée. En effet, l'absorption digestive de miconazole après administration de 500 mg de gel est minime, comme en témoignent des concentrations plasmatiques très faibles voire indétectables (Sawyer P. R., *et al.*, 1975).

Le comprimé bioadhésif miconazole Lauriad® (Loramyc®) est conçu pour être appliqué une fois par jour avec un maintien prolongé des niveaux salivaires adéquats de miconazole pour un traitement efficace de la candidose oropharyngée.

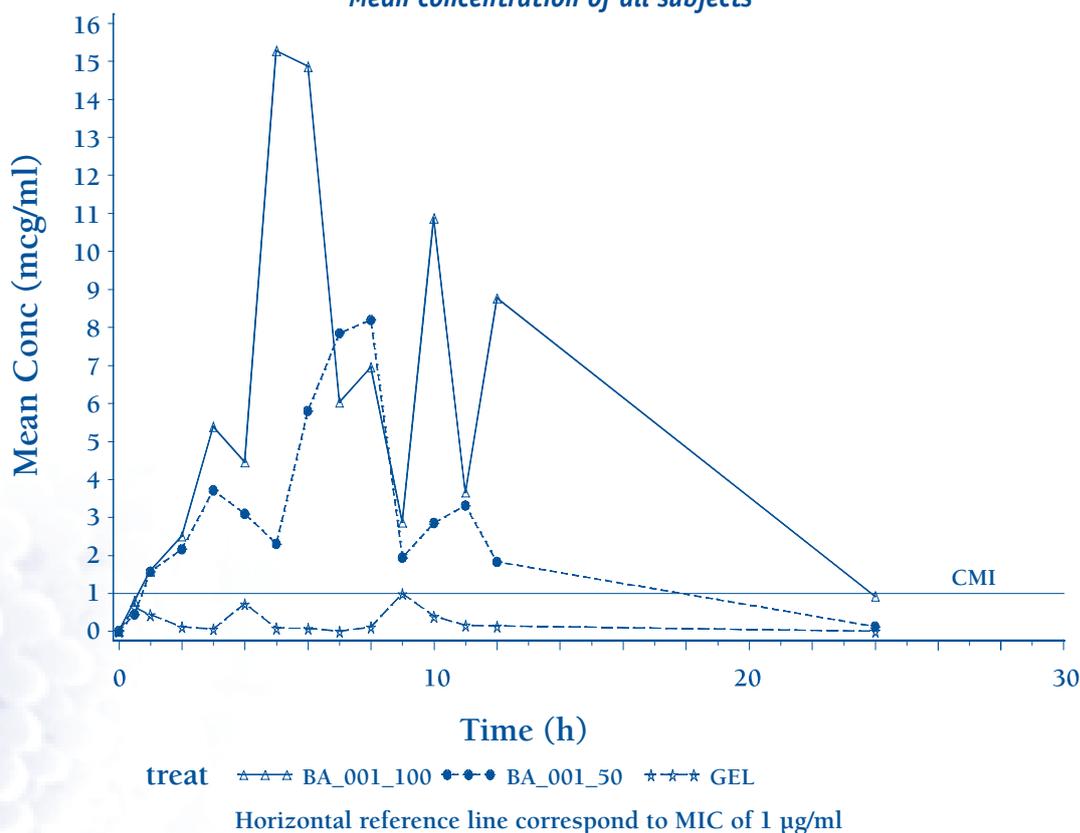
(i) Etude clinique de pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique sur les comprimés de miconazole Lauriad® (Loramyc®) a été menée par BioAlliance Pharma sur des volontaires sains. Il s'agit d'une étude sur un site monocentrique, randomisée et croisée. Elle a été réalisée en France sur dix-huit hommes et femmes en bonne santé (âgés de 18 à 35 ans) pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques du miconazole dans la salive et la tolérance d'un comprimé buccal de 50 et de 100 mg par rapport au gel de miconazole. Chacun des dix-huit sujets a reçu les trois traitements, suivis par une période de repos de sept jours. Les comprimés bioadhésifs de miconazole Lauriad® (Loramyc®) ont été administrés en dose unique. Le gel oral Daktarin, utilisé comme comparateur, a été administré dans la cavité buccale à raison de 125 mg trois fois par jour, le jour de traitement de l'étude. Les paramètres pharmacocinétiques ainsi que la tolérance locale des comprimés buccaux ont été évalués. La durée d'exposition à des concentrations salivaires de miconazole > 1,0 µg /ml (valeur de la Concentration Minimale Inhibitrice pour le *candida*, CMI) était de plus de 13 heures, plus de 10 fois plus longue que celle obtenue après 3 administrations de miconazole gel. La dose de 50 mg/jour de Loramyc® permet d'obtenir des concentrations efficaces (> CMI) précoces, continues et prolongées de miconazole et donc une bonne couverture antifongique au site de l'infection. Pour le gel de miconazole, cette durée est limitée, les pics observés sont peu élevés, atteignent les concentrations minimales inhibitrices pendant des temps courts et éphémères, persistant seulement dans l'heure suivant l'administration du gel.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans la salive permettent une application une fois par jour, avec des concentrations plasmatiques généralement indétectables.

Tableau de pharmacocinétique salivaire

Mean concentration of all subjects



Note : La ligne horizontale intitulée CMI correspond aux concentrations minimales efficaces. Les trois courbes correspondent au comprimé adhésif à 50 mg, au comprimé adhésif à 100 mg et au gel de miconazole (produit de référence 3 x 125 mg).

Sur la base des résultats de l'étude pharmacocinétique étudiant deux doses, le comprimé de 50 mg de miconazole Lauriad® (Loramyc®) a été sélectionné pour la suite du développement clinique. Cette décision se base sur les concentrations tissulaires, la durée d'exposition supérieure à la CMI (concentration efficace contre le *candida* 1 µg/ml) et la meilleure tolérance locale due à la taille plus réduite du comprimé de 50 mg.

Le recours au comprimé de miconazole Lauriad® (Loramyc®), par rapport au gel oral de miconazole, présente l'avantage d'une exposition forte, précoce et prolongée de la muqueuse orale au miconazole, d'une baisse importante de l'exposition systémique au miconazole, d'un traitement simplifié et d'une meilleure tolérance. Tous ces éléments devraient permettre d'améliorer l'observance des patients, qui est un élément important pour éviter la résistance qui peut apparaître plus facilement si le traitement est sous dosé ou mal suivi.

(ii) Etudes cliniques

Une étude de Phase III sur le miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour le traitement de la candidose oropharyngée a été menée sur 25 patients séropositifs dans des établissements cliniques en France. Une analyse séquentielle a été établie, basée sur le niveau d'efficacité. Les résultats de cette étude démontrent clairement l'efficacité, avec un taux de succès au quinzième jour de 84 % (calculé selon l'analyse dite en intention de traiter ou ITT qui intègre tous les patients qui ont reçu le traitement y compris ceux pour qui des données sont manquantes, en particulier celle du critère principal d'efficacité), et de 94,7 % dans l'analyse dite *per* protocole (intégrant exclusivement les patients traités qui ont pu avoir une évaluation sur le critère principal d'efficacité en fin de traitement et qui ont parfaitement suivi le protocole).

Une autre étude pivot de Phase III a été menée chez des patients souffrant de candidose oropharyngée dans le cadre d'un cancer dans 36 sites cliniques en Europe et en Afrique du Nord, sous forme d'étude comparative de non infériorité avec du gel de miconazole dosé à 500 mg. Cette étude était une étude ouverte, multicentrique, randomisée et contrôlée sur des patients fragilisés présentant une candidose oropharyngée développée à la suite d'un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie d'un cancer de la tête ou du cou.

Le principal critère d'efficacité était celui de l'efficacité clinique au quatorzième jour, définie comme une réponse clinique complète ou partielle (réduction de plus de 50 % des lésions) évaluée à l'aveugle par un évaluateur indépendant. Dans cet essai pivot sur 306 patients randomisés, les résultats confirment nettement la non infériorité (à la fois en analyse *ITT* et *per* protocole), des comprimés buccaux bioadhésifs au miconazole Lauriad® (Loramyc®) dosé à 50 mg par rapport au gel oral de miconazole dosé à 500 mg. L'efficacité du miconazole Lauriad® (Loramyc®) a été obtenue avec 10 fois moins de miconazole (50 mg contre 500 mg) et un rythme d'administration beaucoup plus pratique que le gel (une fois par jour *versus* quatre fois par jour). Ce schéma d'administration devrait permettre d'obtenir une meilleure observance du traitement chez des patients à hauts risques de candidose oropharyngée ayant une muqueuse altérée et une sécheresse buccale.

Aux Etats-Unis, l'essai pivot a été mis en place en mai 2006 (après accord de la FDA) avec un réseau d'experts scientifiques (coordination Pr L. Patton, Pr M.A. Gannoum, Pr J. Epstein) et d'investigateurs cliniques de premier plan et avec notamment les grands centres spécialisés dans les pathologies orales de patients immunodéprimés. L'accord du comité d'éthique a été obtenu en août 2006, l'indication recherchée étant la candidose oropharyngée. 35 à 40 centres cliniques sont prévus (Etats-Unis, Canada, Afrique du Sud), avec des patients immunodéprimés VIH positifs (540 patients). Cet essai en non infériorité est mené en double aveugle *versus* le Mycelex (contenant du clotrimazole) administré 5 fois par jour sous forme de comprimé à sucer pendant l'essai. Le Canada a donné son accord sous forme d'une IND en août 2006. L'Afrique du Sud a donné son accord en février 2007. La fin du recrutement pour cet essai est estimée pour la fin de l'année 2007, avec un dépôt du dossier envisagé en 2008, sous réserve d'exigences réglementaires supplémentaires.

6.2.2.2. Autres médicaments en développement utilisant la technologie Lauriad®

La Société développe d'autres médicaments utilisant la technologie Lauriad®.

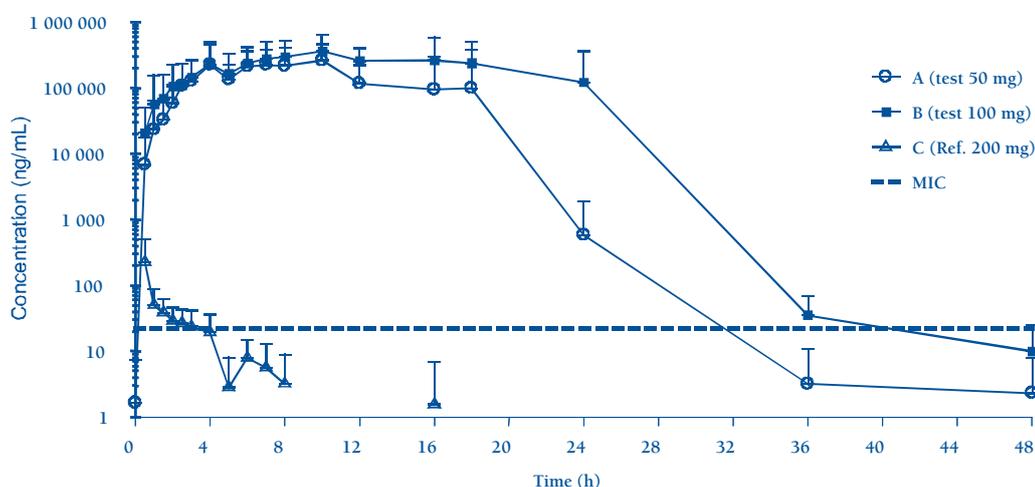
(a) Aciclovir Lauriad®

Le médicament aciclovir Lauriad® est destiné au traitement de l'herpès labial (BA-021).

Il résulte de la combinaison de la technologie Lauriad® et de l'aciclovir (Zovirax). L'aciclovir est considéré comme le produit de référence pour le traitement des infections à Herpès virus (VHS). La forme aciclovir en crème topique est indiquée dans l'herpès labial mais rencontre des limitations du fait de sa faible pénétration. Pour répondre aux besoins d'un traitement local plus efficace contre l'herpès labial, l'objectif du développement d'aciclovir Lauriad® est d'obtenir de fortes concentrations au site de l'infection. BioAlliance Pharma a réalisé, en mars 2005, une étude clinique de pharmacocinétique sur l'aciclovir Lauriad® sous forme d'une étude de doses d'un comprimé buccal bioadhésif (50 mg et 100 mg) en comparaison à un traitement de référence (200 mg, comprimé Zovirax). Cette étude a été menée sur un site monocentrique en France. Il s'agit d'un essai clinique randomisé et croisé réalisé sur 12 hommes et femmes en bonne santé.

Tableau de pharmacocinétique salivaire

Mean and SD saliva profiles



Note : la ligne horizontale correspond aux concentrations minimales efficaces. Les trois courbes correspondent au comprimé adhésif à 50 mg, au comprimé adhésif à 100 mg et au comprimé de référence à 200 mg.

Une concentration élevée précoce et durable est obtenue pendant 24 heures au niveau salivaire, entraînant une présence continue du principe actif. De même, une concentration très élevée au-dessus des valeurs de CMI (concentration clinique efficace) est retrouvée au niveau du site labial pendant 24 heures.

BioAlliance Pharma a terminé cette étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de Phase I sur l'aciclovir Lauriad® au cours du troisième trimestre 2005, avec des résultats probants permettant d'envisager un programme clinique de Phase II/III en 2006. En effet, la concentration dans les compartiments salivaire et labial est environ 20 000 fois supérieure aux valeurs des CMI (concentrations efficaces). Cette forte présence du principe actif, d'apparition rapide (en moins d'un demi-heure), prolongée et maintenue pendant 24 heures, donne les bases rationnelles pour un traitement précoce du site de l'infection herpétique labiale.

Un dossier pour réaliser un essai clinique de phase III a été déposé auprès des autorités réglementaires en Europe en décembre 2006. La Société a obtenu de ces autorités, en février 2007, l'autorisation d'entrer en clinique Phase III en Australie, en France et en République Tchèque.

Cet essai prévoit de comparer l'acyclovir Lauriad® à un placebo, avec un recrutement prévu de 640 patients (40 centres clinique estimés) présentant un herpès labial récidivant. Le critère principal évalué sera le temps de cicatrisation de la lésion herpétique observée pendant 15 jours. Les premiers résultats attendus sont estimés à 24 mois, sous réserve d'éventuelles demandes supplémentaires venant des autorités de tutelle.

(b) Fentanyl Lauriad®

Le fentanyl Lauriad® est à l'étude en tant que prochain candidat au développement dans le programme Lauriad® pour l'indication du traitement des douleurs aiguës résistantes du cancer.

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique cent fois plus puissant que la morphine. La nécessité d'une forme de fentanyl ayant une administration simple et une libération prolongée particulièrement adaptée aux formes de douleur, résultant souvent du développement d'une résistance aux autres formes de traitements de la douleur, a amené la Société à étudier l'utilisation des systèmes bioadhésifs Lauriad® pour proposer une reformulation du fentanyl pour le traitement de cette indication.

Le fentanyl Lauriad® est pour l'instant au stade de sélection pour le développement préclinique.

En effet, BioAlliance Pharma concentre en 2007 son attention sur ses deux programmes cliniques de phase III menés à partir de la technologie Lauriad® et poursuit, en parallèle, l'analyse des besoins médicaux insatisfaits pour les patients fragilisés, en particulier dans la douleur chronique, les produits existants dans ce secteur ne couvrant pas tous les besoins des malades.

6.2.3. Médicaments utilisant la technologie Transdrug®

BioAlliance Pharma a développé une technologie nanoparticulaire brevetée utilisant du polyisohehexylcyanoacrylate (PIHCA), un polymère breveté pour la délivrance d'un certain nombre de médicaments sous la forme de nanoparticules. Dans le corps humain, ces nanoparticules transportant des médicaments amènent l'anticancéreux au cœur de la cellule cancéreuse où il peut exercer son activité cytotoxique. Le mécanisme d'action de ce polymère permettant de contourner les mécanismes transmembranaires de résistance est innovant : la partie chargée du polymère forme avec l'anticancéreux une paire d'ions qui va masquer l'anticancéreux de façon à ce que les pompes transmembranaires de multirésistance ne le reconnaissent pas et ne le rejettent pas à l'extérieur de la cellule. Ce mécanisme permet à l'anticancéreux de toucher au mieux sa cible dans la cellule sans toutefois affecter le fonctionnement des pompes. Ce ciblage intracellulaire est à l'origine de l'appellation de la technologie Transdrug®.

6.2.3.1. Doxorubicine Transdrug®

Le principal produit du programme Transdrug® de la Société est la doxorubicine Transdrug®. Ce produit contient de la doxorubicine lyophilisée sous forme de nanoparticules de PIHCA permettant de surmonter la résistance par un ciblage direct des cellules ou des tissus et une libération contrôlée de son principe actif. Il vise essentiellement les indications de carcinome hépatocellulaire (HCC ou cancer primitif du foie ou hépatocarcinome) par administration intra-artérielle hépatique.

(a) Domaine d'application thérapeutique

La résistance des cancers, qu'elle soit spontanée ou acquise, représente un enjeu majeur de la lutte contre ce genre de pathologie. Actuellement, la multirésistance aux médicaments est la cause principale d'échec des traitements chimiothérapeutiques. A ce titre, environ 60 % des patientes souffrant d'un cancer du sein développent une résistance après une chimiothérapie. La multirésistance de certaines cellules tumorales après des cycles répétés de chimiothérapie rend ces cellules insensibles à toute autre forme de thérapie.

L'une des causes de cette forme de multirésistance aux médicaments est l'apparition d'une famille de protéines dites de transport transmembranaire. Ces protéines sont activées sous l'influence du gène de multirésistance appelé MDR-1. Les protéines diminuent activement la concentration intracellulaire d'agents cytotoxiques. Elles ont pour fonction de rejeter à l'extérieur de la cellule cible, dès son entrée, l'agent cytotoxique. Ces protéines agissent comme de véritables pompes, empêchant ainsi l'agent cytotoxique d'exercer sa fonction thérapeutique.

Doxorubicine Transdrug[®], en permettant un masquage de l'anticancéreux, permet d'éviter son rejet à l'extérieur de la cellule. Cette approche thérapeutique nouvelle, permet de surmonter la résistance en court-circuitant les mécanismes de multirésistance aux médicaments afin d'assurer ainsi un ciblage direct des cellules ou des tissus. La technologie permet également une libération contrôlée du principe actif afin d'obtenir une activité prolongée.

(b) Stade de développement

Le produit a obtenu le statut de médicament orphelin de l'EMA, en octobre 2004, pour l'Union Européenne et de la FDA, en mars 2005, pour les Etats-Unis.

Doxorubicine Transdrug[®], est actuellement en essai clinique de Phase II/III dans l'Union Européenne pour le traitement de l'hépatocarcinome par administration intra-artérielle hépatique. Cet essai randomisé, initié fin 2006, sera réalisé versus le traitement standard utilisé par chaque service hospitalier spécialisé. La Société estime que le recrutement sur cette étude portant sur les 50 premiers patients (première partie de l'essai) pourrait avoir lieu dans les 18 prochains mois. Pour la suite de l'essai phase III portant sur 150 patients supplémentaires (200 au total), les inclusions sont estimées à 30 mois. La Société, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des autorités réglementaires, prévoit une première soumission en Europe en 2009.

(c) Principaux résultats cliniques

Dans la première étude clinique de Phase I sur des tumeurs solides réfractaires, le schéma thérapeutique suivi avec la doxorubicine Transdrug[®] était d'une injection intraveineuse toutes les quatre semaines, avec une dose de toxicité limitante de 90 mg/m² liée à des effets secondaires hématologiques connus pour ce type de produit.

Lors de la seconde étude clinique de Phase I/II concernant des patients ayant une leucémie résistante, le schéma de traitement prévoyait une administration pendant trois jours consécutifs par voie intraveineuse. Ce schéma thérapeutique répété s'est avéré inadapté au profil pharmacocinétique du produit, qui a une demi-vie prolongée, ce qui a provoqué de graves effets secondaires à dose élevée (130 mg/m² cumulés sur 2 jours) et conduit à l'arrêt (en 2001) de la recherche clinique pour l'indication de leucémies résistantes pour lesquelles ce rythme de trois jours consécutifs d'administration est la règle.

BioAlliance Pharma a finalisé, en juin 2006, une autre étude clinique de Phase I/II avec la doxorubicine Transdrug[®] sur le carcinome hépatocellulaire (HCC), dans 8 sites cliniques en France. Le HCC est un cancer résistant associé à un très mauvais pronostic global, notamment parce qu'il n'y a actuellement aucun traitement enregistré dans cette indication. C'est une indication de choix pour la doxorubicine Transdrug[®], qui permet par le biais d'une distribution préférentielle dans le foie une particulière efficacité dans le traitement des cancers résistants. Dans cette indication, il est primordial de déterminer la dose maximum tolérée. Par la suite, le schéma de traitement inclura cette dose, répétée toutes les 4 à 6 semaines, ce qui correspond au schéma thérapeutique proposé habituellement pour ce type de cancer.

Dans l'étude de Phase I/II réalisée, l'administration s'est faite par voie intra-artérielle hépatique. 20 patients ont été étudiés avec cinq paliers de doses (10 mg/m², 3 patients ; 20 mg/m², 3 patients ; 30 mg/m², 6 patients ; 40 mg/m², 3 patients et 35 mg/m², 5 patients). A 40 mg/m², deux patients ont présenté une neutropénie profonde (atteinte hématologique) pendant 7 jours, définissant cette dose comme une dose limitante de toxicité (TDL). L'étude s'est

poursuivie avec un palier inférieur à 35 mg/m², non prévu initialement, et un effet secondaire (lésion pulmonaire aiguë) est apparu chez l'un des trois patients recrutés à ce palier. Le protocole prévoyait dans ce cas une répétition de ce palier de doses de 35 mg/m² avec trois autres patients. Deux patients ont été traités à 35 mg : le premier n'a pas présenté d'effet secondaire alors que le deuxième patient a développé un effet secondaire pulmonaire, ce qui selon le protocole fait considérer cette dose de 35 mg/m² comme dose limitante de toxicité (TDL). Le protocole, dans ce cas, prévoyait de répéter à nouveau la dose de 30 mg/m² sur trois patients pour s'assurer de la bonne tolérance de ce palier lors des répétitions de doses dans la suite du développement. L'AFSSAPS, autorité en matière d'essais cliniques, a revu l'ensemble des données de tolérance et d'efficacité et a autorisé BioAlliance Pharma, le 2 mars 2006, à poursuivre le protocole comme prévu avec trois patients supplémentaires à 30 mg/m². L'inclusion de ces trois patients supplémentaires s'est déroulée sans effets secondaires notables et le recrutement de cet essai a été finalisé en juin 2006.

Ces résultats finaux ont été présentés lors de la 7^e conférence internationale de l'ACOS (Asian Clinical Oncology Society-Septembre 2006) : 20 patients porteurs d'un cancer du foie évolué ont été traités par au moins une injection de doxorubicine Transdrug[®] par voie intra-artérielle hépatique. A l'issue de cet essai, la dose de 30 mg/m² a été retenue sur des critères de tolérance et d'efficacité pour la suite du développement clinique de doxorubicine Transdrug[®].

Dans le sous-groupe de patients traités à 30 mg/m², les résultats d'efficacité de l'étude semblent prometteurs pour la doxorubicine Transdrug[®], avec un taux de réponse objective de 16,67 % après une seule injection. En effet, une étude présentée à la réunion de gastro-entérologie de l'ASCO en 2006 rapportait un taux de réponse objective de 4 % avec la doxorubicine après plusieurs administrations intraveineuses chez des patients ayant un hépatocarcinome évolué.

Dans l'ensemble de la population étudiée, après revue centralisée radiologique, la maladie n'a pas progressé pour 60 % des patients (12 patients sur 20 en "disease control"). Cinq réponses partielles (25 % des cas) ont été observées avec une diminution marquée de la prise de contraste et 7 stabilisations ont été observées radiologiquement.

Le programme de phase II/III initié après accord de l'AFSSAPS en décembre 2006 répétera toutes les 4 à 6 semaines le dosage de 30 mg/m² défini dans l'essai précédent. Ce programme clinique sera réalisé en multicentrique (20 centres estimés) en Europe, sous la coordination du Professeur Christian Trepo, chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu (Lyon), et de son assistant, le Professeur Philippe Merle. BioAlliance a obtenu, également en décembre 2006, l'agrément du comité de protection des personnes pour le démarrage de l'essai. Les critères d'inclusion prévus pour cet essai prévoient des patients avec un cancer primitif du foie non opérable (ou non traitable par chirurgie ou par des thérapeutiques invasives de type radiofréquence ou éthanolisation), avec une cirrhose non grave associée (70 % des cancers sont diagnostiqués à ce stade tardif). Cet essai clinique randomisé de Phase II/III déterminera l'efficacité de doxorubicine Transdrug[®] administré par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées. L'efficacité sera jugée tout d'abord à court terme, dans une première partie de l'essai, sur le nombre de patients dont la maladie ne progresse pas à trois mois (50 patients). Dans la deuxième partie de ce même essai, en Phase III, étendue à 200 patients, l'évaluation portera sur le critère "temps sans progression de la maladie", suivi pendant 12 mois *versus* le traitement standard du service.

Si les résultats confirment l'efficacité de ce traitement, BioAlliance Pharma projette tout d'abord un enregistrement européen de ce produit, dans le cadre du statut de médicament orphelin obtenu en Europe.

6.2.3.2. Autres développements éventuels de la technologie Transdrug[®]

Certains anticancéreux ou certains antirétroviraux pourraient être des candidats au développement d'une forme par voie orale de la technologie Transdrug[®].

BioAlliance Pharma a réalisé avec la technologie Transdrug[®] des essais *in vivo* afin de démontrer une meilleure absorption de certains produits peu solubles par voie orale. Les applications sur d'autres produits nanoparticulaires issus de la technologie Transdrug[®] ne seront développées en clinique que si les résultats cliniques de la première application doxorubicine Transdrug[®] se confirment.

6.2.4. Nouveaux médicaments (NCE)

Le programme de la Société en matière de NCE se concentre sur trois projets ayant pour cible la lutte contre l'infection par VIH et le cancer.

Ces projets comprennent :

- (1) Le développement d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase (BA-011), enzyme de réplication virale du VIH permettant l'intégration de celui-ci dans le génome. L'enzyme intégrase joue un rôle clé dans les infections liées au VIH. Ce type de produit est intéressant par son action sur des souches virales multirésistantes qui se développent en réponse aux médicaments actuels. Son mécanisme d'action est original car il agit sur les étapes précoces de l'intégration, lui permettant une action synergique avec d'autres inhibiteurs de l'intégrase agissant sur les phases tardives de l'intégration virale. Bien qu'il soit encore au stade développement préclinique précoce, ce produit est candidat potentiel pour entrer en développement clinique d'ici 2007- 2008, dans le cadre d'une étude de Phase I/II.
- (2) Dans le secteur de l'oncologie, la Société s'est concentrée sur de nouvelles cibles d'intérêt dans la cascade du cytosquelette. Les cibles choisies sont impliquées dans la résistance et le processus métastatique ou invasif. Un gène codant pour un peptide anti-invasif (AMEP domaine de disintégrine) a été sélectionné comme candidat médicament intervenant dans la cascade du cytosquelette et ayant une action sur les cancers invasifs et métastatiques. L'AMEP se lie à un ligand présent à la fois sur les cellules endothéliales (nourrissant les néovaisseaux) et sur les cellules cancéreuses. Ceci lui permet une action à la fois antiangiogénique et anti-tumorale, ainsi qu'une efficacité anti-métastatique *in vivo* sur des tumeurs. Un plasmide permettant l'expression de l'AMEP est en cours de sélection pour le développement préclinique et clinique. Ce produit est également susceptible d'entrer en phase clinique en 2007- 2008, en visant le mélanome comme indication. Un programme d'aide européen a intégré ce produit dans un réseau clinique s'intéressant au mélanome.
- (3) Toujours dans le secteur de l'oncologie, un troisième projet est centré sur un gène cible (appelé Zyxine), également impliqué dans la cascade du cytosquelette et dont la sous-expression est impliquée dans le phénotype tumoral (les caractéristiques de la cellule tumorale). Il constitue un élément-clé de la réversion phénotypique en oncologie et est la base d'un nouveau test de criblage de médicaments capable d'identifier de nouveaux anticancéreux permettant une réversion du phénotype tumoral (un retour à une cellule capable à nouveau de contacts cellulaires). Un produit a été sélectionné en 2006, sur la base de résultats positifs *in vitro* sur des cellules cancéreuses montrant une restauration des contacts cellulaires, et sur la base de résultats *in vivo* démontrant une action anti-invasive. Ce produit est également susceptible d'entrer en phase clinique en 2007- 2008, avec un cancer invasif comme indication visée.

Sur l'ensemble des NCE, la Société prévoit de porter en phase de développement clinique un candidat médicament issu de l'un de ces trois programmes en 2007-2008. Toutefois, elle limite volontairement les coûts de développement des NCE, en raison des risques inhérents aux programmes de recherche et développement précoces.

6.3. Principaux marchés

Les marchés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense.

BioAlliance Pharma vise principalement les marchés de l'oncologie, de l'infection à VIH, des maladies infectieuses et des infections opportunistes, qui sont des marchés pour lesquels l'initiation de la prescription se fait en milieu hospitalier. Ces marchés se recoupent quand il s'agit d'infections opportunistes chez des patients fragilisés par un cancer, une immunodépression due au VIH ou par des traitements agressifs.

La Société, en étroite liaison avec des médecins spécialistes, conçoit des produits adaptés à leurs besoins et répondant à leur souci d'une prise en charge plus complète des pathologies principales et des pathologies associées de leurs malades.

Les produits innovants développés par la Société s'adressent principalement aux marchés ciblés du traitement de la candidose oropharyngée par le miconazole Lauriad® (Loramyc®) et aux marchés du traitement du cancer primitif du foie (HCC) par la doxorubicine Transdrug®.

Par ailleurs, certains produits de la Société, tels que l'aciclovir Lauriad® pour le traitement de l'herpès labial (phase III prévue courant 2007) ou les NCE qui sont à un stade précoce de développement, sont susceptibles de toucher des marchés plus larges.

6.3.1. Le marché du miconazole Lauriad® (Loramyc®)

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est destiné à l'indication de la candidose oropharyngée, une infection fongique buccale. Une étude de la division IMS Management Consulting de la société IMS World Publication Limited ("IMS"), préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier et de modéliser le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en milieu hospitalier et en ville. En effet, la technologie adhésive utilisée pour le miconazole Lauriad® (Loramyc®) ne nécessitant pas un suivi de la médication à l'hôpital, la Société prévoit une prescription initiée à l'hôpital (mais non limitée à celui-ci) et un suivi en ville.

Les champignons sont présents partout dans l'environnement. Les conditions associées à leur développement sont souvent physiologiques, associées à un traumatisme local (irritation des muqueuses, mauvaise hygiène dentaire) ou à des anomalies immunitaires (infection avancée à VIH, greffe de moelle osseuse ou d'organe, diabète sucré, malnutrition sévère et affections débilantes liées à l'âge).

Certains traitements favorisent le développement d'infections fongiques sévères par altération des muqueuses ou en favorisant le développement et l'entrée d'infections opportunistes. Ces traitements sont notamment les thérapies immunosuppressives, les antibiotiques à large spectre, les traitements corticostéroïdes chroniques ou inhalés, l'hémodialyse, les cathéters intravasculaires ou la nutrition parentérale.

Données épidémiologiques

L'épidémiologie des candidoses a considérablement évolué et les *candida non albicans* autrefois relativement rares (10-40 % de toutes les candidémies entre 1980 et 1990) sont en constante augmentation (35 à 65 % de toutes les candidémies entre 1991 et 1998) (Krcmery V., *et al.*, 2002).

L'incidence des souches *non albicans* a fortement augmenté sur une période de 5 ans, passant de 31 % en 1999 à 64 % en 2003. Dans le même temps, l'utilisation de fluconazole a augmenté, passant d'un pourcentage de 35 % en 1998 à 74 % des prescriptions des antifongiques en 2003 (Bassetti M., *et al.*, 2006). Ces données ont été confirmées par une publication récente (Ruhnke M., 2006) montrant un lien direct entre l'apparition des souches *non albicans* et un traitement antérieur par les azolés. Il est maintenant bien établi que ces souches *non albicans*, notamment *C. tropicalis* et *C. glabrata*, sont responsables d'une évolution de la morbidité et de la mortalité des candidoses invasives par candidémies. Ces deux espèces sont associées à un risque de mortalité entre 40 et 70 % (Ruhnke M., 2006). Dans ces candidoses invasives, une exposition antérieure au fluconazole est un facteur de risque directement corrélé avec la présence de *candida glabrata* (C. Gentry 44th ICAAC 2004).

Il existe, donc, pour les populations immunodéprimées traitées chroniquement, un risque de santé publique associé au traitement de la pathologie oropharyngée. Pour éviter l'émergence de souches *non albicans* et préserver toutes les chances de traitement de ces malades, des recommandations ont été émises et publiées ; des recommandations claires, mais peu appliquées en pratique.

Des recommandations pour la prise en charge des candidoses oropharyngées chez les patients atteints de SIDA ou de cancer ont été proposées au plan international aux U.S.A. et en France (Powderly W. G., *et al.*, 1999 : SOR Standards Options et Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie FNCLCC 1999). Elles sont régulièrement revues dans les rapports d'experts et d'orientation (Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2006). Ces recommandations indiquent que le traitement de première intention des épisodes de candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés doit être de préférence un traitement antimycosique local, en raison, d'une part, des interactions médicamenteuses entre les azolés oraux systémiques et les traitements antirétroviraux et, d'autre part, du risque d'émergence de résistances des *candida*, favorisé par les traitements antifongiques prolongés. Le rapport du Professeur Yeni demande ainsi de réserver les traitements oraux systémiques aux mycoses invasives, comme les candidoses œsophagiennes ou les candidémies.

Epidémiologie en fonction de la pathologie sous jacente

L'incidence de survenue d'une candidose oropharyngée est différente selon la localisation des cancers, leurs traitements et leurs caractéristiques : elle était de 12 % dans le cancer du sein (McCarthy G. M., *et al.*, 1992) et de 83 % dans les cancers très évolutifs (Jobbins J., *et al.*, 1992, Soysa N. S., *et al.*, 2004). La chimiothérapie, en plus de son impact sur les lignées impliquées dans les défenses, peut, avec certains agents, avoir une action directe ulcérateuse sur les muqueuses oropharyngées, favorisant ainsi le développement d'une mycose. Des données dérivées d'une méta analyse récente réalisée par le groupe Cochrane estiment l'incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % (Worthington H. V., *et al.*, 2004).

L'épidémiologie du *candida* dans le cadre de cancers évolutifs a été récemment étudiée (Davies A. N., et al., 2006) ; 66 % des patients sont porteurs de candida, 30 % des patients présentent une candidose avec des signes cliniques et des prélèvements mycologiques confirmant la candidose orale. Celle-ci est associée à un état général déficient, une xérostomie et la présence de prothèses dentaires. Le *candida albicans* est l'organisme prédominant, mais les souches *non albicans* représentent 25 % des cas et sont associées dans 19 % des cas au *candida albicans*. Chez les patients neutropéniques en hématologie traités en soins intensifs, les souches *non albicans* sont détectées plus fréquemment que chez les patients non neutropéniques. Ces souches *non albicans* apparaissent plus volontiers chez les patients ayant reçu préalablement des composés azolés (Ruhnke M., 2006) et sont moins sensibles au fluconazole et à l'itraconazole, en particulier *candida glabrata*. Ces candidoses oropharyngées sont plus fréquentes chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL, où elles sont une complication très fréquente de la radiothérapie qui entraîne une xérostomie pratiquement constante. Le nombre de ces patients développant une candidose varie entre 27 et 52 % (Makkonen T. A., et al., 2000, Nicolatou-Galitis O., et al., 2001, Redding S. W., et al., 1999).

Tous les patients ayant une chimiothérapie anticancéreuse sont susceptibles d'être atteints d'une mucite, dont la fréquence varie selon les produits et les combinaisons thérapeutiques. La mucite, inflammation douloureuse des muqueuses, s'accompagne volontiers d'une xérostomie (sécheresse de la bouche observée pour 50 % des patients en soins palliatifs). La mucite crée les conditions locales favorisant le développement d'infections à *candida*.

Chez les patients VIH+, la prévalence de la maladie, estimée en particulier en France, serait à fin 2005 de 134 000 patients (Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2006). Cette prévalence augmente de 3 500 nouveaux cas par an. La prévalence des *candida albicans* reste supérieure à 50 % dans cette population. Cependant, l'incidence de souches résistantes aux antifongiques croît avec, dans une étude récente, environ 10 % de souches résistantes au fluconazole et à l'itraconazole et 4 % au voriconazole. Il est établi que la pression exercée par la prescription d'antifongiques systémiques en traitement prophylactique favorise l'émergence et le développement de souches résistantes dans cette population.

Dans les cas d'immunodépression liés au VIH, la Société estime, sur la base de données scientifiques existantes, que la candidose oropharyngée touche, dans les pays développés, entre 30 à 50 % des malades et près de 90 % de ces derniers si la maladie est très évolutive.

Outre les patients atteints de cancer et ayant une infection à VIH, d'autres populations sont concernées par la candidose oropharyngée, en particulier les sujets âgés hospitalisés chez lesquels elle augmente le risque de dépendance. La prévalence des candidoses oropharyngées chez le patient âgé hospitalisé est évaluée à 13,6 % (Fanello S., et al., 2006).

Facteurs de gravité

Chez les patients immunodéprimés, la candidose oropharyngée souvent associée à une mucite est une maladie grave, récidivante devenant chronique. Elle entraîne une dégradation de l'état général, altère la qualité de vie et peut retarder le traitement anticancéreux. Le traitement est impératif pour éviter sa récurrence ou son aggravation. Les complications de la candidose oropharyngée, maladie opportuniste, se traduisent par un risque d'invasion de l'organisme (candidose œsophagienne, candidémie, septicémie à *candida*) associé à un taux de mortalité élevé de 40 %⁽²⁾.

La Société estime que la modification épidémiologique observée dans les infections fongiques sévères invasives, au cours des dernières années, avec une augmentation des souches résistantes de *Candida non albicans* au détriment de celles de *candida albicans*, depuis l'introduction des traitements systémiques à spectre étroit comme les triazolés (fluconazole), devrait être intégrée dans le traitement de la candidose oropharyngée.

Pour cette dernière, il existe un réel besoin pour des traitements ciblés sur la muqueuse atteinte, avec une activité à large spectre couvrant tous les *candida*, évitant les résistances, et réduisant nettement le risque d'interactions médicamenteuses néfastes.

Les recommandations cliniques en vigueur aux Etats-Unis, en Europe et au Japon sont d'utiliser ces agents à usage local en traitement de première intention et de réserver les agents à visée systémique aux risques d'invasion.

Données de marché

L'étude d'IMS, préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en ville et en milieu hospitalier⁽³⁾. Cette étude a été réalisée dans sept pays clefs (Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Espagne et Japon) représentant environ 80 % du marché global. Elle donne une estimation du marché pertinent de la candidose oropharyngée chez l'adulte qui serait le marché principal de miconazole Lauriad® (Loramyc®). Il résulte de cette étude que le marché de la candidose oropharyngée dans les pays étudiés représentait en valeur entre 300 et 350 millions d'euros

(2) Scope Project, enquête sur les infections dans 49 hôpitaux aux Etats-Unis.

(3) Etude IMS octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005). La marge d'erreur des estimations fournies est de plus ou moins 10 %.

en 2004. Cette estimation englobe la classe des antifongiques buccaux (classe A1B dans la classification *Anatomical Therapeutic Classification* ou ATC) ainsi que la classe des antifongiques à visée systémique (classe J2A dans la classification ATC), qui représentent respectivement environ 30 % et 70 % dudit marché en valeur en 2004. L'Europe représente environ un tiers de ce marché en valeur, alors que les Etats-Unis en représentent environ la moitié.

L'étude conclut qu'entre 2000 et 2004, le marché de la candidose orale de l'adulte, dans les pays étudiés, a augmenté, en valeur, en moyenne, de 8 % par an (18 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 5 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique).

En ce qui concerne le marché analysé en termes de volume de prescriptions, qui est déterminé par le nombre de jours de traitement, l'étude conclut que dans les pays étudiés, il était en 2004 d'environ 115 millions de jours de traitement et qu'il a augmenté, entre 2000 et 2004, en moyenne, de 3 % par an (3 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 4 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique). Les antifongiques buccaux représentaient en 2004 environ 55 % du total de ce marché analysé en termes de volume de prescriptions.

En ce qui concerne les produits actuellement prescrits dans le marché de la candidose oropharyngée de l'adulte, le fluconazole représente la plus grande part de marché en valeur et la nystatine représente la plus grande part en volume de prescriptions.

L'étude d'IMS n'a pas tenu compte dans son analyse du marché global du traitement de la candidose orale de l'adulte, des indications en pédiatrie, des produits prescrits par voie intraveineuse, ni des produits utilisés pour d'autres indications que la candidose oropharyngée (par exemple les infections fongiques en dermatologie/gynécologie).

Concurrents

Les traitements des candidoses oropharyngées existants.

Les spécialités actuellement commercialisées pour le traitement de ces candidoses peuvent être administrées soit par voie locale soit par voie systémique (administration orale : suspension buvable, comprimé et injectable), pour un effet par voie générale.

Les principes actifs antifongiques utilisés pour le traitement des candidoses appartiennent essentiellement à quatre classes chimiques spécifiques :

1. Les antibiotiques de la classe des polyènes :

- amphotéricine B, principe actif de Fungizone® ;
- nystatine, principe actif de Mycostatine®.

2. Les azolés se divisant en deux sous-groupes :

- les imidazoles :
 - miconazole principe actif de Daktarin® gel buccal ;
 - kétoconazole, principe actif de Nizoral®.
- les triazoles :
 - fluconazole, principe actif de Triflucan® ;
 - itraconazole, principe actif de Sporanox® suspension (réservé à l'hôpital) ;
 - voriconazole, principe actif de Vfend® (réservé aux mycoses systémiques sévères ou réfractaires à l'hôpital) ;
 - posaconazole principe actif de Noxafil® indiqué dans les candidoses systémiques et les candidoses oropharyngées (en 2006) quand les traitements topiques sont supposés non actifs.

3. Les analogues ADN de la 5 - fluorocytosine :

- flutocytosine, principe actif d'Ancotil® (réservé aux mycoses systémiques sévères à l'hôpital).

4. Les echinocandins :

- la caspofungine Cancidas® disponible par voie IV en perfusion d'une heure est indiquée dans l'aspergillose ;
- l'anidulafungine forme IV approuvée en 2005 dans les infections systémiques à candida (candidémie septicémie et candidoses œsophagiennes) ;
- la micafungine Micamine® approuvée en 2005 aux U.S.A. disponible en perfusion intraveineuse d'une heure dans les infections invasives.

Les deux types de produits concurrents du miconazole Lauriad® (Loramyc®) sont un type de produits à visée systémique, dont le représentant le plus important en valeur est le fluconazole, et un type de produits à visée buccale et digestive, dont le représentant le plus prescrit est un générique, la nystatine⁽⁴⁾.

Les traitements de la candidose oropharyngée à visée systémique ou générale sont principalement oraux (fluconazole par Pfizer ou par des laboratoires de génériques, ketoconazole et itraconazole par Johnson & Johnson, miconazole, amphotéricine et nystatine, voriconazole par Pfizer).

Les traitements locaux à visée buccale nécessitent tous plusieurs applications journalières. Il en est ainsi pour la nystatine et l'amphotéricine (divers acteurs), le ketoconazole et miconazole (Johnson & Johnson ou laboratoires génériques), et le clotrimazole (Alza Johnson & Johnson ou laboratoires génériques). Beaucoup de ces produits ne sont plus brevetés, ce qui explique la présence de plusieurs concurrents potentiels pour ce type d'application.

D'autres produits à visée systémique sont pour l'instant indiqués pour les candidoses invasives, ces derniers pourraient ultérieurement être développés également pour la candidose orale mais pourraient être limités par leurs effets systémiques. Le Noxafil (posaconazole, Schering) a obtenu en Europe une indication dans la candidose orale, si les traitements locaux sont susceptibles de ne plus être efficaces. Ce produit a par ailleurs des indications systémiques pour des infections fongiques invasives.

Les autres produits à visée systémiques comprennent la caspofungine par voie intraveineuse commercialisée par Merck Sharp & Dohme dans la candidose invasive ou l'aspergillose invasive, le posaconazole forme orale commercialisé par Schering Plough dans les mêmes infections fongiques invasives, le ravuconazole forme orale ou intraveineuse développé par Bristol-Myers Squibb, le micafungine par voie intraveineuse commercialisé par Astella Roche dans les infections fongiques invasives et l'anidulafungin par voie intraveineuse commercialisé par Vicuron Pfizer dans les candidoses invasives.

Les sociétés proposant des médicaments indiqués dans la candidose orale sont, soit des sociétés de génériques, soit des sociétés pharmaceutiques dont le nombre reste restreint.

Le Tibozole est un traitement à visée locale développé par la société Tibotec, filiale du groupe Johnson & Johnson, sous la forme d'un comprimé adhésif concurrent du miconazole Lauriad® (Loramyc®). Le produit utilisé par le Tibozole est le miconazole nitrate à 10 mg (une forme chimique du miconazole non enregistrée dans l'Union Européenne, ni aux Etats-Unis dans l'indication de la candidose orale). Ce produit a fait l'objet d'essais en Afrique, publiés avec des résultats d'efficacité du même ordre que le ketoconazole, un traitement systémique⁽⁵⁾.

Enfin, la société danoise Fertin Pharma a développé une formulation locale du miconazole sous forme de gomme à mâcher quatre fois par jour (14,4 mg/jour), dont les résultats publiés⁽⁶⁾ montrent une efficacité équivalente à celle du miconazole gel à 200 mg/jour (en quatre administrations) et supérieure à un placebo. La durée du traitement de six semaines apparaît anormalement longue et la dose choisie pour le traitement de référence est inférieure à la dose habituellement recommandée (500 mg/jour).

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) présente l'avantage, par rapport aux traitements systémiques, d'un spectre étendu à tous les *candida* responsables de la candidose oropharyngée. Il présente également l'intérêt d'une absence d'interaction médicamenteuse chez des patients polymédicamentés. Par rapport aux traitements locaux, il délivre le miconazole au site de l'infection avec une présence précoce forte et soutenue, permettant une application unique par jour et donc une meilleure observance du traitement par les patients. Enfin, il limite les effets secondaires systémiques.

6.3.2. Le marché de l'aciclovir Lauriad®

L'aciclovir Lauriad® est le deuxième produit de la gamme Lauriad®. Il a fait l'objet d'un essai de Phase I/II. La Phase II/III a été autorisée en février 2007 en France, en République Tchèque et en Australie. Le principe actif de ce produit, l'aciclovir, est un antiviral anti-herpétique reconnu. Sous forme de comprimé adhésif, il peut bénéficier d'une présence forte sur le site de l'infection herpétique labiale.

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est actuellement porteuse du VHS-1, le principal virus de l'herpès labial⁽⁷⁾, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année⁽⁸⁾. La cible de l'aciclovir Lauriad® sont les patients connaissant au moins trois poussées par an, représentant 7 % de la population totale⁽⁹⁾.

Par ailleurs, l'infection VHS-1 est souvent associée à l'infection à VIH et les patients connaissent, dans ce cas, environ douze poussées par an.

(4) Etude IMS octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005).

(5) JJ Roey 2004.

(6) H L. Bastian Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2004; 98:423-8.

(7) Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2. Dermatol Clin 2002;20(2):249-66.

(8) R J Whitley et al Lancet 2001 357 :1513-18 - R Brady et al Antiviral Research 2004 : 61; 73-81.

(9) Cf. note précédente.

Données de marché

Selon l'IMS, en 2006 les antiviraux (indiqués dans l'herpès) représentaient un marché de un milliard six cent millions d'euros (1,6 milliard) dans 5 grands pays européens et les Etats-Unis (selon des sources internes BioAlliance basées sur des chiffres IMS). Le marché cible de l'herpès labial est estimé à 426 millions d'euros en prescriptions. Les ventes mondiales des traitements anti-herpétiques topiques, principalement dédiés à l'herpès labial, (aciclovir, penciclovir, docosanol) représentaient 233 millions d'euros en 2006, avec une croissance de 6 %. Par ailleurs, les ventes mondiales de médicaments oraux systémiques (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) étaient estimées à 193 millions d'euros dans l'indication herpès labial, avec une croissance de 19 %, étant précisé que la part de l'herpès labial reste limitée par rapport aux autres indications de ces médicaments (autres infections herpétiques, zona, etc.). Ce marché ne prend pas en compte le marché sans prescription médicale.

Concurrents

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents. GlaxoSmithKline domine le marché avec une part de marché de 67 %, suivi par Novartis avec une part de marché de 14 %.

Les médicaments prescrits pour le traitement de l'herpès ciblent chaque épisode de la maladie et sont conçus pour faire disparaître la lésion plus rapidement tout en soulageant la douleur.

Nucléosides

Quatre types d'analogues du nucléoside sont actuellement disponibles par voie générale pour le traitement des infections à VHS :

- Aciclovir (Zovirax - GSK), entre en concurrence avec les nucléotides naturels pendant le processus de réplication virale ; des versions génériques sont disponibles ;
- Valaciclovir (Valtrex - GSK), pro-drogue de l'aciclovir (se transforme en aciclovir) ayant une meilleure absorption ;
- Penciclovir, similaire à l'aciclovir ; et
- Famciclovir (Famvir - Novartis), pro-drogue du penciclovir.

Les agents topiques actuellement disponibles sous forme de crème permettent de raccourcir la durée de la douleur et des symptômes, bien qu'aucun ne soit vraiment efficace pour éliminer les poussées. Ces agents sont principalement les suivants :

- Penciclovir (Denavir - Novartis) doit être appliqué pendant quatre jours consécutifs et toutes les deux heures dans la journée (neuf applications par jour) ;
- Docosanol (Abreva - Avaniirpharma - GSK) doit être appliqué cinq fois par jour ; et
- Aciclovir (Zovirax - GSK - Biovail) est le traitement de référence et doit être appliqué cinq fois par jour ; son efficacité sous forme de crème est limitée en raison de sa faible biodisponibilité et de sa pénétration limitée.

D'autres médicaments sont en cours de développement, par exemple le ME-609 (Medivir, produit en crème associant un antiviral et un immuno-modulateur) ou le produit de Transport Pharmaceuticals, qui développe un système d'électroporation pour faire pénétrer l'aciclovir au niveau de la lèvre. Ces produits à visée locale semblent présenter le même inconvénient de prises répétées que les médicaments existants mentionnés ci-dessus.

Dans ce contexte, l'aciclovir Lauriad® semble représenter un nouveau traitement susceptible d'offrir un effet de présence forte au niveau du site labial avec une concentration continue sur le site de l'infection.

6.3.3. Le marché potentiel du fentanyl Lauriad® dans la douleur du cancer

La Société étudie actuellement les besoins insuffisamment satisfaits en matière de lutte contre la douleur aiguë ou chronique du cancer et l'opportunité d'étendre la technologie Lauriad® au fentanyl, opioïde de référence.

La plupart des médicaments existants pour soigner la douleur aiguë ou chronique du cancer sont des opioïdes. Ils peuvent être administrés par voie orale, par injection, sous la langue (sublinguale), par voie rectale ou par absorption transmuqueuse dans la bouche.

La voie d'administration transmuqueuse comprend des médicaments pris par la bouche mais prévus pour être absorbés par la muqueuse orale et non avalés. Il s'agit du mode d'administration utilisé par le fentanyl Lauriad®, actuellement en projet.

En l'état actuel du marché, à initiation de prescriptions hospitalières, le fentanyl existe à la fois sous forme de patchs (pour les douleurs chroniques) tel le durogesic dont le marché a été estimé à un milliard d'euros en 2002⁽¹⁰⁾, et sous des formes à sucer (pour les douleurs aiguës), telles l'actiq dont les ventes mondiales s'élèvent à environ 319 millions d'euros en 2004⁽¹¹⁾.

L'inconvénient des patchs destinés aux douleurs chroniques est leur variabilité et leur délai d'action retardée alors que les formes destinées aux douleurs aiguës sont sans effet sur les douleurs chroniques.

6.3.4. Le marché de la doxorubicine Transdrug®

La doxorubicine Transdrug® vise en première indication le cancer primaire du foie (carcinome hépatocellulaire ou HCC), cinquième cancer dans le monde et troisième cause de mortalité liée à un cancer.

Le HCC, avec un taux de survie à cinq ans de moins de 5 % sans traitement, est également l'une des maladies à plus forte mortalité⁽¹²⁾.

L'incidence du HCC est en croissance dans le monde entier, avec des différences géographiques significatives. Orpheline en Europe et aux Etats-Unis, cette maladie est en revanche très développée en Asie, en raison d'une plus forte incidence d'hépatites virales (VHB et VHC).

Diverses études estiment à un peu plus de 14 500 les nouveaux cas de maladie diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis, à plus de 18 300 en Europe et à plus de 1 million en Asie. Le cancer primitif du foie connaît de façon globale une augmentation de 8 % par an dans les pays occidentaux.

De plus, l'incidence du HCC dans les pays en développement est de deux à trois fois supérieure à celle dans les pays développés.

Données de marché

Compte tenu de l'absence de traitements de référence autorisés pour l'indication du HCC, la Société estime qu'il n'existe pas de données chiffrées permettant d'évaluer de manière précise la taille du marché concerné.

Concurrents

Lors du diagnostic du cancer primaire du foie, le premier traitement possible est la résection chirurgicale pour enlever la totalité de la tumeur. Néanmoins, à cause du diagnostic tardif du HCC, les tumeurs sont souvent volumineuses et nombreuses et seulement 20 à 30 % des patients peuvent subir une telle intervention chirurgicale.

Chez les autres patients, il existe trois thérapies alternatives, aucune n'étant approuvée :

- Chimiothérapie systémique (intraveineuse) : elle est d'une efficacité limitée et d'une toxicité systémique, les doses tolérables étant généralement inefficaces ;
- Deux méthodes intra-artérielles (IA) : une injection IA de lipiodol et de doxorubicine qui donne environ 12 % de taux de réponse et 23 % en cas d'ajout de la mitomycine C ;
- Chimioembolisation : injection IA d'un agent d'embolisation pour empêcher la circulation sanguine pendant une durée très courte. Cette thérapie s'accompagne d'un syndrome suivant la chimioembolisation, entraînant une hospitalisation plus longue pour 30 % de ces patients.

Sorafenib (Onyx, Bayer), un produit actif sur des cibles multiples de kinases (RAF kinase, VEGFR Kinases), vient d'annoncer des résultats positifs en février 2007, dans cette indication de cancer primitif du foie versus placebo, chez des patients sans traitements systémiques antérieurs. Ce produit est également en développement dans un autre essai clinique, avec une association sorafenib/doxorubicine, évaluée *versus* la doxorubicine seule.

Les difficultés de traitement du HCC et la mortalité élevée associée sont attribuables à différents facteurs tels que la cirrhose, qui limitent les options de traitement. De plus le cancer primitif du foie est un cancer résistant.

Il y a donc un besoin médical non satisfait pour une thérapie efficace et de nouvelles stratégies de traitement pour la prise en charge du HCC.

(10) Communiqué de presse de Janssen 2002.

(11) Statistiques de l'IMS pour 2004 publiées sur le site internet de Cephalon.

(12) Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

La doxorubicine Transdrug® est conçue pour administrer une anthracycline, la doxorubicine, l'un des agents thérapeutiques les plus largement prescrits pour le traitement du cancer.

L'intérêt de la doxorubicine Transdrug® est son efficacité, démontrée dans des modèles de cancers résistants *in vivo*, avec une supériorité établie par rapport à la doxorubicine.

Dans le domaine de la résistance, les concurrents sont :

- Les systèmes d'administration de médicaments par liposomes : plusieurs formulations de liposomes ont été approuvées (doxorubicine et daunorubicine, de la classe des anthracyclines) pour le traitement du cancer ovarien et du sarcome de Kaposi ; ces liposomes ne sont pas connus pour agir sur les phénomènes de résistance, leur développement a été axé sur l'amélioration de la tolérance par un moindre passage cardiaque qui est une toxicité connue des anthracyclines ;
- Les conjugués à un polymère : les anthracyclines sont liées chimiquement de manière covalente à un polymère, formant une nouvelle entité chimique, dont le profil est à démontrer en totalité sur le plan du processus réglementaire ; et
- Les agents bloquant les pompes actives dans la multirésistance aux médicaments (agents MDR) : conçus pour interférer spécifiquement avec les pompes actives, ces agents peuvent toutefois générer de graves effets secondaires (notamment cardiaques liés au rôle physiologique de ces pompes).

En conséquence, la doxorubicine Transdrug® ciblant spécifiquement les cellules tumorales du foie et surmontant la résistance aux médicaments, constituerait une avancée significative dans le traitement de divers cancers.

6.3.5. Le marché des nouveaux médicaments (NCE)

Pour cette partie, l'état d'avancement des projets n'a pas encore permis de définir l'indication définitive projetée. C'est pourquoi seuls les marchés globaux du VIH et du cancer sont présentés ici.

6.3.5.1. VIH : inhibiteurs d'intégrases

L'inhibiteur d'intégrase, actuellement au stade de recherche, présente la particularité de cibler une enzyme clé du VIH, l'intégrase, et est actif sur des souches multirésistantes. Il pourrait constituer un des produits de choix d'une multithérapie idéale, intervenant sur les trois enzymes du VIH.

L'un des éléments clé de ce marché est la présence de souches de VIH résistantes à plusieurs médicaments, les patients étant par ailleurs souvent résistants à plusieurs types de traitements.

Une récente analyse de marché réalisée par Datamonitor sur trente-deux produits du pipeline VIH (Phase I à Phase III) suggère que d'ici 2012, les ventes globales d'antirétroviraux pourraient atteindre près de 12 milliards de dollars, soit plus de deux fois la valeur enregistrée pour 2003 (5,76 milliards de dollars).

6.3.5.2. Oncologie : AMEP, DNA anti-invasif ciblant le cytosquelette, et zyxine, autre cible du cytosquelette

Parmi les NCE, les anticancéreux innovants à l'état de recherche de la Société sont l'AMEP et les produits ciblant la zyxine.

L'AMEP, DNA anti-invasif actuellement en cours de développement, cible des ligands qui s'expriment à la fois sur des cellules cancéreuses et sur des cellules angiogéniques. Ce produit a des propriétés anti-angiogéniques (empêchant la formation de vaisseaux alimentant la cellule cancéreuse) et anti-invasives. La première indication envisagée est le mélanome métastatique.

La zyxine est une cible du cytosquelette, permettant une réversion du phénotype cellulaire tumoral et rétablissant ainsi un contact cellulaire. Les produits issus du programme de recherche zyxine de la Société sont des anticancéreux originaux à potentiel anti-métastatique. Ces produits sont actifs en rétablissant le contact tissulaire et en diminuant la motilité des cellules invasives. Une indication cible pourrait être le sarcome ou le cancer pulmonaire à petites cellules.

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus⁽¹³⁾ et le nombre de nouveaux cas par an d'ici à 2020 est estimé à près de 15 millions. Le cancer est responsable de 6 millions de décès par an, soit 12 % des décès dans le monde.

Le marché global des traitements du cancer représentait 34,32 milliards de dollars en 2002⁽¹⁴⁾, soit une augmentation de 16,5 % sur les ventes de 2001. Le marché global des cytotoxiques a, de ce fait, connu une croissance de 3,2 %, atteignant une valeur totale de 8,93 milliards de dollars en 2002. La croissance de ce marché est due principalement à l'augmentation des ventes de produits innovants ayant un potentiel de 200 à 300 millions d'euros chacun.

(13) Source OMS.

(14) "The Cancer Market Outlook to 2008" Rapport Reuters Healthcare et Datamonitor de 2003.

6.4. Stratégie de commercialisation

L'objectif principal de la Société est de générer des revenus par la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®). La Société projette dans un premier temps de commercialiser ce produit en France et a créé, à cette fin, sa propre force de vente à destination des médecins spécialistes (oncologistes, internistes, infectiologues, etc.).

La Société envisage à moyen terme d'étendre la commercialisation de son premier produit en Europe, une fois ses AMM obtenues dans les différents pays, puis d'utiliser l'expérience acquise à cette occasion pour commercialiser d'autres produits destinés aux mêmes médecins spécialistes. Ces produits pourront, soit provenir du portefeuille de la Société, soit être acquis auprès d'autres entreprises biopharmaceutiques en fonction des opportunités se présentant à elle, la Société souhaitant devenir un acteur reconnu du marché de la pharmacorésistance liée aux traitements du cancer, du VIH, des maladies infectieuses et des maladies opportunistes.

BioAlliance Pharma entend rester très flexible, si ses ressources financières le permettent, dans le mode de développement et de commercialisation de son portefeuille de produits. Par conséquent, dans certains cas, la Société pourrait envisager de poursuivre elle-même le développement clinique et l'autorisation de commercialisation d'un produit donné. Cette méthode nécessitera de nouveaux investissements afin de finaliser les autorisations de commercialisation nécessaires, sachant que l'obtention d'une autorisation sur un territoire peut faciliter l'obtention d'autorisations sur d'autres.

BioAlliance Pharma pourrait également ponctuellement envisager de s'associer à des partenaires pour l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation d'un produit donné. BioAlliance Pharma pourrait recevoir grâce à la formation de telles alliances stratégiques des règlements intermédiaires, précédant l'obtention des autorisations nécessaires et, ultérieurement, des royalties de la part de ses partenaires, en contrepartie d'investissements plus modérés. Ces alliances stratégiques devraient être mises en place lorsque la Société estimera que le risque de supporter seule les coûts et les aléas du développement et de la commercialisation de ses produits est trop important par rapport à la perte de revenus futurs dans le cadre d'un partenariat.

Europe

La Société va créer, au cours du premier semestre 2007, une filiale commune avec la société Spepharm, dédiée à la commercialisation du Loramyc® en Europe. Les pays concernés par cet accord sont les pays de l'Union Européenne ainsi que la Suisse et la Norvège.

L'accord signé le 7 mars 2007 prévoit la possibilité de racheter la participation de Spepharm à la *joint venture* ainsi que les droits de distribution, à tout moment après la cinquième année de commercialisation, à des conditions prédéfinies et acceptées. Cette option a l'avantage de permettre à la Société de conserver à terme le contrôle sur son produit initial.

Etats-Unis

La Société recherche actuellement des partenaires industriels aux Etats-Unis, avec l'objectif de mettre en place des accords de partenariat ou de distribution d'ici la fin de l'année 2007. Des revenus sont prévus grâce à un droit d'entrée, des règlements intermédiaires et des royalties attachés à ce partenariat.

Compte tenu de l'indication large dans le traitement de la candidose oropharyngée, discutée avec la FDA, il est envisageable que l'AMM qui pourrait être délivrée au miconazole Lauriad® (Loramyc®), le soit pour les candidoses oropharyngées quelle que soit la population ou la pathologie sous-jacente (l'infection par VIH, l'oncologie, les patients en médecine interne, les patients diabétiques, les personnes âgées et les patients souffrant d'affections chroniques). Si tel était le cas, le partenaire devrait initialement se concentrer sur les marchés hospitaliers les plus accessibles, avec une force de vente dédiée (VIH et oncologie), tout en explorant des options d'accès aux autres indications (médecine générale, indication pédiatrique) nécessitant une force de vente plus large, capable de cibler le marché des omnipraticiens ou des pédiatres.

Si la commercialisation de la doxorubicine Transdrug® est autorisée aux Etats-Unis, elle sera destinée aux oncologistes médicaux et aux radiologistes interventionnels. Malgré la présence de près de 5 400 oncologistes médicaux et de plus de 5 000 radiologistes interventionnels aux Etats-Unis, l'objectif initial de ce produit sera de cibler une centaine d'établissements ayant des programmes actifs dans la radiologie vasculaire et interventionnelle. En raison de la forte concentration de ce marché, une force de vente d'environ 30 personnes devrait être suffisante pour lancer la doxorubicine Transdrug® dans ce pays.

Chapitre 7

organigramme

7.1. Organisation fonctionnelle

BioAlliance Pharma a créé en 2006 une filiale d'exploitation pour la France, Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S., au capital de 100 000 euros, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 489 348 185. Cette filiale est détenue à 100 % par la Société.

Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S. a été créée pour devenir la filiale d'exploitation de BioAlliance Pharma, permettant à la société-mère d'intégrer verticalement la structure complète d'une société de spécialité pharmaceutique, de la recherche et développement aux activités de marketing et de vente.

7.2. Situation de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma

Constituée le 20 mars 2006, la société Laboratoires BioAlliance Pharma a reçu le 5 septembre 2006 le statut d'exploitant pharmaceutique délivré par l'AFSSAPS, autorisant sa mise en activité. Dans le prolongement de cette décision, le pharmacien responsable a procédé le 5 janvier 2007 à la déclaration effective de l'ouverture de l'établissement.

Cette filiale est dirigée par Dominique Costantini, Président et Président du directoire de BioAlliance Pharma, et par deux directeurs généraux, sous le contrôle du Président. Il s'agit d'un directeur général assurant les fonctions de pharmacien responsable, Monique Luce (remplaçant Alain Maquin depuis janvier 2007), et d'un directeur général assurant les fonctions de directeur d'exploitation, Florence Dupré, vice-président des ventes et du marketing de BioAlliance. L'effectif total est à ce jour de onze personnes, comprenant un directeur commercial et un réseau de dix attachés scientifiques.

Les Laboratoires BioAlliance Pharma vont prendre en charge toutes les activités de marketing et de vente de la Société sur le territoire français. Ces activités ont débuté avec le recrutement de l'équipe de vente au troisième trimestre 2006 et vont se renforcer, avec le lancement en France du premier produit de BioAlliance, le Loramyc®. A ce jour, le compte de résultat de Laboratoires est exclusivement constitué de charges d'exploitation. Par ailleurs, cette filiale ne détient pas d'actifs stratégiques.

Les deux sociétés ont conclu des conventions qualifiées de conventions courantes et détaillées à la section 19 du présent document de référence : une convention de prestation de services, une convention de sous-location et une convention de trésorerie.

Flux financiers avec la maison mère

Au 31 décembre 2006, la créance de la Société sur sa filiale s'élevait à 474 560 euros ; par ailleurs, la Société a consenti une avance de trésorerie de 500 000 euros à sa filiale (section 20.2.2. comptes sociaux, notes sur le bilan 3.6 et 3.7).

Chapitre 8

propriétés immobilières, usines et équipements

8.1. Fabrication

Dans le cadre de sa stratégie de commercialisation, la Société prévoit de conserver tous ses droits de fabrication et d'approvisionnement concernant ses produits dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et en Asie.

La fabrication des produits nécessaires aux études cliniques, y compris le conditionnement et l'étiquetage, est réalisée chez des façonniers sous contrat. BioAlliance Pharma projette de continuer à utiliser des façonniers pour la fabrication de ses futurs produits au stade de leurs commercialisations. La plupart des autorités réglementaires en matière pharmaceutique exigent que les lots destinés aux essais cliniques ainsi que les médicaments autorisés soient fabriqués, conditionnés et étiquetés conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). La Société a mis en place un programme de contrôle d'assurance de la qualité, notamment un ensemble de modes opératoires, de procédures et de spécifications, conçus pour garantir le respect des bonnes pratiques en matière de développement et de fabrication des produits, ainsi que d'autres réglementations locales et étrangères applicables dans les pays où la Société réalise des essais cliniques et entend commercialiser ses produits, une fois cette commercialisation autorisée.

BioAlliance Pharma a fait réaliser les lots de production industrielle de comprimés gingivaux muco-adhésifs bioadhésifs de miconazole Lauriad® (Loramyc®) à 50 mg par la société Cardinal Health, sur le site pharmaceutique situé à Schorndorf en Allemagne. Ces installations sont approuvées par les autorités réglementaires européennes et la FDA comme étant conformes aux BPF. Les comprimés de placebo utilisés pour l'essai de phase III de Loramyc® aux Etats-Unis ont été fabriqués par la société Almac Pharma Services en Irlande.

Bien que d'autres sites soient envisagés dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis, la production industrielle de Transdrug® s'effectue actuellement dans le site de fabrication des Laboratoires Thissen S.A. à Braine-l'Alleud, en Belgique, site spécialisé dans le domaine des produits cytotoxiques et stériles. Ce site est approuvé par les autorités réglementaires européennes comme étant conformes aux BPF mais n'est pas, à ce jour, approuvé par la FDA.

8.2. Installations

La Société dispose de locaux à usage de bureaux et de laboratoires à Paris dans l'immeuble abritant son siège social. Quatre locaux d'une superficie totale d'environ 900 m² sont loués dans cet immeuble aux termes de cinq baux commerciaux renouvelables à échéance d'une durée de neuf ans chacun. Quatre d'entre eux s'achèvent le 31 janvier 2010 et le cinquième, le 15 janvier 2015. La Société a, par ailleurs, mis à disposition de sa filiale d'exploitation, à cette adresse, des locaux afin de lui permettre d'y fixer son siège social pour les besoins de sa constitution.

Par ailleurs, en vertu d'une autorisation d'occupation temporaire du domaine public de l'Etat conclue avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et l'université de Paris XI, renouvelée en 2006 jusqu'au 12 juillet 2011, la Société dispose d'un laboratoire de recherche et développement situé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry. Ce laboratoire, qui comprend une salle blanche (laboratoire en dépression permettant de travailler sur des génotoxiques) utilisée par la Société pour réaliser certaines expériences sur ses produits, a une superficie d'environ 60 m².

8.3. Environnement

Les programmes de recherche et développement de la Société, ses activités d'études précliniques et d'essais cliniques nécessitent le stockage, sous contrôle, l'utilisation et l'élimination de substances dangereuses et de matériaux biologiques, en particulier des principes actifs génotoxiques ainsi que des virus pathogènes pour l'homme. La Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, à la fabrication, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses et de déchets biologiques. Même si la Société considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, elle ne peut néanmoins écarter le risque d'une contamination ou d'une blessure accidentelle occasionnée par ces substances dangereuses. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue responsable pour tout dommage en résultant et sa responsabilité pourrait excéder les limites de ses polices d'assurance ou être en dehors de leur champ d'application. En outre, la Société pourrait être amenée à supporter des dépenses significatives pour être en conformité avec les dispositions réglementaires relevant du droit de l'environnement actuellement en vigueur ou à venir.

Par ailleurs, en cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre sa production ou l'ensemble de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts à la Société qui pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait contraindre la Société à acquérir des équipements, à modifier des installations et plus généralement à engager des dépenses supplémentaires importantes, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Chapitre 9

examen de la situation financière et du résultat

9.1. Situation financière

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés au chapitre 20 du présent document de référence.

Ainsi qu'il a été exposé à la section 5.1.6., BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux médicaments. La recherche et le développement se situent donc au cœur son activité, et les coûts de recherche et développement constituent le facteur déterminant des dépenses de la Société.

Au 31 décembre 2006, BioAlliance Pharma n'ayant commercialisé aucun produit, les pertes constatées depuis sa création sont principalement expliquées par l'importance de ses frais de recherche et développement ainsi que par d'autres frais généraux.

La Société estime que ses dépenses de recherche et développement augmenteront de façon significative à moyen terme, à mesure que son activité de développement et, en particulier d'études cliniques, avancera. Le montant des dépenses de recherche et développement au titre de l'exercice 2006 s'est ainsi établi à 7 012 milliers d'euros, en forte progression comparé à 2005 (4 557 milliers d'euros). Une information historique est incluse à ce propos dans le document de référence 2005.

Le coût des essais cliniques constitue le facteur déterminant des frais de recherche et développement. Le coût d'un essai clinique peut varier mais reste, en règle générale, proportionnel au nombre de sujets impliqués dans l'essai. Lorsqu'une stratégie de développement d'un nouveau produit est définie, les essais sont dans un premier temps réalisés sur un petit nombre de patients avant d'être élargis à une population plus importante, s'il n'existe aucune contre indication.

Le développement des produits de la Société requiert des essais de plus en plus larges et donc de plus en plus coûteux, au fur et à mesure de son avancement. En conséquence, un produit évoluant dans les différentes étapes de son développement clinique et se rapprochant de sa commercialisation, nécessitera des moyens de plus en plus importants. Les essais cliniques conduits jusqu'à ce jour, notamment en Europe et aux Etats-Unis, ont été réalisés en utilisant des ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics, et également dans une large mesure de la sous-traitance.

Le groupe a enregistré en 2006 une augmentation de ses frais généraux compte tenu du renforcement de l'équipe de direction et de la création d'une équipe marketing-ventes en vue de la prochaine commercialisation en France de son produit le plus avancé, le Loramyc®. Dès la reconnaissance de l'AMM de Loramyc® dans les autres pays européens, le groupe prévoit d'intensifier le niveau de ses dépenses commerciales et de marketing de façon à lancer le produit dans les principaux marchés, augmenter ses ventes et positionner le Loramyc® au mieux sur son marché.

Dans l'hypothèse où les autres produits développés par la Société termineraient leur développement clinique et feraient l'objet d'une AMM, des revenus pourraient être générés, même s'il est impossible de prédire l'importance du chiffre d'affaires qui pourrait être réalisé sur ces produits. La Société serait alors contrainte d'engager des dépenses de marketing supplémentaires pour promouvoir ces autres produits.

La fabrication, le conditionnement, le stockage et la distribution des produits sélectionnés ont été jusqu'à présent sous-traités pour les essais précliniques et cliniques. Il en sera de même en ce qui concerne les lots commerciaux de Loramyc®, la Société privilégiant dans ces domaines un modèle d'externalisation.

9.2. Résultat d'exploitation

Voir la section 20.3. du présent document de référence.

Chapitre 10

trésorerie et capitaux

10.1. Trésorerie

Le tableau ci-dessous est extrait des comptes consolidés 2006 de la Société (normes IFRS) et présente l'évolution de la trésorerie entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006 :

(en milliers d'euros)	31/12/2006	31/12/2005
Résultat net	(13 165 345)	(7 687 719)
Dotations nettes aux amortissements et provisions <i>dont reprise nette relative à VIRalliance</i>	242 605	(2 290 953) (2 418 237)
Plus ou moins charges et produits calculés liés aux stocks options et assimilés	1 151 115	
Autres produits et charges calculés	21 703	
Plus ou moins gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	6 740	(3 668)
Plus ou moins-values de cession	9 411	
Capacité d'autofinancement	(11 733 771)	(9 978 672)
Variation du BFR <i>dont compte courant et créances relatifs à VIRalliance</i>	(440 070)	1 779 443 (2 320 828)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(12 173 840)	(8 199 228)
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(220 232)	(133 243)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	125	2 828
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	(55 739)	(1 152)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières <i>dont titres de participation liés à la TUP de VIRalliance</i>	36 604	280 177 228 488
Variation des prêts et avances consenties <i>dont créances rattachées à des participations liées à la TUP de VIRalliance</i>	150 000	370 972 381 952
Autres flux liés aux opérations d'investissement		
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(89 242)	515 914
Sommes nettes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital	1 441 920	32 790 957
Sommes reçues dans le cadre du retraitement des ORA / Stocks Options		7 279 075
Rachat et revente d'actions propres	(17 745)	
Encaissements liés aux nouveaux emprunts		
Remboursements d'emprunts	(696 000)	(6 225 899)
Autres flux liés aux opérations de financement	(4 554)	(21 466)
Incidence juste valeur sur capitaux propres		10 562
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	723 621	33 833 229
Variation de la trésorerie nette	(11 539 461)	26 149 915
Trésorerie initiale	29 113 873	2 963 958
Trésorerie finale	17 574 412	29 113 873

Evolution de la trésorerie au 31 décembre 2006

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, la trésorerie ressort positive de 17 574 milliers d'euros contre 29 114 milliers d'euros au 31 décembre 2005. Cette position de trésorerie comprend les disponibilités inscrites en banque et les excédents placés en SICAV de trésorerie.

Le flux négatif de trésorerie généré par l'activité (-12 174 milliers d'euros) provient essentiellement du financement des dépenses liées au développement des produits en portefeuille.

Le besoin en fonds de roulement ressort négatif de 440 milliers d'euros et intègre notamment 4 215 milliers d'euros d'autres créances, dont 2 149 milliers d'euros de crédit d'impôt recherche, et 2 904 milliers d'euros de passif exigible, dont 1 888 milliers d'euros de dettes fournisseurs et 1 016 milliers d'euros de dettes fiscales et sociales.

Politique de financement historique

Les travaux de recherche et développement de BioAlliance Pharma ont été financés à ce jour par des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et des personnes physiques ainsi que par des subventions et avances publiques. A compter de l'exercice 2006, la Société a également bénéficié de l'exercice de bons de souscription d'actions et de bons de souscription de créateur d'entreprise émis précédemment (1,4 million d'euros exercés en 2006).

Fonds souscrits (en millions d'euros)

30 juin 1998.....	0,1
30 juin 1999.....	1,1
30 juin 2000.....	7,4
30 juin 2001.....	0,2
30 juin 2002.....	0,0
30 juin 2003.....	2,7
30 juin 2004.....	5,2
31 décembre 2004 (6 mois)	4,0
31 décembre 2005	37,3
31 décembre 2006	1,4
Montant cumulé	59,4

Politique de financement à venir

La Société a pour objectif d'autofinancer le coût d'une partie de ses projets de développement jusqu'à la mise sur le marché, comme elle l'a fait pour le miconazole Lauriad (Loramyc®) en Europe, et d'une partie de ses coûts de commercialisation, pour lesquels elle s'attend à voir ses dépenses augmenter à moyen terme.

Pour d'autres produits, ou des territoires particuliers (Japon, Etats-Unis), la Société a pour objectif de trouver des partenaires dans le but de concéder des licences d'exploitation. En fonction du stade d'avancement des produits, le partenaire choisi pourrait concourir au développement des essais cliniques, en particulier de leurs phases tardives, et ainsi limiter les coûts de développement pour BioAlliance Pharma. Cette stratégie est particulièrement pertinente pour certains produits du programme NCE qui nécessiteront des essais longs et coûteux.

D'autre part, la Société pourrait ponctuellement envisager de s'associer à des partenaires pour l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation d'un produit donné.

Dans le cadre de telles alliances stratégiques, la Société estime que ses principales sources de revenus, en fonction du stade d'avancement de ses produits, pourraient être constituées de redevances forfaitaires initiales, d'acomptes sur redevances, de remboursements de dépenses de recherche et développement, de paiements de redevances et des produits de la vente des médicaments qui auraient obtenu l'AMM.

Le choix de mettre en place les alliances stratégiques dépendra de l'évaluation de l'incidence en termes de perte de revenus futurs, en comparaison avec les risques pour la Société de supporter seule les coûts et les aléas du développement et de la commercialisation de ses produits.

10.2. Capitaux

Le tableau ci-dessous est extrait des comptes consolidés 2006 de la Société (normes IFRS) et présente l'évolution des capitaux propres entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006 :

En euros	31/12/2005	Affectation résultat	Augmentation	Diminution	31/12/2006
Capital	2 073 498	-	95 588	-	2 169 086
Primes d'émission	52 287 763	-	1 346 332 ⁽¹⁾	-	53 634 095
Primes d'apport	194 738	-	-	-	194 737
Bons de souscription actions	3 067	-	-	-	3 067
Report à nouveau débiteur	(17 307 045)	(7 687 719)	1 151 115 ⁽³⁾	(17 745) ⁽²⁾	(23 861 393)
Résultat de l'exercice	(7 687 719)	7 687 719	-	(13 165 345)	(13 165 344)
TOTAL PART GROUPE	29 564 301	-	2 593 035	(13 183 090)	18 974 245
Minoritaires	-	-	-	-	-
TOTAL CAPITAUX PROPRES	29 564 301	-	2 593 035	(13 183 090)	18 974 245

(1) Augmentation de capital (cf. Note 4.1).

(2) Contrat de liquidité : BioAlliance a mis un terme au 31 décembre 2006 au contrat de liquidité avec la banque ING Securities Bank . Cette opération s'est soldée par un mali sur rachat d'actions de 17,745 € imputé en capitaux propres selon les normes IAS 32/39.

(3) BCE et stocks options, avantage au personnel.

Chapitre 11

recherche et développement, brevets et licences

11.1. Recherche et développement

11.1.1. Présentation générale

BioAlliance Pharma étant une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux médicaments, la recherche et le développement se situent au cœur de son activité.

L'historique et le détail des essais cliniques conduits jusqu'à ce jour en Europe, en Amérique et en Afrique figurent à la section 4. du présent document de référence. Ces essais ont été réalisés en utilisant des ressources internes à la Société, des partenariats avec des instituts de recherche publics et également, dans une large mesure, de la sous-traitance.

BioAlliance Pharma dispose de laboratoires sur plusieurs sites à Paris (dont la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et au siège de la Société). Ses salariés travaillent principalement au siège de la Société à Paris, mais également dans des laboratoires universitaires en région parisienne et à Lyon, avec lesquels la Société collabore.

Pour financer ses travaux de développement et son activité, la Société a, depuis sa création en 1997, levé des fonds à hauteur de 59,4 millions d'euros auprès d'investisseurs financiers et d'actionnaires personnes physiques (voir section 10.1. du présent document de référence). La plupart des dépenses engagées par la Société depuis sa création ont été consacrées au développement de son portefeuille de produits et à l'acquisition et l'enregistrement de brevets et de licences de brevets protégeant ses activités.

11.1.2. Recherche et contrats de collaboration

La Société a négocié des contrats de collaboration avec des instituts tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut Pasteur, l'Institut Gustave Roussy (IGR), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS) et l'Université Paris XI.

En application de ces contrats de collaboration, la Société met des chercheurs à disposition des organismes publics et finance une partie des dépenses de recherche des programmes sur lesquels porte la collaboration. Les résultats issus de ces recherches ainsi que les brevets en découlant sont la copropriété de BioAlliance Pharma et des institutions concernées.

Les contrats de collaboration sont le plus souvent assortis d'une option sur licence. Dans le cas où BioAlliance Pharma décide de développer les inventions issues de ces recherches, un contrat de licence est alors signé, qui accorde à la Société une exploitation exclusive des brevets et prévoit en général le versement aux institutions concernées de redevances sur le chiffre d'affaires du produit développé, et parfois, de paiements forfaitaires (*milestones*) aux étapes clés de développement.

Les contrats de licence conclus par BioAlliance avec ces institutions sont décrits à la section 11.2. du présent document de référence.

11.1.3. Frais de recherche et développement

BioAlliance Pharma comptabilise ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur. Comme indiqué dans l'annexe aux comptes consolidés à la section 20.2.1. du présent document de référence, les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. Les frais de développement sont immobilisés lorsque certaines conditions sont remplies. BioAlliance Pharma considère que ces critères ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Sachant qu'aucune dépense de développement n'a été engagée pour Loramyc® en France depuis l'obtention de l'AMM sur ce territoire en octobre 2006, aucun frais de développement n'a été encore activé dans les comptes de la Société. Ces derniers sont donc enregistrés au compte de résultat sur la période au cours de laquelle ils sont engagés.

Une proportion significative des coûts de recherche et développement est liée à des essais cliniques réalisés tantôt par la Société tantôt par des tiers sous-traitants. En pratique, les projets de développement peuvent être engagés sur plusieurs années. Les dépenses afférentes sont enregistrées dans le compte de résultat en fonction du degré d'avancement de l'étude et à partir des analyses faites par la direction de la Société, que ces dépenses soient effectivement payées ou non.

Pour évaluer les budgets en fonction du stade d'avancement des travaux de recherche et développement, la direction de la Société prend en compte certains facteurs, comme le nombre de patients impliqués dans les études cliniques, les études à réaliser tant sur le plan du développement pharmaceutique (développement chimique, analytique, formulation, pharmacologie *in vitro* et *in vivo*) ou les études précliniques pharmacologiques et toxicologiques. Un grand nombre de ces études sont imposées par la réglementation applicable.

Le montant des dépenses de recherche et développement au titre de l'exercice 2006 s'est établi à 7 012 milliers d'euros, répartis comme suit :

- Essais relatifs à la technologie Lauriad®4 174 788 euros
- Essais relatifs aux NCE1 344 205 euros
- Essais relatifs à la technologie Transdrug®821 731 euros
- Autres.....671 666 euros

11.2. Brevets et licences

Les brevets et licences de brevet ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société. Ses brevets et licences se composent de quatorze familles de brevets et licences : deux relatives à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant ; trois relatives à la technologie Transdrug® et aux médicaments en découlant ; et neuf relatives aux NCE. Quatre familles de brevets relatives aux activités de diagnostic ont été transférées à la société EVI Inc.

BioAlliance Pharma dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses systèmes technologiques, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques.

BioAlliance Pharma dispose des droits relatifs à cent quinze demandes de brevets ou brevets, dont soixante-deux ont fait l'objet de brevets délivrés (quarante-quatre brevets sont détenus en pleine propriété ou co-propriété et dix-neuf dans le cadre d'un accord de licence), dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Les autres demandes sont encore en cours de procédure d'examen.

BioAlliance Pharma n'a pas, à ce stade, concédé de licence de fabrication, distribution ou commercialisation portant sur ses produits pharmaceutiques.

11.2.1. Droits relatifs à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant

La technologie Lauriad® est protégée par deux familles de brevets : une famille dite "brevet principal" et une famille dite "brevet initial" qui n'est pas utilisée par les produits Lauriad® en développement.

(a) Famille dite "brevet principal"

BioAlliance Pharma est titulaire de droits de propriété intellectuelle relatifs au comprimé thérapeutique bioadhésif des muqueuses à libération prolongée.

La demande prioritaire de brevet a été déposée en France le 23 juillet 2001 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale enregistrée sous le numéro W003/009800 dans le cadre du traité de coopération en matière de brevets dit "PCT", le 23 juillet 2002. A ce jour, ont été délivrés le brevet français le 24 octobre 2003 et le brevet américain le 12 juillet 2005. Ces brevets expireront en principe respectivement en 2021 et en 2022. Des demandes de brevets dans cette famille sont en cours d'examen en Europe, au Canada, au Japon, en Israël, en Inde, en Chine ainsi qu'une continuation aux Etats-Unis.

Bien que la Société soit titulaire de ces brevets et demandes de brevets, leur exploitation générera des redevances dues par la Société à Monsieur Aiache, l'inventeur de ce brevet. En accord avec la Société, Monsieur Aiache a transféré ses droits et obligations au titre de ce brevet à la société Aptys (voir section 11.2.1. c) du présent document de référence).

(b) Famille dite "brevet initial"

Une demande de brevet dans cette famille, lequel est indépendant du brevet principal, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 31 juillet 1990, qui a été suivi d'une demande internationale enregistrée sous le numéro WO 92/02209 dans le cadre de la procédure PCT, le 30 juillet 1991. Ont été délivrés à la date d'enregistrement du présent document de référence, des brevets, en Europe (Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne,

France, Grande-Bretagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Suède), à Singapour, aux Etats-Unis et au Japon. Ces brevets expireront en principe en 2011.

BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale en date du 30 juillet 2002 sur ce brevet initial dans le domaine des infections buccales et vaginales concédée par Monsieur Aiache (voir section 11.2.1. c) du présent document de référence). Ce dernier a transféré, avec l'accord de la Société, ses droits et obligations au titre du brevet et de la licence à la société Aptys, nouveau propriétaire de cette famille de brevet. Aucun des produits Lauriad® développés par BioAlliance Pharma n'utilise la technologie couverte par cette famille de brevets.

(c) Licences

Aux termes du contrat de licence du 30 juillet 2002 et du protocole d'accord avec la société Aptys et Monsieur Aiache signé le 24 avril 2006, BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale portant sur les brevets et le savoir-faire y afférent. La licence couvre la fabrication, l'utilisation et la vente de tous produits couverts par les brevets ou fabriqués en utilisant les procédés couverts par les brevets dans le cadre du traitement, par des formes bioadhésives d'agents actifs, des affections de la muqueuse buccale, des infections fongiques virales et bactériennes buccales ou vaginales, des infections herpétiques buccales ou vaginales, de la douleur et des infections buccales ou vaginales dues au VIH.

Sauf résiliation anticipée, cet accord de licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'annulation du dernier des brevets. BioAlliance Pharma a la possibilité de résilier la licence si les travaux réalisés pour le développement ou la commercialisation des produits sous contrat mettent en évidence une difficulté susceptible de s'opposer à leur commercialisation.

En contrepartie, outre le paiement d'un montant de 37 500 euros à Monsieur Aiache à la signature de l'accord de licence, BioAlliance Pharma s'est engagée à verser à Monsieur Aiache, et maintenant à la société Aptys qui est substituée à Monsieur Aiache dans ses droits et obligations aux termes de l'accord susvisé, une redevance représentant 1 % des recettes nettes réalisées par BioAlliance Pharma ou par un tiers autorisé par cette dernière. Les recettes nettes s'entendent comme les recettes brutes et redevances reçues, déduction faite de certains éléments tels que remises ou escomptes accordés.

En outre, au titre du même accord de licence, la Société a accordé à Monsieur Aiache, lequel est substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, une redevance de 1 % des recettes nettes telles que définies ci-dessus sur les produits relevant de la famille de brevet principal relatif à la technologie Lauriad®.

Le contrat de licence prévoit que ces redevances ne sont pas cumulatives de telle sorte que le montant maximum des redevances qui peuvent être versées à Monsieur Aiache, lequel sera substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, est égal à 1 % des recettes nettes des produits issus de l'une ou l'autre des familles de brevets ci-dessus.

11.2.2. Droits relatifs à la technologie Transdrug® et aux médicaments en découlant

La technologie Transdrug® et les médicaments en découlant font l'objet de trois familles de brevets : une famille dite "brevet principal" relative aux nanoparticules de polymère et de cyclodextrine sur laquelle porte l'ensemble des applications Transdrug® développées par la Société, une famille dite "brevet initial" et une famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé, destinée à des applications dans le secteur des biotechnologies.

(a) Famille dite "brevet principal"

Cette famille est relative aux nanoparticules composées de polymère et de cyclodextrine.

La demande prioritaire a été déposée en France le 27 février 1998 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) enregistré sous le numéro WO 99/43359, le 24 février 1999. A la date d'enregistrement du présent document de référence, les brevets en France, en Autriche, en Belgique, en Suisse, au Liechtenstein, au Danemark, en Allemagne, en Espagne, au Royaume-Uni, en Grèce, en Irlande, en Italie, au Luxembourg, à Monaco, aux Pays-Bas, au Portugal, en Suède, en Australie et aux Etats-Unis ont été délivrés ; ils expireront en principe en 2019. Des demandes de brevet sont en cours d'examen au Canada, en Israël, en Inde et au Japon.

Ces brevets et demandes de brevets et tous droits y afférents ont été acquis au CNRS en 1998, moyennant le paiement d'un prix fixe qui a été acquitté.

(b) Famille dite "brevet initial"

BioAlliance Pharma a acquis de la société Rütgers-VFT, succédant aux droits de la société Sopar, par contrat du 8 décembre 1997, des brevets initiaux relatifs à la technologie Transdrug®. De cette famille, seul le brevet américain est valide jusqu'en 2007, les autres extensions sont expirées.

Le contrat de cession a été conclu moyennant le paiement de redevances dans l'hypothèse où les brevets seraient exploités. A ce stade, la Société ne développe pas d'application utilisant ces brevets.

(c) Famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé

La demande prioritaire a été déposée en France le 20 juin 2002 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) enregistré sous le numéro WO 2004/000287, le 20 juin 2003. Le brevet a été délivré à BioAlliance Pharma en France. Des demandes de brevet sont en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, au Canada, en Inde, en Israël et en Australie. Ces brevets et demandes de brevets pourraient protéger des applications issues de la biotechnologie que la Société n'a pas encore développées à ce stade.

11.2.3. Droits relatifs aux NCE

BioAlliance Pharma bénéficie d'une licence mondiale exclusive donnée par des instituts de recherche publics français (CNRS, IGR, UPS, INSERM, ENS selon le cas) sur les nouveaux composés qu'elle développe.

Ces droits de propriété intellectuelle se répartissent en trois groupes, correspondant chacun à des technologies distinctes :

- L'inhibiteur de l'intégrase du VIH fait l'objet de quatre familles de brevets couvrant différents aspects de la technologie, allant des composés actifs à leurs utilisations thérapeutiques, en passant par des compositions et des associations de principes actifs. La Société est co-titulaire dans deux familles et titulaire unique pour une autre. Elle a une licence exclusive mondiale sur les familles de brevets concernant les inhibiteurs d'intégrases consenties par un certain nombre d'organismes publics (représentés par le CNRS) et est co-proprétaire de trois de ces familles. Le taux de redevance dû aux organismes publics sur ce projet ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits ;
- Le peptide anti-invasif AMEP fait l'objet de deux familles de brevets. La Société a une licence exclusive mondiale consentie par l'INSERM sur la base de la première famille. Elle a également une licence sur la deuxième famille co-détenue avec l'IGR (Institut Gustave Roussy) et le CNRS concernant une technologie d'électrotransfert de plasmides codant pour l'AMEP. Le taux de redevances dû aux organismes publics à ce titre ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits ; et
- La zyxine fait l'objet de trois familles de brevets. La Société a une licence exclusive mondiale sur ces familles de brevets consentie par l'Ecole Normale supérieure Cachan, le CNRS et l'IGR (Institut Gustave Roussy). L'ensemble des taux de redevances à reverser aux différents organismes ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits.

11.2.4. Immobilisation des brevets

Jusqu'à l'exercice clos le 30 juin 2001, la Société immobilisait certains frais liés à la protection de ses brevets. Depuis le 1^{er} juillet 2001, la Société constate en charge les frais relatifs aux brevets au cours de l'année où ils sont engagés. Le montant immobilisé des brevets et licences est amorti sur une durée de 10 ans.

11.3. Marques

La marque BioAlliance est enregistrée dans l'Union Européenne. Le logo de BioAlliance Pharma a été déposé dans l'Union Européenne.

Les marques Lauriad® et Transdrug® sont enregistrées en France, dans l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis.

La marque Monorex (qui a trait au polymère constitutif de Transdrug®) est enregistrée en France et dans l'Union Européenne, comme désignant des excipients pharmaceutiques.

Une marque française, communautaire et internationale (désignant les Etats-Unis, la Suisse, l'Islande et la Norvège) a été enregistrée pour Loramy® (nom commercial possible pour le produit miconazole Lauriad®). Elle a également été déposée au Canada.

Chapitre 12

information sur les tendances

12.1. Tendances

La Société a obtenu en octobre 2006 une AMM pour Loramyc® en France, dans le cadre d'une procédure communautaire de reconnaissance mutuelle dans laquelle la France agit en qualité d'Etat Membre rapporteur. A la suite de cette obtention, la Société a déposé un dossier à la Commission de Transparence et au Comité Economique des Produits de Santé, dont elle attend les conclusions au cours du premier semestre 2007. Dès l'obtention du prix et sa publication officielle, le groupe entend commercialiser en France le Loramyc® au travers de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

En Europe, la Société a annoncé le 8 mars 2007 la création d'une *joint venture* à 50/50 avec la société Spepharm, une "specialty pharma" dédiée à la promotion de produits innovants à travers l'Europe et fondée en 2006 par Jean-François Labbé, un ancien dirigeant de Hoechst Marion Roussel et du groupe Warner Lambert.

La nouvelle *joint venture* européenne sera basée aux Pays Bas et aura pour objectif la commercialisation de Loramyc® en Europe, à l'exception de la France. Selon les termes du contrat de *joint venture*, BioAlliance recevra jusqu'à 29,5 millions d'euros de la part de Spepharm :

- d'une part, au moyen d'une souscription au capital de 5 millions d'euros en actions nouvelles émises par BioAlliance au prix moyen de 12,79 euros par action. Cet apport de 5 millions d'euros rémunéré en actions BioAlliance prendra la forme d'une augmentation de capital réservée à la société Spepharm (augmentation de capital en numéraire d'un montant maximum de 97 732,75 euros par émission de 390 931 actions nouvelles de 0,25 euro de valeur nominale chacune), qui sera soumise à l'approbation des actionnaires lors de l'Assemblée Générale du 24 avril 2007 ;
- d'autre part, une somme de 24,5 millions d'euros sous forme de rémunération de licences. Le paiement initial est de 3 millions d'euros à la signature et les 21,5 millions d'euros restants sont liés à l'approbation de Loramyc® dans deux pays d'Europe importants et à des performances de vente atteintes par le Loramyc® sur le territoire de la *joint venture*. Ce territoire comprend les pays de l'Union Européenne (excepté la France où BioAlliance a déjà établi sa propre force de vente) ainsi que deux pays hors Union Européenne : la Suisse et la Norvège.

BioAlliance aura la possibilité de racheter la participation de Spepharm dans la *joint venture*, ainsi que les droits de distribution, à tout moment après la cinquième année de commercialisation, ceci à des conditions prédéfinies et acceptées.

Aux Etats-Unis, la Société a initié au cours de l'année 2006 une étude clinique de Phase III portant sur le miconazole Lauriad (Loramyc®) chez des patients immunodéprimés porteurs du VIH. Cette étude, dans le cadre de la procédure d'*Investigational New Drug Application* (IND), a été étendue à l'Afrique du Sud, début 2007. Un partenaire commercial aux USA est recherché.

Par ailleurs, deux essais cliniques de phase III ont démarré fin 2006, début 2007 sur aciclovir-Lauriad® et doxorubicine-Transdrug®. Ces essais vont se poursuivre durant toute l'année 2007.

La Société estime que, compte tenu de ses activités actuelles de recherche et développement, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des tendances qui seraient susceptibles d'affecter sa production, ses ventes, ses stocks, ses coûts et ses prix de vente depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2006, jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence.

12.2. Perspectives

Les objectifs de BioAlliance Pharma pour l'exercice en cours, ouvert le 1^{er} janvier 2007, sont les suivants :

- débiter la commercialisation de Loramyc®, en France, à travers sa filiale ;
- créer la filiale commune avec Spepharm pour préparer la commercialisation en Europe début 2008 ;
- poursuivre ses trois programmes d'essais cliniques aux Etats-Unis, en Afrique du Sud, dans l'Union Européenne et en Australie ;
- poursuivre ses programmes de recherche et de développement sur les *NCE* dans le but de sélectionner un candidat pour entrer en phase I en 2007-2008 ;
- identifier et mettre en place un accord de partenariat pour la commercialisation du Loramyc® aux USA.

Chapitre 13

prévisions ou estimations du bénéfice

Non applicable.

Chapitre 14

organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale

14.1. Dirigeants, membres du directoire et du conseil de surveillance de la Société

La direction de la Société est confiée à un directoire, qui exerce ses fonctions sous le contrôle d'un conseil de surveillance. Les membres des organes de surveillance et de direction sont sélectionnés conformément aux statuts et au règlement intérieur.

A la connaissance de la Société, aucun des membres du directoire ni du conseil de surveillance de la Société n'a été associé à aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation et n'a fait l'objet d'aucune condamnation ou sanction de quelle que nature qu'elle soit au cours des cinq dernières années.

L'adresse professionnelle des dirigeants correspond au siège social de la Société.

Par ailleurs, la Société déclare se conformer à ses obligations en matière de gouvernement d'entreprise telles que définies par le Code de commerce.

14.1.1. Composition du directoire (article 14 des statuts)

Depuis mai 2006, le directoire comprend deux membres personnes physiques, nommés par le conseil de surveillance. Une troisième personne physique, Monsieur Richard Keatinge, a démissionné de ses mandats de membre du directoire et directeur général de la Société, le 16 mai 2006. Le mandat des membres est d'une durée de trois années renouvelable. Les membres du directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le conseil de surveillance.

Les membres du directoire de la Société sont, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercées dans toute société
Anne-Marie Dominique Costantini 52 ans	1 ^{ère} nomination : 19 décembre 1997 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : 5 mai 2007	Président du directoire	Néant
Gilles Avenard 55 ans	1 ^{ère} nomination : 19 décembre 1997 Echéance du mandat : 5 mai 2007	Directeur général et membre du directoire	Administrateur d'Hemosystem S.A. jusqu'en novembre 2006 Administrateur d'EVI Inc. depuis décembre 2005 Membre du conseil de surveillance de Gemac S.A. depuis janvier 2006

(1) Préalablement, Président du conseil d'administration de la Société.

Président du directoire

Dominique Costantini est co-fondatrice de la Société, elle dispose de vingt ans d'expérience dans le domaine biopharmaceutique, du management, de la commercialisation et du développement de produits, notamment au sein de Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis). Dominique Costantini est docteur en médecine et en immunologie de l'Ecole de Médecine de l'Université de Paris V.

Autre membre du directoire

Gilles Avenard est le co-fondateur, avec Dominique Costantini, de la Société. Il est plus particulièrement responsable de l'exploitation au sein de la Société. Il a vingt ans d'expérience dans le domaine du management de la recherche et développement. Il a notamment été directeur exécutif de projets chez Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis) et membre du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS). Gilles Avenard est docteur en médecine et diplômé en hématologie biologique de l'Ecole de Médecine de l'Université de Paris V.

14.1.2. Composition du conseil de surveillance (article 16 des statuts)

Le conseil de surveillance comprend, à la date d'enregistrement du présent document de référence, cinq membres, dont trois membres indépendants. Ils ont été choisis pour leur expertise et leur expérience en matière de gestion. Les membres du conseil de surveillance sont désignés par l'assemblée générale des actionnaires pour un mandat d'une durée de trois années renouvelable. En cas de vacance, les membres du conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le conseil de surveillance ne comporte ni membre salarié ni censeur.

Deux membres du conseil de surveillance ont démissionné du conseil de surveillance de la Société au cours de l'année 2006 : Sigefi Ventures Gestion, a présenté sa démission au conseil de surveillance de la Société en date du 3 février 2006, et Capricorn Venture Partners, représenté par Monsieur Claude Stoufs, a présenté sa démission au conseil de surveillance de la Société en date du 25 octobre 2006. Au cours de ce même conseil de surveillance, Monsieur Georges Hibon a été coopté en tant que membre indépendant, en remplacement de Capricorn Venture Partners. Sa nomination sera soumise à la ratification de l'assemblée générale des actionnaires du 24 avril 2007.

Conformément aux statuts, chaque membre du conseil de surveillance doit détenir trente actions de BioAlliance Pharma au minimum.

Les membres du conseil de surveillance de la Société sont, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercées dans toute société
Jean-Claude Deschamps 71 ans	1 ^{ère} nomination : 18 novembre 2003 Echéance du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre indépendant du conseil de surveillance et Président	Jean-Claude Deschamps est également administrateur des sociétés : Esko-Graphics A/S (Danemark), Esko-Graphics Ltd (Japon), Merit Capital Group n.v (Belgique), Bricnet Inc (Etats-Unis), C-Code SA (France) et représentant permanent de cette société au conseil d'administration de : Finocas N.V. (Belgique) et Finindus N.V. (Belgique).
François Sarkozy 47 ans	1 ^{ère} nomination : 7 novembre 2005 Echéance du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre indépendant du conseil de surveillance et Vice-Président	François Sarkozy est également membre du conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne), membre du comité de direction de la SAS AEC Partners (France) et gérant de la société FSNB Conseil (France).
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras 63 ans	1 ^{ère} nomination : 14 avril 2003 Echéance du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Bernard Daugeras est également président du directoire de la société Auriga Partners depuis juin 1978. Il représente la société Auriga Partners au conseil de surveillance des sociétés Faust Pharmaceuticals (depuis février 2002) et Supersonic Imagine (depuis août 2005) et au conseil d'administration des sociétés Bioartificial Gel (Canada) et Median Technologies (depuis octobre 2004). Il a démissionné de son poste d'administrateur de la société Applied Spectral Imagine en mars 2006 et de la société Novgali Pharma en juin 2006.
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval 50 ans	1 ^{ère} nomination : 14 avril 2003 Echéance du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés : Environnement SA (France), Numeca SA (Belgique), Roller Grill SA (France) et Surf SA (France). Il est aussi administrateur de la société Sogam SA et son représentant permanent dans les sociétés Bienca SA (Belgique), Marnix invest (France), Oncomethylome SA (Belgique) et Sodir SA (France).
Georges Hibon 69 ans	Co-optation 25 octobre 2006 en remplacement de Capricorn Venture Partners soumise à ratification à l'AGM du 24 avril 2007 Echéance du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre indépendant du conseil de surveillance	Georges Hibon est également administrateur des sociétés Biomérieux depuis 2004 et CEREP depuis 2000 ; administrateur et chairman de la société Shanta Biotechnics depuis 2006 et chairman de la société ABL (Advanced Bioscience Laboratories).

14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale

A la connaissance de la Société, les membres du directoire et du conseil de surveillance ne sont pas en conflit d'intérêts avec la Société.

14.2.1. Conventions réglementées

14.2.1.1. Conventions réglementées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006

Aucune convention réglementée n'a été conclue au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

14.2.1.2. Conventions antérieures

BioAlliance Pharma a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale VIRalliance, à une filiale du groupe Eurofins (U.S.A.) EVI Inc., dont Gilles Avenard est administrateur.

La Société a conclu, le même jour, une convention de prestation de services "Technical Assistance and Research Agreement" avec la société Eurofins-VIRalliance, Inc. (EVI Inc.), par laquelle elle s'engage à fournir un support au transfert de savoir-faire, au titre d'un contrat d'assistance technique et de recherche. EVI Inc. rembourse les coûts réels des prestations effectuées par la Société, pour un montant maximum de 500 000 dollars américain par an.

14.2.1.3. Rapport spécial des commissaires aux comptes

Voir section 20.6.3. (iii) du présent document de référence.

14.2.2. Conventions conclues avec les membres des organes de surveillance et de direction

La Société confirme qu'elle n'a pas conclu de convention réglementée avec les membres des organes de surveillance et de direction hormis :

- les contrats de travail conclus avec Dominique Costantini (Président du directoire) et Gilles Avenard (membre du directoire et Directeur général). Il a été mis fin au contrat de travail de Richard Keatinge (membre du directoire et directeur général) le 16 mai 2006 ;
- les contrats d'assurance chômage souscrits par la Société au bénéfice de Dominique Costantini et Gilles Avenard.

14.2.3. Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes de surveillance et de direction

Néant.

14.2.4. Restrictions de cessions des actions

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires en vigueur.

14.2.4.1. Engagement de conservation souscrit par la Société

La diffusion d'actions nouvelles dans le public au moyen d'une offre à prix ouvert et d'un placement global le 7 décembre 2005 (le "Placement"), avait fait l'objet d'un contrat de garantie signé le 7 décembre 2005 avec un groupe d'établissements financiers composé de Bryan Garnier & Co. Limited ("Bryan Garnier") et ING Securities Bank (France) ("ING"), Chefs de file associés et Teneurs de livre (les "Etablissements Garants"), portant sur l'intégralité des actions offertes dans le cadre du Placement.

Aux termes dudit contrat, la Société s'était engagée, pendant une période de 365 jours à compter de la date de règlement-livraison du Placement, soit jusqu'au 12 décembre 2006, à ne pas procéder ni s'engager à procéder à l'émission, à l'offre ou à la cession directe ou indirecte, au nantissement, au prêt ou au transfert de tout autre manière, d'actions, d'autres titres de capital de la Société ou des instruments financiers donnant directement ou indirectement accès au capital de la Société, sans l'accord préalable et écrit de Bryan Garnier et ING, en leur qualité de Chefs de file associés et Teneurs de livre.

Cet engagement de conservation souscrit par la Société a pris fin sans qu'aucune des opérations mentionnées ci-dessus n'ait eu lieu.

14.2.4.2. Engagement de conservation souscrit par les principaux dirigeants de la Société et actionnaires

Les principaux dirigeants de la Société, certains de ses actionnaires détenant, directement ou indirectement, pour leur propre compte ou pour le compte de fonds d'investissements dont ils assurent la gestion plus de 1 % du capital et des droits de vote de la Société avant le Placement, les titulaires d'ORA 2005 et certains attributaires de BSA et BCE autorisés le 7 novembre 2005 s'étaient engagés envers les Etablissements Garants, pendant une période de 365 jours à compter de la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, soit le 7 décembre 2006, à ne pas, sauf accord préalable et écrit de Bryan Garnier et ING (i) offrir, céder, nantir, ou transférer de quelque manière que ce soit des actions de la Société ou des valeurs mobilières composées donnant droit à des actions de la Société ou (ii) procéder à des opérations sur produits dérivés ou toute autre opération ayant pour objet de transférer, en tout ou en partie, directement ou indirectement, une quotité du capital de la Société.

A cet égard, les Etablissements Garants s'étaient engagés à examiner de bonne foi les demandes de levée conjointe de ces engagements de conservation, émanant des personnes soumises à l'obligation de conservation. Ils se sont prononcés favorablement sur la seule demande qui leur a été présentée, celle de Richard Keatinge, membre du directoire et directeur général démissionnaire, demande de pouvoir exercer les BCE acquis avant son départ et de vendre les actions en résultant, après son départ de l'entreprise.

En outre, les titulaires d'ORA et de BSA et BCE autorisés le 7 novembre 2005 avaient pris un engagement similaire concernant les Actions Résultant des ORA et les actions résultant de ces BSA et BCE vis-à-vis de l'AMF.

En application de cet engagement de conservation souscrit par les principaux dirigeants de la Société et ses actionnaires, aucune cession n'est intervenue en 2006 du fait d'actionnaires détenant, directement ou indirectement, pour leur propre compte ou pour le compte de fonds d'investissements dont ils assurent la gestion, plus de 1 % du capital et des droits de vote de la Société avant le Placement.

A l'expiration de cet engagement, une opération de reclassement concernant certains investisseurs historiques, notamment de fonds de capital-risque ayant accompagné la société tout au long de son développement, a été organisée sous l'égide de l'établissement financier Invest Securities. Le 31 janvier 2007, 970 000 actions représentant 11 % du capital ont été cédées à 12 euros. A l'occasion de cette opération, le flottant a été porté à 42,6 % du capital, ce qui devrait permettre un accroissement significatif de la liquidité.

Chapitre 15

rémunération et avantages

15.1. Rémunération et avantages de toute nature, directs ou indirects attribués aux mandataires sociaux

Le tableau ci-après fait apparaître les rémunérations annuelles versées par la Société aux mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006 :

Rémunérations versées et avantages de toute nature

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations brutes en euros			BSA- BCE et SO attributions	Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
Mme Anne-Marie Dominique Costantini - Versées en N-1 - Versées en N	137 071 178 377		25 000 (IPO) 5 200 primes invention/brevet	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	Assurance chômage 4 781 4 781	166 852 188 358
M. Gilles Avenard - Versées en N-1 - Versées en N	137 280 173 379		25 000 (IPO)	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	Assurance ch. 4 781 4 781	167 061 178 160
M. Richard Keatinge - Versées en N-1 - Versées en N	153 441 120 139		25 000 (IPO)	21 047 BCE	N/A	178 441 120 139
M. Jean-Claude Deschamps ⁽¹⁾ - Versées en N-1 - Versées en N - Restant à verser au titre de N	36 000 50 000	Comités 3 500 7 500 4 500	18 000 (IPO) 24 000 ⁽¹⁾ 6 000	10 000 BSA + 20 000 BSA (25 % acquis déc. 2006)	N/A	57 500 81 500 10 500
M. François Sarkozy - Versées en N au titre de N-1 - Versées en N - Restant à verser au titre de N	3 000 13 500 4 500	Comités - 9 000 3 000	-	5 000 BSA + 20 000 BSA (25 % acquis déc. 2006)	N/A	3 000 22 500 7 500
M. Georges Hibon ⁽²⁾ - Restant à verser au titre de N	1 500		4 000 (observateur)	14 000 BSA (25 % acquis juin 2007)	N/A	5 500
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Capricorn Venture Partners, représentée par C. Stoufs ⁽³⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sigefi Ventures Gestion, représentée par M. Garrigues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(1) Rémunération exceptionnelle décidée par le conseil de surveillance sur proposition du comité des rémunérations, en raison de la constance et de l'importance de l'implication personnelle de Monsieur Deschamps.

(2) Cooptation de Georges Hibon le 25 octobre 2006, rémunération à partir de décembre 2006 plus une allocation forfaitaire de 4 000 euros pour la période commençant fin juillet 2006, au cours de laquelle il a rejoint le conseil de surveillance à titre d'observateur.

(3) Capricorn Venture Partners et Sigefi Ventures Gestion ont tous deux démissionné du conseil de surveillance en 2006, respectivement les 25 octobre et 3 février.

Les rémunérations mentionnées correspondent aux montants effectivement versés, en cela ils peuvent différer de montants indiqués dans le document de référence 2005 qui avait pris en compte les sommes allouées en équivalent année pleine.

La Société a mis en place un comité des rémunérations composé de trois membres, auquel il revient d'émettre toute recommandation au conseil de surveillance en ce qui concerne la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du directoire, la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du conseil de surveillance, du président et du vice-président, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites (voir section 16.3.2. du présent document de référence).

Le comité des rémunérations s'est réuni quatre fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, et a émis des recommandations au conseil de surveillance et au directoire concernant les rémunérations des cadres dirigeants et des membres indépendants du conseil de surveillance. Les attributions de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions lui ont également été soumises.

Les engagements de toutes natures pris par la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006 en faveur de ses dirigeants et mandataires sociaux sont les suivants : assurance chômage des dirigeants, au profit de Madame Costantini et de Monsieur Avenard. Le montant annuel de souscription de cette assurance s'élève à 4 781 euros.

15.2. Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions

15.2.1. Plans de BSA/BCE

La Société a émis des BSA et BCE au profit de ses dirigeants, mandataires sociaux, consultants scientifiques et salariés au cours de ses assemblées générales des 14 avril 2003, 17 mars 2004, 19 juillet 2004 et 7 novembre 2005.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, la Société a procédé à l'attribution des BCE et BSA autorisés par l'assemblée générale du 7 novembre 2005, dans les conditions décrites à la section 21.2.6.2. du document de référence 2005. Sur les 161 000 bons autorisés, 66 047 ont été attribués aux dirigeants et mandataires sociaux, 55 447 ont été attribués aux salariés et 39 506 ont été annulés (voir le détail à la section 21.2.6.2. du document de référence 2005).

L'assemblée générale du 16 mai 2006, a autorisé l'émission de 90 000 actions BSA au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires comprenant les membres indépendants du conseil de surveillance et les membres du comité scientifique qui sont en fonction à ce jour ou qui pourraient être ultérieurement désignés. Ces BSA sont attribués gratuitement et confèrent à leurs titulaires le droit de souscrire à une action nouvelle par bon présenté, à un prix de souscription déterminé par le directoire au moment de l'émission des BSA, prix égal à la moyenne des cours de clôture des 20 séances de cotation précédant le jour où les bons seront émis.

Les 9 juin et 13 décembre 2006, la Société a procédé à l'attribution de 60 000 des 90 000 BSA dont l'émission a été autorisée par l'assemblée générale du 16 mai 2006 : 20 000 ont été attribués à Monsieur J.-C. Deschamps (Président du conseil de surveillance), 20 000 à Monsieur Sarkozy (Vice-Président du conseil de surveillance), 6 000 à Monsieur Jolivet (expert indépendant, président du comité des rémunérations) et 14 000 à Monsieur Hibon (membre indépendant du conseil de surveillance). L'acquisition définitive des BSA est conditionnée par le maintien de leur bénéficiaire dans le mandat ou les fonctions ayant justifié leur attribution, selon les règles suivantes : 25 % des bons sont définitivement acquis 6 mois après la date de leur attribution, et le reste par tranche de 25 % 18, 30 et 42 mois après leur date d'attribution, toujours sous la même condition de maintien de leur bénéficiaire dans le mandat ou les fonctions ayant justifié leur attribution.

Le tableau ci-dessous récapitule les différents plans d'émission de BCE et BSA, en précisant pour chacun ses attributaires et le nombre d'actions pouvant potentiellement être exercé au 31 janvier 2007. Il est à lire en relation avec le tableau complet figurant à la section 21.2.6.1. du présent document de référence, qui décrit toutes les caractéristiques de chaque plan.

Type	Date d'émission	BSA ou BSCPE attribués	Actions pouvant être souscrites au 31/01/07 ⁽¹⁾
BSA - A	14 avril 2003 Résolution #48 Expiration 13/04/2008	6 600 aux membres du conseil scientifique 7 attributaires	21 800
BSA - B	17 mars 2004 Résolution #3 Expiration 16/03/2009	15 000 aux membres du CS 2 attributaires	44 400
BCE - C	14 avril 2003 Résolution #49 Expiration 13/04/2008	38 400 dont 27 000 aux 2 fondateurs 16 attributaires	16 200
BCE - D	14 avril 2003 Résolution #50 Expiration 13/04/2008	75 360 aux 2 fondateurs	301 440
BCE - E	14 avril 2003 Résolution #51 Expiration 13/04/2008	30 144 aux 2 fondateurs + 3 ^e membre du directoire 3 attributaires	80 384
BCE BSA H	14 avril 2003 Résolution #52 Expiration 13/04/2008	73 859 ⁽²⁾ BCE et BSA aux salariés 53 attributaires	62 556
BCE - F	19 juillet 2004 Résolution #5 Expiration 18/07/2009	5 420 aux 2 fondateurs	21 680
BCE - G	19 juillet 2004 Résolution #7 Expiration 18/07/2009	114 157 dont 69 188 aux 2 fondateurs 7 attributaires	276 752
BCE BSA J	7 novembre 2005 Résolution #10 Expiration 07/11/2010	137 394 ⁽³⁾ dont 55 000 au directoire + membres CS 13 attributaires	411 188
BSA - K	16 mai 2006 Résolution #10 Expiration 5 ans après la date d'attribution	60 000 dont 54 000 à trois membres du CS 4 attributaires	60 000
Total actions			1 296 400

(1) Actions pouvant être souscrites compte tenu des exercices et des annulations.

(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(3) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le directoire du 24 mars 2006.

15.2.2. Options de souscription d'actions

L'assemblée annuelle du 16 mai 2006 a autorisé le directoire à mettre en place un plan d'options de souscription d'actions nouvelles portant sur un nombre maximum de 630 000 options, représentant un montant maximum nominal de 157 500 euros. Ces options sont attribuées gratuitement et confèrent à leurs titulaires le droit de souscrire à une action nouvelle, à un prix de souscription déterminé par le directoire au moment de l'attribution des options, prix égal à la moyenne des cours de clôture des 20 séances de cotation précédant le jour où les bons seront émis.

Les actions nouvelles émises par l'exercice de ces options de souscription d'actions ainsi que les actions nouvelles émises au titre du nouveau plan de BSA (voir section 15.2.1. du présent document de référence) ne pourront excéder 6,6 % du capital de la Société, calculé après exercice de l'ensemble des BSA et BCE en circulation à la date de soumission à l'assemblée générale du 16 mai 2006 (soit sur une base totale de 10 112 915 actions).

L'assemblée générale des actionnaires a délégué au directoire la faculté d'arrêter le règlement du plan d'options de souscription d'actions et de le mettre en œuvre. Faisant usage de cette délégation, le directoire a arrêté le règlement de ce plan le 23 octobre 2006 et attribué 352 000 options aux dirigeants et salariés de BioAlliance, le 30 octobre 2006, sur les

630 000 autorisées. Ces options ont été attribuées accompagnées de règles d'acquisition définitives étalées sur quatre ans (vesting), en vertu desquelles les options ne seront définitivement acquises que si leur attributaire remplit les conditions définies dans le Plan, soit son maintien dans sa fonction de salarié ou de dirigeant. De ce fait, une première tranche de 25 % des options sera acquise un an après leur attribution, soit le 30 octobre 2007, sous réserve du maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions, et le reste par tranche de 25 % aux dates anniversaires de la date d'attribution, sous la même condition.

Le tableau ci-dessous précise les attributaires des options de souscription d'actions. Du fait des règles d'acquisition définitives décrites ci-dessus, aucun exercice n'est intervenu en 2006.

Etat des options de souscription d'actions attribuées aux salariés et mandataires sociaux de BioAlliance Pharma au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006 :

Désignation du plan	Date de l'autorisation de l'assemblée	Date d'attribution	Nature de l'option (S ou A)	Nombre d'options attribuées	Date d'échéance	Prix d'exercice euro	Nombre d'options exercées en 2006	Options non exercées au 31 janvier 2006
Total plan 2006-2007	16 mai 2006	30 octobre 2006	S	352 000	30 octobre 2011	12,74	0	352 000
Dont attribution aux mandataires sociaux				- G. Avenard 60 000 -D. Costantini 60 000				
Dont attribution aux 10 salariés les plus dotés				175 000				

15.2.3. Capital pleinement dilué

Le capital pleinement dilué au 31 janvier 2007 intègre le capital au 31 décembre 2006 (8 676 343 actions), plus les actions créées du fait de l'exercice de bons entre le 31 décembre 2006 et le 31 janvier 2007 (136 572), plus les actions susceptibles d'être souscrites du fait de l'exercice des bons et options de souscription d'actions. Ces dernières peuvent être comptabilisées selon trois modalités :

- 1 061 548 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons attribués et susceptibles d'être exercés au 31 janvier 2007 compte tenu des règles de vesting, soit un capital dilué de 9 874 463 actions ;
- 1 648 400 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons et options attribués au 31 janvier 2007, avec l'hypothèse d'un vesting total, soit un capital dilué de 10 461 315 actions ;
- 1 956 400 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte le maximum des bons et options dont l'émission est autorisée au 31 janvier 2007, soit un capital pleinement dilué de 10 769 315 actions.

Au 31 janvier 2007, le capital pleinement dilué de la Société, calculé conformément à l'IAS 33, est donc de 10 461 315 actions.

15.3. Montant des sommes provisionnées aux fins du versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages

L'engagement de retraite de BioAlliance Pharma au 31 décembre 2006 s'élève à 76 931 euros (comptes consolidés IFRS).

15.4. Jetons de présence

Jusqu'au 31 décembre 2006, la Société n'avait pas mis en place de jetons de présence au profit des membres du conseil de surveillance. Le directoire va soumettre à l'approbation de l'assemblée générale du 24 avril 2007 une résolution autorisant le versement de jetons de présence aux membres du conseil de surveillance et fixant le montant global à verser (au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007) à 140 000 euros.

Chapitre 16

fonctionnement des organes de surveillance et de direction

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français, à directoire et conseil de surveillance. La société se conforme aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur.

16.1. Fonctionnement du directoire

16.1.1. Pouvoirs du directoire

Le directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société ; il les exerce dans la limite des statuts, du règlement intérieur, de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires. Sa composition et les mandats de ses membres sont précisés à la section 14.1.1.

16.1.2. Réunions du directoire

Les membres du directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, au lieu indiqué par le Président. Ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

16.2. Fonctionnement du conseil de surveillance

16.2.1. Pouvoirs du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion du directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre au moins, il entend un rapport du directoire sur la gestion de la Société.

16.2.2. Réunions du conseil de surveillance

Les membres du conseil de surveillance sont convoqués aux séances du conseil par tous moyens, même verbalement.

Afin de se tenir valablement, la moitié au moins des membres du conseil de surveillance doivent être présents à ses réunions.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, le conseil de surveillance s'est réuni dix fois. Lors de ces différentes réunions, le taux de présence de ses membres a été de 96 % (2 absences d'un administrateur sur l'ensemble des réunions). Le nombre de mandats de représentation ayant été donné par les membres du conseil de surveillance à d'autres membres du conseil de surveillance au cours de l'exercice écoulé a été de deux.

Les membres du conseil de surveillance, sur un calendrier préétabli, ont été convoqués par le Président du conseil par courrier électronique au moins trois jours avant la date de la réunion.

Préalablement à la tenue des réunions du conseil, les membres du conseil de surveillance se sont vus remettre tout document utile à leur information. Cette information est à la charge du Président du conseil de surveillance et du Président du directoire.

Les commissaires aux comptes, Grant Thornton et Ernst & Young Audit, ont été convoqués aux réunions du conseil de surveillance durant lesquelles ont été examinés ou arrêtés les comptes annuels et intermédiaires. Leur taux de présence à ces réunions a été de 100 %.

Au cours de l'exercice écoulé, le Président du conseil de surveillance a présidé la totalité des réunions du conseil de surveillance.

Le registre de présence a été, pour chaque réunion, signé par tous les membres du conseil présents. Le procès-verbal de chacune des réunions a été préparé par le secrétaire et a été signé par le Président et un autre membre du conseil ayant participé à la réunion.

16.2.3. Règlement intérieur du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance a adopté le 21 octobre 2005 son règlement intérieur, en application des recommandations figurant dans le rapport publié, en octobre 2003, par l'AFEP et le MEDEF intitulé "*le gouvernement d'entreprises des sociétés cotées*" (le "rapport Afep-Medef"). Le règlement intérieur est entré en vigueur le jour de son adoption et ses dispositions qui requièrent la formation de comités sont mises en œuvre progressivement.

Le règlement intérieur décrit l'organisation et le mode de fonctionnement du conseil de surveillance et de ses comités, et fixe les modalités et les procédures d'évaluation du fonctionnement du conseil de surveillance et de ses comités.

Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de tenir des réunions du conseil de surveillance par visioconférence ou autres moyens de télécommunication dans les conditions fixées par décret, sauf en ce qui concerne les décisions relatives à l'approbation des comptes de la Société.

Enfin, le règlement intérieur fixe les règles déontologiques (notamment en matière boursière) applicables aux membres du conseil, le cas échéant, à leur représentant permanent, et aux membres des comités.

16.2.4. Evaluation du conseil de surveillance

Le règlement intérieur fixe les modalités selon lesquelles le conseil de surveillance procèdera à l'évaluation de son propre fonctionnement. Le conseil de surveillance consacrerá, une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement, notamment lors de l'établissement du rapport sur le contrôle interne.

Une évaluation formalisée du fonctionnement du conseil sera réalisée tous les trois ans, avec l'assistance, le cas échéant, de tiers professionnels ou de membres indépendants.

16.2.5. Indépendance des membres du conseil de surveillance

Le conseil de surveillance comprend trois membres indépendants, Jean-Claude Deschamps, son Président, François Sarkozy, son Vice-Président, et Georges Hibon.

Ces membres sont considérés comme indépendants en ligne avec les préconisations relatives au gouvernement d'entreprise du rapport Afep-Medef, dans la mesure où ils satisfont notamment les conditions suivantes :

- ne pas être salarié ou membre du directoire de la Société et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédant leur nomination au sein de la Société ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être administrateur ou membre du conseil de surveillance de la Société depuis plus de douze ans ; et
- ne pas détenir directement ou indirectement, plus de 1 % du capital de la Société sur une base totalement diluée ou non.

16.3. Comités

Le conseil de surveillance est assisté dans ses travaux d'un comité d'audit, d'un comité des rémunérations et de différents comités opérationnels.

La composition, les missions et les modalités de fonctionnement de ces comités sont définies par le règlement intérieur du conseil de surveillance.

16.3.1. Comité d'audit

Le comité d'audit a été mis en place en janvier 2006. Il comprend trois membres du conseil de surveillance, le Président Jean-Claude Deschamps, le Vice-Président François Sarkozy et le représentant de la société Capricorn Ventures Partner, Claude Stoufs, qui a présidé le comité jusqu'à sa démission du conseil. Il a été remplacé par le représentant au conseil de la société ING, Denis Biju Duval, qui a été nommé président du comité par le conseil, le 13 décembre 2006.

Le comité d'audit est chargé :

- de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et consolidés de la Société ;
- de vérifier la mise en place et de contrôler les procédures de contrôle interne sur les données comptables, financières et juridiques de la Société ;
- de vérifier les procédures internes de collecte et de contrôle des informations et de veiller à la qualité de l'information délivrée aux actionnaires.

Il doit notamment procéder aux missions suivantes :

- examen des documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels et trimestriels ainsi que les documents de gestion prévisionnelle ;
- intervenir dans le contrôle interne et externe de la Société ;
- formuler toute recommandation sur la nature, l'étendue et les résultats de la vérification des comptes par les commissaires aux comptes ;
- donner un avis sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentées à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

Le comité d'audit peut étudier toute question portée à sa connaissance et dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel des commissaires aux comptes, des dirigeants et du personnel de la Société ainsi que de l'ensemble des documents de gestion, des livres et registres de la Société. Le comité d'audit peut, après en avoir informé le directoire et avoir consulté le président du conseil de surveillance, faire procéder à toute analyse, et ce par des experts externes, aux frais de la Société.

Le comité d'audit se réunit, au moins un fois par an, avec les commissaires aux comptes afin d'examiner avec eux, dans le cadre des missions du comité, toutes les questions soulevées par ses membres. En outre, le comité se réunit préalablement à la présentation des comptes annuels par le directoire au conseil de surveillance, pour examiner ceux-ci.

Ce comité s'est réuni formellement cinq fois au siège de la Société au cours de l'année 2006⁽¹⁷⁾ ; à chaque réunion l'ensemble des membres étaient présents ainsi que les commissaires aux comptes, le directeur financier et un membre du directoire. Le comité a systématiquement rapporté ses conclusions au conseil et a eu l'opportunité de se réunir avec les commissaires aux comptes en l'absence des représentants de la Société.

16.3.2. Comité des rémunérations

Le comité des rémunérations, établi le 17 septembre 2003 et modifié en mars 2006, est composé, à la date d'enregistrement du présent document de référence, de trois membres : le Président, le Vice-Président, tous deux membres indépendants du conseil et un troisième membre expert, Dominique Jolivet spécialisé en ressources humaines, qui préside le conseil.

Le comité des rémunérations émet toute recommandation au conseil de surveillance dans les domaines suivants :

- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du directoire (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- la répartition des jetons de présence, le cas échéant, à allouer aux membres du conseil de surveillance en fonction de critères préétablis ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;

(17) 25 janvier, 16 mars, 5 et 6 septembre, 13 décembre.

- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération du Président et du Vice-Président du conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- toutes rémunérations exceptionnelles des membres du conseil de surveillance pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Hors situation exceptionnelle, le comité des rémunérations est également consulté une fois par an après que le budget a été approuvé par le conseil de surveillance, sur les augmentations de salaire et les éventuelles primes accordées aux salariés de la Société.

Au cours de l'année 2006⁽¹⁸⁾, ce comité s'est réuni formellement quatre fois au siège de la Société. Il a remis des recommandations au conseil concernant les rémunérations des membres indépendants du conseil et les membres du directoire le 9 juin, le 25 octobre et le 13 décembre. Ces recommandations ont été approuvées.

De plus, le comité des rémunérations a revu en juin la politique générale des salaires et des augmentations pour la période 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2007 et en octobre les modalités et le calendrier d'attribution des stock-options pour les années 2006 et 2007. Ces points ont été présentés au conseil de surveillance pour information.

16.3.3. Comité scientifique

Le comité scientifique est composé du Président du directoire et du Directeur général opérationnel de BioAlliance Pharma ainsi que de quatre membres universitaires, hospitaliers ou scientifiques renommés provenant d'Universités et d'Instituts français reconnus.

Le comité scientifique est consulté en fonction des besoins stratégiques de la Société et les membres sont consultés lors de réunions projets, chacun séparément par unité opérationnelle. Il est chargé de guider et d'évaluer les progrès de certains projets ainsi que la pertinence scientifique des nouveaux projets de la Société. Il se réunit en moyenne tous les deux mois pour chacun des projets suivis.

Outre Dominique Costantini et Gilles Avenard, dirigeants de la Société, les membres du comité scientifique sont :

- François Clavel, docteur en médecine et directeur de l'INSERM Unité 552 dédiée à la recherche antivirale au sein de l'hôpital Bichat, Paris. Dr Clavel a participé à la découverte du virus HIV2 à l'Institut Pasteur ;
- Jean-Marc Aiache, Docteur ès sciences et directeur du laboratoire de biopharmacie de l'Université de Clermont-Ferrand. Dr Aiache est un expert reconnu au niveau international dans le domaine de la technologie des adhésifs et inventeur de la technologie des adhésifs Lauriad® ;
- Patrick Couvreur, Docteur ès sciences et Professeur à l'École de Pharmacie de Paris et directeur du CNRS Unité UMR 8612, à Châtenay-Malabry. Le Professeur Couvreur est l'inventeur de la technologie des nanoparticules Transdrug® ;
- Christian Auclair, Docteur en Pharmacie, Docteur ès sciences, directeur du laboratoire de biotechnologie et de pharmacologie génétique appliquée de l'École Normale Supérieure de Cachan. Le Professeur Auclair travaille avec BioAlliance Pharma sur le programme des NCE.

16.3.4. Comités opérationnels

Comité de direction

Au-delà des réunions du conseil de surveillance et du directoire, la Société est organisée avec un comité de direction qui se réunit toutes les semaines. Ce comité a été élargi à la suite des ré-organisations internes qui ont suivi l'introduction en bourse et les évolutions de la Société, en particulier la création de Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S. Participent à ces réunions, outre les membres du directoire, le directeur financier, le secrétaire général en charges des aspects juridiques et de relations humaines ainsi que l'assistant juridique qui assure le secrétariat du comité, le directeur marketing-ventes, également Directeur général des Laboratoires BioAlliance Pharma, les directeurs recherche et développement pharmaco-toxicologie et chimie-pharmacie, le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma et les responsables opérationnels de Lauriad® et Transdrug®, le directeur des affaires réglementaire et le directeur qualité.

(18) 16 mars, 5 avril, 2 juin et 11 octobre.

Ces réunions représentent l'organe opérationnel de direction de la Société. Le comité de direction examine les questions opérationnelles et organisationnelles, les aspects administratifs et financiers ainsi que l'avancée des projets inclus dans les unités opérationnelles. A cette occasion, le comité de direction revoit l'adéquation des dépenses et des revenus par rapport au budget.

Comité hygiène et sécurité

Le comité hygiène et sécurité est composé du responsable hygiène et sécurité, du directeur général opérationnel, du directeur qualité et du médecin du travail (externe). Ce comité valide le document d'évaluation des risques professionnels, assure le suivi de la réglementation, élabore les recommandations nécessaires et les procédures correspondantes, réalise les audits et les visites de site.

16.4. Contrôle interne

Conformément à l'article L. 225-68 alinéa 7 du Code de commerce, le Président du conseil de surveillance de BioAlliance Pharma a établi, à l'occasion de la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2006, un rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place par la Société, dont il ressort les éléments suivants.

16.4.1. Rapport du Président du conseil de surveillance sur les conditions d'organisation et de préparation des travaux du conseil de surveillance et sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société

Mesdames et Messieurs,

En ma qualité de Président du conseil de surveillance je vais vous décrire le système mis en place par le directoire en matière d'assurance de qualité et de contrôle interne, après vous avoir fait part de mon rapport sur les travaux du conseil et l'organisation de la Société :

I. Travaux du conseil de surveillance et organisation de la Société

Au cours de l'exercice écoulé du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006, ont été membres du conseil de surveillance :

- Monsieur Jean-Claude Deschamps, membre indépendant, lequel a en outre assuré la présidence du conseil durant tout l'exercice ;
- Monsieur François Sarkozy, Vice-Président, membre indépendant ;
- Monsieur Denis Biju Duval, représentant permanent de la société ING ;
- Monsieur Bernard Daugeras, représentant permanent de la société Auriga Partners ;
- Madame Marie-Laure Garrigues, représentant permanent de Sigefi Ventures gestion (groupe Siparex), qui a remis la démission de Sigefi au conseil de surveillance lors de sa séance du 3 février 2006 ;
- Monsieur Claude Stoufs, représentant permanent de la société Capricorn Venture Partners, qui a remis la démission de Capricorn au conseil lors de sa séance du 25 octobre 2006 ;
- Monsieur Georges Hibon, membre indépendant choisi pour son expérience et ses compétences dans le domaine pharmaceutique, qui a été coopté en remplacement de Monsieur Claude Stoufs lors de la séance du conseil de surveillance du 25 octobre 2006. Monsieur Georges Hibon était invité au conseil en qualité d'observateur depuis juillet 2006.

I.1. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance

Les règles relatives au fonctionnement du conseil de surveillance sont fixées par la loi, le règlement intérieur adopté le 21 octobre 2005 traduit dans la Procédure de contrôle interne du conseil de surveillance du 22 décembre 2005 et les statuts qui ont été adoptés le 7 novembre 2005 par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires et mis à jour le 2 janvier 2007. Le règlement intérieur applique les recommandations figurant dans le rapport publié en 2003 par l'AFEP et le MEDEF intitulé "le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées".

Ce règlement fixe les relations entre le directoire et le conseil de surveillance, le fonctionnement et les pouvoirs du conseil, en particulier les conditions dans lesquelles les membres du conseil de surveillance peuvent assister aux

réunions du conseil par visioconférence (à ce jour, les membres du conseil de surveillance n'ont pas usé de cette faculté), les pouvoirs des comités et les règles de déontologie s'appliquant aux membres du conseil. Ce règlement est disponible sur le site de la Société (www.bioalliancepharma.com).

Au cours de l'exercice, le conseil de surveillance s'est réuni dix fois. Lors de ces différentes réunions, le taux moyen de présence de ses membres a été de 90 % (2 absences d'un administrateur sur l'ensemble des réunions). Le nombre de mandats de représentation ayant été donné par les membres du conseil de surveillance à d'autres membres au cours de l'exercice écoulé a été de deux.

Les membres du conseil de surveillance ont été convoqués, selon un calendrier préétabli, par le Président du conseil par courrier électronique au moins trois jours avant la date de la réunion.

Préalablement à la tenue des réunions du conseil, les membres du conseil se sont vu remettre tout document utile à leur information. Cette information est à la charge du Président du conseil et du Président du directoire. En dehors de toute réunion, les membres du conseil de surveillance peuvent, à leur demande, obtenir toute information qu'ils jugent utile auprès des mêmes personnes. Cette information leur est communiquée dans les plus brefs délais.

Les commissaires aux comptes (Thierry Dartus, société Grant Thornton et Franck Sebag, Ernst & Young) ont été convoqués aux réunions du conseil de surveillance durant lesquelles ont été examinés ou arrêtés les comptes annuels et intermédiaires. Le taux de présence moyen des commissaires aux comptes à ces réunions a été de 100 %. Les commissaires aux comptes ont été convoqués par lettres recommandées avec demande d'avis de réception, lesquelles leur ont été adressées en même temps que la convocation des membres du conseil.

Au cours de l'exercice écoulé, le Président du conseil de surveillance a présidé la totalité des réunions du conseil de surveillance.

Le registre de présence a été, pour chaque réunion, signé par tous les membres du conseil présents. Le procès-verbal de chacune des réunions a été préparé par le secrétaire en français et a été signé par le Président et un autre membre du conseil ayant participé à la réunion. Le directoire a systématiquement été présent à chaque réunion du conseil de surveillance.

I.2. Comités constitués par le conseil de surveillance

Le conseil de surveillance a constitué en son sein deux comités permanents et indépendants : le comité des rémunérations et le comité d'audit.

Le comité des rémunérations comprend deux membres indépendants du conseil de surveillance, le Président Jean-Claude Deschamps et le Vice-Président François Sarkozy, ainsi qu'un troisième membre expert Dominique Jolivet qui préside le comité. Il s'est réuni formellement quatre fois au siège de la Société au cours de l'année 2006⁽¹⁹⁾.

Ce comité a remis des recommandations au conseil concernant les rémunérations des membres indépendants du conseil et les membres du directoire le 9 juin, le 25 octobre et le 13 décembre. Ces recommandations ont été approuvées.

De plus, le comité des rémunérations a revu en juin la politique générale des salaires et des augmentations pour la période 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2007 et en octobre les modalités et le calendrier d'attribution des stock-options pour les années 2006 et 2007. Ces points ont été présentés au conseil de surveillance pour information.

Le comité d'audit comprend trois membres du conseil de surveillance, le Président Jean-Claude Deschamps, le Vice-Président François Sarkozy et le représentant de la société Capricorn Ventures Partner, Claude Stoufs, qui a présidé le comité jusqu'à sa démission du conseil. Il a été remplacé par le représentant au conseil de la société ING, Denis Biju Duval, qui a été nommé président du comité par le conseil, le 13 décembre 2006.

Ce comité s'est réuni formellement cinq fois au siège de la Société au cours de l'année 2006⁽²⁰⁾ ; à chaque réunion l'ensemble des membres était présent ainsi que les commissaires aux comptes, le directeur financier et un membre du directoire. Le comité a systématiquement rapporté ses conclusions au conseil et a eu l'opportunité de se réunir avec les commissaires aux comptes en l'absence des représentants de la Société.

(19) 16 mars, 5 avril, 2 juin et 11 octobre.

(20) 25 janvier, 16 mars, 5 et 6 septembre, 13 décembre.

I.3. Fonctionnement du directoire et limitations à ses pouvoirs apportées par le conseil de surveillance

Au cours de l'exercice écoulé, ont été membres du directoire :

- Madame Dominique Costantini, Président ;
- Monsieur Gilles Avenard, Directeur général ;
- Monsieur Richard Keatinge, Directeur général, jusqu'à sa démission le 16 mai 2006 de son mandat de membre du directoire et de son contrat de travail.

Le directoire s'est réuni formellement au siège de la Société quatorze fois au cours de l'exercice écoulé. Le Président du directoire a présidé la totalité des réunions.

Le procès-verbal de chacune des réunions a été préparé par le secrétaire en français et a été signé par le Président et un autre membre du directoire ayant participé à la réunion. Les procès-verbaux sont communiqués pour information au conseil de surveillance.

Le Président et le Directeur général sont chacun investis des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Ils exercent ces pouvoirs dans la limite de l'objet social, des statuts et du règlement intérieur, et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

Limitations décidées par le conseil de surveillance

Le règlement intérieur du conseil de surveillance régit notamment les relations entre les membres du conseil de surveillance et les membres du directoire. Il apporte des limitations aux pouvoirs de ce dernier, aux termes desquelles le directoire devra requérir l'autorisation préalable du conseil de surveillance pour les décisions suivantes :

- décision d'acquisition ou de disposition d'actifs ou d'une participation dans une société, par quelque moyen que ce soit, ou tout investissement, pour un montant supérieur à 200 000 euros par an, autres que ceux visés dans le budget annuel de la Société ;
- décision de disposition ou concession d'un droit de propriété intellectuelle ou industrielle significatif appartenant à la Société qui est susceptible d'être utilisé par un produit en développement.

I.4. Comités constitués par le directoire

I.4.1. Comité de direction

Au-delà des réunions du conseil de surveillance et du directoire, la Société est organisée avec un comité de direction qui se réunit toutes les semaines pour examiner l'avancée des projets, les aspects budgétaires et les aspects sociaux des deux sociétés. Ce comité a été élargi suite aux réorganisations internes qui ont suivi l'introduction en bourse et les évolutions de la Société, en particulier la création de Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S. Participent à ces réunions, outre les membres du directoire :

- Le directeur financier ;
- Le secrétaire général en charges des aspects juridiques et des relations humaines ainsi que l'assistant juridique qui assure le secrétariat du comité ;
- Le directeur marketing-ventes, Directeur général des Laboratoires BioAlliance Pharma ;
- Les directeurs recherche et développement pharmaco-toxicologie et chimie-pharmacie ; et
- Le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma et les responsables opérationnels de Lauriad® et Transdrug® ;
- Le directeur des affaires réglementaires ;
- Le directeur qualité.

Ces réunions représentent l'organe opérationnel de direction de la Société.

I.4.2. Comité scientifique

Le comité scientifique de BioAlliance Pharma est composé de quatre membres extérieurs universitaires. Il se réunit en fonction des besoins stratégiques de la Société et les membres sont vus, en fonction des besoins, lors de réunions projets chacun séparément :

- Professeur Christian Auclair - Ecole Normale Supérieure (Cachan) ;
- Professeur François Clavel - INSERM - Bichat (Paris) ;
- Professeur Patrick Couvreur - CNRS - Faculté de Pharmacie (Châtenay-Malabry) ;
- Professeur Jean-Marc Aiache - (Clermont-Ferrand).

II. Système d'assurance de qualité et de contrôle interne mis en place par la Société

II.1. Présentation générale des procédures

BioAlliance Pharma est dotée d'un système d'assurance de qualité unique pour les deux Sociétés, BioAlliance Pharma S.A. et sa filiale, Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S., reposant sur un système de procédures opératoires standard (POS) couvrant l'ensemble des domaines d'activité du groupe. Ces procédures sont des documents écrits qui décrivent le déroulement des activités et définissent les moyens et les responsabilités des intervenants.

Cette organisation comporte :

1. des procédures relatives à des aspects de l'organisation et de la planification propres à la Société. Elles décrivent le déroulement des activités et définissent les moyens et les responsabilités des intervenants ;
2. des modes opératoires, textes décrivant le savoir-faire de la Société et donnant des instructions précises pour effectuer une opération donnée ;
3. des notices qui décrivent des instructions qui sont directement rédigées par les utilisateurs et qui sont transmises à l'assurance qualité ; et
4. des formulaires qui doivent être complétés comme, par exemple, une feuille de rendu des résultats, de demandes ou des modèles. Les formulaires constituent des enregistrements.

Toute la documentation relative au système qualité est enregistrée sur le serveur informatique situé au siège social de la Société.

Le système d'assurance et qualité, mis en place en 1999 puis révisé entre 2000 et 2001, est en cours de refonte à fin 2006 et donnera lieu à un chantier courant 2007, visant à intégrer les obligations pharmaceutiques de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S. ainsi que l'internationalisation des essais cliniques et des futures opérations.

Le département assurance de qualité de la Société tient à jour deux listes :

1. une liste relative à la gestion documentaire historique reprenant l'ensemble des documents relatifs à la qualité, les différentes versions du document et éventuellement la suppression du document ; et
2. une liste des documents en vigueur qui contient l'ensemble des documents utilisables, avec la version en cours. Ce tableau est accessible à l'ensemble du personnel.

Grâce à ce suivi, le département d'assurance de qualité est garant de la numérotation et de l'homogénéité de l'ensemble des documents qualité.

L'ensemble des documents d'assurance de qualité représentent plus de 150 procédures et modes opératoires. Les documents sont disponibles pour l'ensemble du personnel. L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

II.2. Mise en œuvre des procédures

II.2.1. Domaines concernés

Les domaines concernés sont :

- la production ;
- la recherche et développement, y compris la recherche clinique ;
- l'assurance de qualité, la pharmacovigilance, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques et le contrôle interne ;
- les activités de sous-traitance, en particulier pour Eurofins-VIRAlliance ;
- l'exploitation pharmaceutique et l'activité marketing-ventes en France et à l'international ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris la communication et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext.

BioAlliance Pharma a également adopté une charte informatique qui vient s'ajouter au règlement intérieur prévu par le Code du travail.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma dispose depuis juin 2002 d'un comité d'éthique en expérimentation animale composé de sept membres, dont les objectifs sont la validation de l'ensemble des protocoles expérimentaux, du point de vue de l'éthique animale et du suivi du respect de la réglementation et de la formation.

La veille réglementaire est assurée conjointement par l'assurance de qualité et le département des affaires réglementaires, incluant le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S.

II.2.2. Identification des acteurs

Les intervenants sont les suivants : le conseil de surveillance, le directoire, le conseil scientifique de BioAlliance Pharma, le comité de direction et le responsable qualité.

Le conseil de surveillance entérine la stratégie de la Société, il se réunit six à dix fois par an.

Afin de diriger la Société, BioAlliance Pharma s'est dotée de comités dont les missions s'étendent à la filiale, Laboratoires BioAlliance Pharma : un comité de direction et un comité scientifique, ayant une réflexion d'orientation stratégique de la Société.

La composition de ces comités et leurs missions sont détaillées au point I.4 de ce rapport.

II.2.3. Utilisation de référentiels

Dans le cadre de ses opérations et du contrôle interne, la Société applique pour ses opérations des référentiels :

Références internes : manuel des procédures, règlement intérieur, charte informatique.

Références externes : textes réglementaires s'appliquant à l'activité des deux Sociétés. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), textes réglementaires français et européens s'appliquant au développement et à l'exploitation des médicaments, textes réglementaires sur les OGM, l'élimination des déchets, le transport des produits dangereux, la manipulation des micro-organismes, l'hygiène et la sécurité, textes réglementaires de l'AMF.

II.2.4. Réalisation et suivi des missions de contrôle

Un planning des audits opérationnels internes et externes est établi par le responsable de l'assurance de qualité, en relation avec la direction et les auditeurs. Ce planning peut être revu en cours d'année selon l'état d'avancement.

A l'issue de l'audit, le responsable de l'audit rédige un rapport qui est transmis à l'audité et au responsable assurance et qualité.

Les écarts remarquables lors des audits internes sont pris en compte par l'intéressé qui est chargé de mettre en place les actions correspondantes. Afin de suivre les opportunités d'amélioration, le responsable du processus audité complète un plan d'amélioration.

II.3. Procédures spécifiques de contrôle interne

En complément du système décrit pour les opérations, le directoire a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui décrivent les différents processus de contrôle direct sur les opérations et les aspects juridiques et financiers de la Société.

Le champ d'application de ces procédures spécifiques de contrôle interne porte sur :

1. La communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
2. La revue mensuelle comptable, le reporting financier et les opérations portant sur le capital ;
3. Les ressources humaines et la paye ;
4. Les aspects juridiques de la Société, les aspects réglementaires et la propriété intellectuelle ;
5. Les ventes et les achats ;
6. La qualité et le système d'information ;
7. Les informations concernant les projets, leur avancée et les aspects budgétaires ;
8. Les informations relatives au matériel et aux installations.

Ces procédures sont directement appliquées par le directoire, ou sur sa délégation, et sont mises en œuvre avec une périodicité mensuelle. Elles ont pour objet d'assurer que les informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation de la Société.

II.4. Présentation spécifique sur l'information comptable et financière

Sur le plan comptable et financier, la Société applique l'organisation suivante :

- Elaboration et validation du budget de l'exercice suivant, formalisation par présentation au conseil de surveillance avant la fin de l'exercice en cours et intégration dans le reporting. Un plan de financement pluri-annuel (5 ans) mobile est annexé à ce budget ;
- Suivi mensuel du budget, formalisation (rapport périodique d'activité avec analyse des écarts) sous un document de reporting financier (compte de résultat, bilan, suivi par activité et projets) et social adressé par le directoire aux membres du conseil de surveillance ;
- Suivi des engagements hors bilan ;
- Intervention annuelle du cabinet KPMG en tant qu'expert-comptable pour réviser l'ensemble de la comptabilité, réaliser un dossier de travail mis à disposition des commissaires aux comptes ;
- Certification des comptes sociaux et des comptes consolidés en IFRS par Ernst & Young Audit et Grant Thornton en qualité de commissaires aux comptes de la Société.

Au terme de ce rapport, Mesdames et Messieurs, je n'ai pas d'observation à formuler sur la façon dont la Société, son conseil de surveillance et le directoire se sont organisés pour répondre aux exigences de transparence, de gouvernement d'entreprise et de contrôle interne.

Le Président du conseil de surveillance

16.4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2006

Le rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président du conseil de surveillance à l'assemblée générale annuelle, relatif aux procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière, ne formule aucune observation particulière. Une copie de ce rapport figure ci-après :

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société BioAlliance Pharma et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Il appartient au Président du conseil de surveillance de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la Société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations données dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France. Celles-ci requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations données dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière, présentés dans le rapport du Président ;
- prendre connaissance des travaux sous-tendant les informations ainsi données dans le rapport.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations données concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du président du conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Paris-La Défense et Paris, le 27 mars 2007

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Franck Sebag

Grant Thornton

Membre Français de Grant Thornton International

Thierry Dartus

16.5. Direction générale

Les fonctions de direction de la Société sont assumées par le directoire. Le Président du directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers et le conseil de surveillance a attribué les mêmes pouvoirs de représentation à l'autre membre du directoire, qui porte le titre de "Directeur général" et est inscrit en cette qualité au registre du commerce et des sociétés.

Le Président et le Directeur général sont chacun investis des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Ils exercent ces pouvoirs dans la limite de l'objet social, des statuts et du règlement intérieur, et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

La Société est engagée même par les actes du Président ou du Directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

De la même façon, les dispositions des statuts ou les décisions du conseil de surveillance limitant les pouvoirs du Directeur général sont inopposables au tiers.

Limitations statutaires

Néant.

Limitations décidées par le conseil de surveillance

Le conseil de surveillance a adopté le 21 octobre 2005 son règlement intérieur qui régit notamment les relations entre les membres du conseil de surveillance et les membres du directoire et aux termes duquel le directoire devra requérir l'autorisation préalable du conseil de surveillance pour les décisions suivantes :

- décision d'acquisition ou de disposition d'actifs ou d'une participation dans une société, par quelque moyen que ce soit, ou tout investissement, pour un montant supérieur à 200 000 euros par an, autres que ceux visés dans le budget annuel de la Société ;
- décision de disposition ou concession d'un droit de propriété intellectuelle ou industrielle significatif appartenant à la Société qui est susceptible d'être utilisé par un produit en développement.

16.6. Cadres dirigeants

A la date du présent document de référence, la Société et sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma, comptent six cadres dirigeants :

Nom	Fonction	Date de nomination	Age
Anne-Marie Dominique Costantini	Président du directoire	19 décembre 1997	52
Gilles Avenard	Membre du directoire et Directeur général	19 décembre 1997	55
Laure Lagon	Secrétaire général	11 mai 2006	43
Nicolas Fellmann	Directeur financier	16 novembre 2006	39
Florence Dupré	Directrice marketing ventes	9 janvier 2006	36
Monique Luce	Pharmacien responsable	24 janvier 2007	56

Chapitre 17

salariés

17.1. Nombre de salariés

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société emploie 54 personnes, dont 47 bénéficiant d'un contrat à durée indéterminée, sept employés titulaires d'un contrat à durée déterminée et un apprenti. 40 personnes travaillent en recherche et développement, et 14 sont en charge des tâches administratives, financières, juridiques, marketing ou de direction. Les contrats de travail des salariés de la Société sont soumis à la convention collective de l'industrie chimique.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

17.2. Options consenties aux salariés

Voir la section 15.2. du présent document de référence.

Au 31 janvier 2007 :

- les BCE et BSA en circulation (après déduction des annulations et des exercices) attribués à des salariés autres que les deux dirigeants membres du directoire, s'élèvent à un total de 55 830 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 223 320 actions ;
- les options attribuées à des salariés autres que les deux dirigeants membres du directoire, s'élèvent à un total de 232 000 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 232 000 actions ;
- au total, ces 455 320 actions susceptibles d'être souscrites par des salariés représentent 5,17 % du capital de la Société au 31 janvier 2007 et 4,23 % du capital pleinement dilué.

17.3. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

Chapitre 18

principaux actionnaires

18.1. Actionnariat

18.1.1. Répartition actuelle du capital social et des droits de vote

Le tableau ci-après indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 6 février 2007, soit au dénouement de l'opération de reclassement du 31 janvier 2006 :

Actionnaires principaux	Actions		Droits de vote ⁽¹⁾	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social
Personnes physiques :	657 709	7,47	657 709	7,47
Dominique Costantini	187 500	2,13	187 500	2,13
Gilles Avenard	168 688	1,91	168 688	1,91
Autres personnes physiques nominatif pur	301 521	3,43	301 521	3,43
Fonds d'investissements :	4 401 412	49,94	4 401 412	49,94
Groupe Capricorn Venture	472 796	5,36	472 796	5,36
Groupe Seventure Partners	127 806	1,45	136 806	1,55
Groupe Xange PE	530 357	6,02	532 857	6,05
Groupe Edmond de Rothschild	157 478	1,79	157 478	1,79
Auriga Ventures II	1 211 607	13,75	1 214 107	13,78
Groupe ING Belgique	1 076 175	12,27	1 081 175	12,27
FPCR - FCJE	671 977	7,62	676 977	7,68
Groupe Siparex	153 216	1,74	169 216	1,92
Autres	3 753 794	42,59	3 753 794	42,59
Dont autocontrôle	5 161	0,06	5 161	0,06
Total ⁽²⁾	8 812 915	100 %	8 812 915	100 %

Note :

(1) Chaque action donne droit à une voix. Le nombre de voix dont peut disposer chaque actionnaire n'est pas limité.

(2) Ce nombre d'actions correspond à 8 676 343 actions constatées au 31 décembre 2006 plus les actions résultant de l'exercice des BCE/BSA entre le 1^{er} janvier et le 6 février 2007.

Les principaux actionnaires de la Société ne disposent pas de droits de vote différents.

18.1.2. Evolution de l'actionnariat au cours des trois exercices précédant l'exercice écoulé

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices. Les informations qu'il contient n'ont pas fait l'objet d'ajustement suite à la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société :

Actionnariat	Situation au 06/02/07		Situation au 31/12/06		Situation au 31/12/05		Situation au 31/12/04	
	Nombre d'actions	% du capital						
Personnes physiques au nominatif pur	657 709	7,46	729 897	8,41	731 029	8,81	165 237	22,12
Fonds d'investissement	4 401 412	49,94	5 271 412	60,76	5 274 083	63,59	581 882	77,88
Flottant	3 753 794	42,59	2 675 034	30,83	2 288 879	27,6	0	0
Total	8 812 915		8 676 343		8 293 991		747 089	

Ce tableau appelle les commentaires suivants :

- Il montre clairement l'évolution entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005, évolution due à l'introduction en bourse de la Société en décembre 2005 d'une part, et d'autre part à la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société, corrélativement à l'introduction en bourse. Il est à noter que les fonds d'investissement qui représentent 60,76 % du capital au 31 décembre 2006 sont les mêmes que ceux qui participaient au financement de la Société à hauteur de 77,88 % avant sa cotation, à savoir :
 - Le groupe Capricorn : Baring Capricorn Ventures Limited et Capricorn Venture Fund N.V. ;
 - Le groupe Seventure Partners (Spof Ventures) : Sopagest BP Innovation 2, Sopagest BP Innovation 3, BP Innovation 7 et BP Innovation 8 ;
 - Xange PE : FCPI France Innovation 1, FCPI France Innovation 2, FCPI France Innovation 3, FCPI France Innovation 4, FCPI Investissement et AA Innovation 2002 ;
 - Groupe Edmond de Rothschild : SOGE Innovation IV, BioDiscovery FCPR, Europe Tech Fund et Innovation Discovery 3 ;
 - Auriga Ventures II ;
 - Groupe ING Belgique ;
 - FCPR-FCJE ;
 - Groupe Siparex: FCPI Uni Innovation 2, FCPI Uni Innovation 3, FCPI Actions Innovation 2002, FCPI Actions Innovation 2003, FCPI Generation Innovation, Siparex Croissance, Siparex Développement, FCPR Innovation et Proximité 1, SIGEFI Ventures Gestion, FCPI CA AM Innovation 2 et FCPI CA AM Innovation 3.
- A partir du 31 décembre 2005, l'actionnariat comporte un pourcentage de titres au porteur ou au nominatif administré qui compose un flottant d'environ 30 %. Ce montant est resté stable pendant une année suite à l'engagement de conservation pris par les principaux actionnaires détenant plus de 1 % du capital (voir section 14.2.4.2.). Les principaux actionnaires personnes physiques ont également respecté cet engagement, ce qui explique la similitude des montants entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006 (l'augmentation de capital entre les deux dates résulte de la souscription d'actions nouvelles par exercice de bons). A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les principaux actionnaires ne sont plus liés par un engagement d'aucune sorte.
- L'évolution du pourcentage du flottant de l'ordre de 30 % au 31 décembre 2006, à plus de 40 % du capital et des droits de vote au 6 février 2007, résulte du placement privé organisé par Invest Securities le 31 janvier, ayant permis le reclassement de 970 000 actions représentant 11 % du capital (100 000 de ces actions ayant été créées le jour même par exercice de bons). Les actions cédées provenaient essentiellement de fonds de capital risque ayant accompagné la Société tout au long de son développement. Cette augmentation du flottant devrait permettre un accroissement significatif de la liquidité.

18.1.3. Contrôle de l'émetteur

Il n'existe pas d'autres actionnaires nominatifs que ceux mentionnés à la section 18.1. du présent document de référence, détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 1 % du capital ou des droits de vote de la Société. Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'agit de concert.

Les déclarations de franchissement de seuils reçues par la Société sont mentionnées à la section 21.1.15. du présent document de référence.

18.1.4. Pactes d'actionnaires

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

18.2. Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société

Au 6 février 2007, l'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société se présente comme suit :

Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence	Nombre d'actions	% du capital ⁽¹⁾	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA/BCE	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	% total après exercice potentiel des BSA/BCE et des options ⁽²⁾
Dominique Costantini	187 500	2,13	404 128	60 000	6,23
Gilles Avenard	168 688	1,91	404 128	60 000	6,05
Jean-Claude Deschamps	4 000	-	96 000	-	0,96
Francois Sarkozy ⁽³⁾	30	-	40 000	-	0,38
Georges Hibon ⁽⁴⁾	30	-	14 000	-	0,13
Auriga Ventures II, représentée par Bernard Daugeras	1 211 607	13,75	-	-	-
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval	1 076 175	12,21	-	-	-

(1) Calcul du pourcentage sur la base du capital au 6 février 2007 (8 812 915 actions).

(2) Calcul du pourcentage sur le montant du capital pleinement dilué (10 461 315 actions).

(3) (4) Francois Sarkozy et Georges Hibon détiennent les 30 actions requises pour les membres du conseil de surveillance au titre d'un prêt de consommation d'actions.

Chapitre 19

opérations avec des apparentés

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la société BioAlliance Pharma a conclu :

- Avec la société Eurofins-VIRalliance Inc, la convention de prestation de services "Technical Assistance and Research Agreement" conclue le 15 décembre 2005 (voir sur ce point la section 14.2.1.2. du présent document de référence). EVI Inc. rembourse les coûts réels des prestations effectuées par la Société, pour un montant maximum de 500 000 dollars américain par an ;
- Avec sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, la Société a conclu les contrats suivants : une convention de prestation de services, signée le 4 septembre 2006, une convention de sous-location, signée le 15 décembre 2006 et une convention de trésorerie, signée le 4 septembre 2006 :
 - La convention de prestation de services définit les prestations administratives rendues par BioAlliance à sa filiale, ainsi que les modalités de refacturation au sein du groupe. Ces prestations administratives sont facturées à la filiale avec une marge bénéficiaire de 5 %, destinée à couvrir les frais indirects non affectés.
 - La convention de sous-location est relative aux bureaux utilisés par les salariés de la société Laboratoires BioAlliance Pharma au sein des locaux loués par BioAlliance Pharma. Elle a été dûment autorisée par le bailleur. La sous-location est facturée au coût de revient, au prorata de la surface.
 - La convention de trésorerie a pour objet d'optimiser la gestion de trésorerie au sein du Groupe BioAlliance, en permettant à BioAlliance Pharma et à sa filiale de pratiquer entre elles des opérations de prêt-emprunt à court terme aux conditions du marché.

Ces conventions sont dictées par un intérêt économique et social commun aux deux Sociétés, et s'inscrivent dans le cadre de la politique générale du groupe BioAlliance. Les modalités et conditions dans lesquelles elles ont été conclues ont permis de qualifier ces trois conventions de conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales.

Chapitre 20

informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur

20.1. Informations financières historiques

A compter de l'exercice de 12 mois clos le 31 décembre 2006, la Société doit établir des états financiers consolidés présentés selon les normes IFRS. Cette obligation découle de la création en avril 2006 de la Société Laboratoires BioAlliance Pharma, filiale à 100 % de BioAlliance Pharma. Ces comptes sont présentés en section 20.2.1. ci-dessous. Une information sur la transition IFRS au 1^{er} janvier 2005 est donnée en annexe de ces comptes consolidés.

Etant donné que la Société ne dispose pas d'un historique de trois ans concernant ses comptes consolidés, il a été décidé d'inclure dans ce document de référence l'intégralité des comptes sociaux de BioAlliance Pharma pour l'exercice 2006. Ces comptes en normes françaises sont présentés en section 20.2.2. Il est précisé que l'intégralité des comptes sociaux de BioAlliance Pharma pour les exercices clos au 31 décembre 2005 (12 mois), au 31 décembre 2004 (6 mois) et au 30 juin 2004 (12 mois) est présentée dans le document de référence 2005 de la Société.

Les états financiers de la Société ci-après doivent être lus en relation avec l'intégralité du présent document de référence.

Informations financières pro-forma (comptes sociaux)

Non applicable.

20.2. Etats financiers

20.2.1. Comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2006

BILAN

ACTIF (en euros)	31/12/2006	31/12/2005	Note
Actifs non courants			
Ecart d'acquisition			
Immobilisations incorporelles	116 673	134 592	1
Immobilisations corporelles	422 581	336 792	2
Autres actifs financiers	85 052	72 657	3
Titres mis en équivalence	-	-	
Impôts différés actif	-	-	
Total des actifs non courants	624 306	544 041	
Actifs courants			
Stocks et en-cours	62 107	-	
Clients et comptes rattachés	185 895	55 762	3
Autres créances	4 215 020	3 531 313	3
Impôts différés actif	-	-	
Valeurs mobilières de placement	17 538 892	28 954 509	3
Disponibilités	84 264	159 364	3
Actifs classés en actifs non courants destinés à être cédés			
Total des actifs courants	22 086 177	32 700 948	
Total actif	22 710 483	33 244 989	
PASSIF (en euros)			
Capitaux propres (part du groupe)			
Capital social	2 169 086	2 073 498	4
Moins : actions détenues en propre	-	-	4
Primes	53 831 899	52 485 567	4
Réserves	(23 861 393)	(17 307 045)	4
Résultat	(13 165 345)	(7 687 719)	4
Intérêts minoritaires	-	-	
Total des capitaux propres	18 974 246	29 564 301	
Passifs non courants			
Provisions	177 711	56 353	5
Emprunt et dettes financières à long terme	-	700 555	5
Autres dettes	599 084	449 084	5
Impôts différés passif	-	-	
Total des passifs non courants	776 795	1 205 992	
Passifs courants			
Provisions pour risques et charges à court terme	-	-	
Partie courante des emprunts et dettes financières à long terme	-	-	
Emprunts et dettes financières à court terme	56 027	5 859	6
Fournisseurs et comptes rattachés	1 887 591	1 662 995	6
Autres dettes	1 015 823	805 841	6
Impôts différés passif	-	-	
Passifs directement associés à des actifs classés en actifs non courants destinés à être cédés	-	-	
Total des passifs courants	2 959 441	2 474 695	
Total passif	22 710 483	33 244 988	

COMPTE DE RESULTAT

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005	Note
Chiffre d'affaires	459 834	-	1
Autres produits de l'activité	15 345	105 199	2
Achats consommés	(143 126)	(79 835)	
Charges de personnel	(5 535 086)	(2 764 598)	3
Charges externes	(7 939 058)	(3 382 266)	4
Impôts et taxes	(196 160)	(82 459)	
Dotations nettes aux amortissements	(128 853)	(112 891)	
Dotations nettes aux provisions	(149 882)	(11 227)	
Autres produits et charges d'exploitation	(21 474)	(32 690)	
Résultat opérationnel courant	(13 638 460)	(6 360 767)	
Autres produits et charges opérationnels	-	(394 156)	
Résultat opérationnel	(13 638 460)	(6 754 923)	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	441 188		
Coût de l'endettement financier brut	(11 875)	(921 181)	
Coût de l'endettement financier net	429 313	(921 181)	5
Autres produits et charges financières	-	-	
Produits financiers d'actualisation	43 802	-	
Résultat courant avant impôt	(13 165 345)	(7 676 104)	
Charges d'impôt	-	(11 615)	6
Quote-part du résultat des sociétés mises en équivalence	-	-	
Résultat net avant résultat des activités arrêtées ou en cours de cession	(13 165 345)	(7 687 719)	
Résultat net d'impôt des activités arrêtées ou en cours de cession	-	-	
Résultat net	(13 165 345)	(7 687 719)	
Part du groupe	(13 165 345)	(7 687 719)	
Part des minoritaires			
Résultat par action (*)	(1,52)	(0,93)	7
Résultat dilué par action (*)	(1,26)	(0,78)	7

(*) Résultat par action tenant compte de la division par quatre de la valeur nominale de l'action opérée en 2005.

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

(en milliers d'euros)	31/12/2005	Affectation résultat	Augmentation	Diminution	31/12/2006
Capital	2 073 498	-	95 588	-	2 169 086
Primes d'émission	52 287 763	-	1 346 332 ⁽¹⁾	-	53 634 095
Primes d'apport	194 738	-	-	-	194 737
Bons de souscription actions	3 067	-	-	-	3 067
Report à nouveau débiteur	(17 307 045)	(7 687 719)	1 151 115 ⁽³⁾	(17 745) ⁽²⁾	(23 861 393)
Résultat de l'exercice	(7 687 719)	7 687 719	-	(13 165 345)	(13 165 344)
Total part groupe	29 564 301	-	2 593 035	(13 183 090)	18 974 245
Minoritaires	-	-	-	-	-
Total capitaux propres	29 564 301	-	2 593 035	(13 183 090)	18 974 245

(1) Augmentation de capital (cf. Note 4.1.).

(2) Contrat de liquidité : BioAlliance a mis un terme au 31 décembre 2006 au contrat de liquidité avec la banque ING Securities Bank.
Cette opération s'est soldée par un mali sur rachat d'actions de 17 745 euros imputé en capitaux propres selon les normes IAS 32/39.

(3) BCE et stocks options, avantage au personnel.

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE NETTE

(en milliers d'euros)	31/12/2006	31/12/2005
Résultat net	(13 165 345)	(7 687 719)
Dotations nettes aux amortissements et provisions <i>dont reprise nette relative à VIRalliance</i>	242 605	(2 290 953) (2 418 237)
Plus ou moins charges et produits calculés liés aux stocks options et assimilés	1 151 115	
Autres produits et charges calculés	21 703	
Plus ou moins gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	6 740	(3 668)
Plus ou moins-values de cession	9 411	
Capacité d'autofinancement	(11 733 771)	(9 978 672)
Variation du BFR <i>dont compte courant et créances relatifs à VIRalliance</i>	(440 070)	1 779 443 (2 320 828)
Flux net de trésorerie générée par l'activité	(12 173 840)	(8 199 228)
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(220 232)	(133 243)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	125	2 828
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	(55 739)	(1 152)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières <i>dont titres de participation liés à la TUP de VIRalliance</i>	36 604	280 177 228 488
Variation des prêts et avances consenties <i>dont créances rattachées à des participations liées à la TUP de VIRalliance</i>	150 000	370 972 381 952
Autres flux liés aux opérations d'investissement		
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(89 242)	515 914
Sommes nettes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital	1 441 920	32 790 957
Sommes reçues dans le cadre du retraitement des ORA / Stocks Options		7 279 075
Rachat et revente d'actions propres	(17 745)	
Encaissements liés aux nouveaux emprunts		
Remboursements d'emprunts	(696 000)	(6 225 899)
Autres flux liés aux opérations de financement	(4 554)	(21 466)
Incidence juste valeur sur capitaux propres		10 562
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	723 621	33 833 229
Variation de la trésorerie nette	(11 539 461)	26 149 915
Trésorerie initiale	29 113 873	2 963 958
Trésorerie finale	17 574 412	29 113 873

Annexe Informations financières IFRS au 31 décembre 2006

I. Renseignements de caractère général concernant le groupe

Dénomination	BioAlliance Pharma
Siège social	59, boulevard Martial Valin - 75015 Paris
Forme juridique	Société anonyme à directoire
Registre du commerce et des sociétés	410 910 095
Objet social	

BioAlliance a pour objet en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil, la recherche, le développement et le marketing dans le domaine de la santé ;
- Et plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société.

I.1. Présentation des états financiers

Les états financiers sont présentés en euros.

Ils ont été arrêtés par le directoire du 28 février 2007.

I.2. Périmètre de consolidation

Le groupe BioAlliance Pharma se compose comme suit :

- Société-mère : BioAlliance Pharma, société anonyme à directoire
- Filiale : Laboratoires BioAlliance Pharma, société par actions simplifiées, détenue à 100 % par la Société BioAlliance Pharma.

Aucune cession dans les 12 mois à venir n'est à ce jour envisagée.

I.3. Méthode de consolidation

La Société Laboratoires BioAlliance Pharma est consolidée selon la méthode d'intégration globale.

II. Référentiel comptable

II.1. Principes de présentation

En application du règlement européen n°1606/2002 du 19 juillet 2002 sur l'adoption des normes internationales, le groupe BioAlliance dont les actions sont cotées au compartiment C d'Euronext Paris, doit préparer, à compter des exercices ouverts à partir du 1^{er} janvier 2006, ses états financiers consolidés selon les normes comptables internationales IFRS.

Cette obligation fait suite dans le cas du groupe BioAlliance, à la création de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma en date du 20 mars 2006.

Les états financiers au 31 décembre 2006 sont donc relatifs aux comptes consolidés de BioAlliance et Laboratoires BioAlliance Pharma.

En revanche, les états financiers présentés au 31 décembre 2005 ne concernaient que BioAlliance Pharma, la Société n'étant pas tenue d'établir des comptes consolidés. Ces comptes ont été établis en application des dispositions IFRS 1. La transition IFRS est expliquée en paragraphe XI de la présente annexe.

II.2. Normes applicables

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2006 sont établis selon les normes comptables internationales IAS (International Accounting Standards) / IFRS (International Financial Reporting Standards) édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board) applicables au 31 décembre 2006 telles qu'approuvées par l'Union Européenne (UE).

Les principes retenus pour l'établissement de ces états financiers résultent de l'application :

- de toutes les normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2006 ;
- des options retenues et des exemptions utilisées.

Les méthodes comptables adoptées sont cohérentes avec celles de l'exercice précédent au 31 décembre 2005, à l'exception des changements présentés aux points ci-dessous :

A/ Application de nouvelles normes, amendements de normes et d'interprétations de normes en vigueur au sein de l'Union Européenne au 31 décembre 2006 et d'application obligatoire à cette date

Au cours de l'exercice 2006, BioAlliance a adopté les nouvelles normes, amendements IFRS ainsi que les nouvelles interprétations IFRIC qui sont d'application obligatoire au 31 décembre 2006, ceci n'ayant pas eu d'impact sur les états financiers de BioAlliance mais ayant engendré des notes annexes complémentaires comme suit :

Amendement d'IAS 19 "Traitement des gains et pertes actuariels, régimes groupes et information à fournir".

Des notes annexes complémentaires ont été ajoutées afin de fournir une information sur les évolutions des actifs et passifs du régime à prestations définies, ainsi que sur les hypothèses sous-tendant les composantes du coût des prestations définies. Ce changement a conduit à présenter des informations complémentaires au 31 décembre 2006 et au 31 décembre 2005, mais n'a pas eu d'impact sur la comptabilisation ou l'évaluation puisque le groupe n'a pas retenu l'option permettant la reconnaissance immédiate dans les capitaux propres des gains et pertes actuariels reconnus sur l'exercice.

Le groupe n'est par ailleurs concerné :

- ni par la norme IFRS 6 "Exploration et évaluation des ressources minérales" ;
- ni par les amendements d'IAS 21 "Effets des variations des cours des monnaies étrangères", IAS 39 "Couverture de flux de trésorerie au titre de transactions intra-groupe futures", " Option juste valeur", IAS 39 et IFRS 4 "Contrats de garantie financière" ;
- ni enfin par les interprétations IFRIC 4 "Déterminer si un accord contient un contrat de location" ; IFRIC 5 "Droits aux intérêts émanant de fonds de gestion dédiés au démantèlement, à la remise en état et à la réhabilitation de l'environnement" et IFRIC 6 "Passifs découlant de la participation à un marché déterminé - déchets d'équipements électriques et électroniques".

B/ Application de normes, amendements de normes et d'interprétations de normes par anticipation de la date d'application obligatoire

BioAlliance a choisi d'appliquer par anticipation l'interprétation IFRIC 8 "Champ d'application d'IFRS 2", qui requiert d'appliquer IFRS 2 à toutes les transactions dans le cadre desquelles des instruments de capitaux propres sont émis, alors que la contrepartie reçue se révèle être d'une valeur inférieure à la juste valeur dudit paiement fondé sur des actions.

Les textes en vigueur au sein de l'Union Européenne au 31 décembre 2006, pour lesquels la date d'application obligatoire est postérieure à la date de clôture de BioAlliance, et qui concernent le groupe (ou pourraient le concerner) sont les suivants :

- Norme IFRS 7 "Informations à fournir sur les instruments financiers" :

Entré en vigueur au sein de l'Union Européenne fin janvier 2006, ce texte d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2007, requiert que les notes annexes permettent aux utilisateurs des états financiers d'évaluer le caractère significatif des instruments financiers du groupe ainsi que la nature et l'étendue des risques liés à ces instruments financiers.

- Amendement IAS 1 “Informations sur le capital” :

Entré en vigueur au sein de l’Union Européenne fin janvier 2006, ce texte d’application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2007, requiert que le groupe présente de nouvelles informations permettant aux utilisateurs des états financiers d’évaluer les objectifs, politiques et procédures de gestion du capital du groupe.

Le groupe n’est pas concerné par IFRIC 9 “Reassessment of embedded derivatives”, entré en vigueur au sein de l’Union Européenne en septembre 2006, et d’application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juin 2006.

Par ailleurs, les textes, publiés par l’IASB au 31 décembre 2006 mais non en vigueur dans l’Union Européenne à cette date, et pour lesquels le groupe est/ou pourrait être concerné, sont les suivants :

- Interprétation IFRIC 10 “Interim Financial Reporting and Impairment” :

Publiée en juillet 2006 et d’application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} novembre 2006, cette interprétation précise qu’aucune reprise de dépréciation n’est possible lorsqu’une entreprise a, à l’occasion de ses comptes intermédiaires, comptabilisé une perte de valeur sur un écart d’acquisition, un instrument de capitaux propres non coté ou un actif financier comptabilisé au coût.

- Interprétation IFRIC 11 “IFRS 2 - Group and Treasury share transactions” :

Publiée en novembre 2006 et d’application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} mars 2007, cette interprétation confirme le traitement à appliquer dans certains cas particuliers d’avantages accordés aux employés des différentes entités d’un groupe.

- Norme IFRS 8 “Operating Segments” :

Publiée en novembre 2006 et d’application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009, cette norme est appelée à remplacer les actuelles dispositions d’IAS 14.

Le groupe n’est pas concerné par IFRIC 12 “Service Concession Arrangements”, texte publié en novembre 2006 et d’application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2008.

BioAlliance mène actuellement des analyses sur les conséquences pratiques de ces textes et leurs effets d’application dans les comptes. BioAlliance n’a pas l’intention d’appliquer ces textes par anticipation de leur date d’application obligatoire.

C/ Options ouvertes par le référentiel comptable international et retenues par BioAlliance

Certaines normes comptables internationales prévoient des options en matière d’évaluation et de comptabilisation des actifs et passifs. Dans ce cadre notamment, BioAlliance a choisi d’enregistrer, au titre des avantages postérieurs à l’emploi, les écarts actuariels constatés depuis le 1^{er} janvier 2005 selon la méthode du corridor, qui prévoit l’étalement des écarts excédant 10 % du plus haut entre la valeur de l’engagement et la valeur des actifs de couverture sur la durée d’activité résiduelle des personnels composant l’engagement.

II.3. Méthodes d’évaluation

L’établissement des états financiers nécessite d’effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s’avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d’hypothèses ou de conditions différentes. Les postes concernés sont l’estimation des indemnités de retraites et l’évolution des avantages aux salariés relatifs au plan de stocks options.

III. Faits caractéristiques

III.1. Événements significatifs

A/ Création d’une filiale

La Société par actions simplifiées “Laboratoires BioAlliance Pharma” au capital social de 100 000 euros (100 000 actions à 1 euro) a été créée en date du 20 mars 2006 par la Société BioAlliance Pharma.

La filiale a pour objet l'exploitation de spécialités pharmaceutiques. Le statut d'établissement pharmaceutique a été obtenu auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en date du 5 septembre 2006.

Au 31 décembre 2006, le résultat dégagé par Laboratoires BioAlliance Pharma est une perte de 1 031 612 euros.

B/ Obtention de l'autorisation de mise sur le marché en France du produit Loramyc®

BioAlliance Pharma a reçu et annoncé le 13 octobre 2006 l'autorisation de mise sur le marché en France de son produit Loramyc®, première étape de la reconnaissance mutuelle en Europe. BioAlliance Pharma mène actuellement un essai pivot de phase III aux Etats-Unis concernant Loramyc® dans les candidoses oropharyngées.

C/ Poursuite des activités de recherche de la société BioAlliance Pharma

La Société a également initié l'essai clinique de phase II / III de son produit doxorubicine Trandrug® dans le cancer primitif du foie et soumis aux autorités réglementaires le protocole de phase III concernant aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial.

Au total, BioAlliance Pharma conduira en 2007 trois essais cliniques de Phase III pour les trois produits précédemment cités, ce qui atteste des progrès réalisés par la Société depuis son introduction en Bourse en décembre 2005.

D/ Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité a été signé le 6 janvier 2006 entre BioAlliance Pharma et ING Securities Bank, son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre.

Ce contrat a été résilié au 31 décembre 2006 et un nouveau contrat a été conclu avec CM-CIC Securities en date du 2 janvier 2007.

E/ Evénements postérieurs à la clôture

Aucun événement postérieur à la clôture pouvant avoir un impact significatif sur les comptes n'est à signaler.

IV. Notes sur le bilan

IV.1. Actifs courants/non courants

Un actif est classé en actifs courants lorsque l'une des quatre conditions suivantes est remplie (IAS 1.57 révisée en 2003) :

- L'entreprise s'attend à pouvoir réaliser l'actif, le vendre ou le consommer dans le cadre de son cycle d'exploitation normal, ou
- L'actif est essentiellement détenu à des fins de transaction, ou
- L'entreprise s'attend à réaliser l'actif dans les douze mois suivant la date de clôture, ou
- L'actif est de la trésorerie (ou un équivalent de trésorerie) dont l'échange ou l'utilisation pour régler un passif ne sont soumis à aucune restriction pendant au moins les douze mois suivant la date de clôture de l'exercice.

Tous les autres actifs ne répondant à l'une de ces quatre conditions sont classés en actifs non courants.

IV.2 Passifs courants/non courants

Un passif doit être classé en passifs courants lorsque l'une des quatre conditions suivantes est remplie (IAS 1.60 révisée en 2003) :

- L'entreprise s'attend à ce que le passif soit réglé dans le cadre de son cycle d'exploitation normal, ou
- Le passif est essentiellement détenu à des fins de transactions, ou
- Le passif doit être réglé dans les douze mois après la date de clôture de l'exercice, ou
- L'entreprise n'a pas de droit inconditionnel de différer le règlement de la dette au minimum pour la période de douze mois après la clôture.

Tous les autres passifs ne répondant pas à l'une de ces conditions sont classés en passifs non courants.

Note 1 - Immobilisations incorporelles (norme IAS 38)

• Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. Les frais de développement sont immobilisés lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- Probabilité que les avantages économiques futurs attribuables à cet actif iront effectivement à l'entité ;
- Faisabilité technique de l'achèvement de l'actif incorporel afin de pouvoir l'utiliser ou le vendre ;
- Intention d'achever l'actif et de l'utiliser ou le vendre ;
- Capacité à l'utiliser ou à le vendre ;
- Capacité de l'actif à générer des avantages économiques futurs probables ;
- Disponibilité actuelle ou future des ressources nécessaires ;
- Capacité à mesurer de manière fiable les dépenses de cet actif.

BioAlliance Pharma considère que ces critères ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. En conséquence, aucun frais de développement n'a été encore activé.

Les frais de recherche et de développement engagés en 2006 ont été comptabilisés en charge pour un montant 7 012 391 euros.

Depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de Loramyc® pour la France, aucun frais de développement significatif n'a été engagé sur ce produit pour le territoire concerné.

• Brevets

La norme IAS 38 prévoit l'immobilisation des brevets acquis à titre onéreux lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- Il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à cet actif iront effectivement à l'entité ;
- Le coût de cet actif peut être mesuré de façon fiable ;
- L'actif doit être identifiable, c'est-à-dire, un élément qui soit est séparable des activités de l'entité (susceptible d'être vendu, transféré, breveté, loué ou échangé), soit résulte de droits légaux ou contractuels, même si ces droits ne sont pas transférables ou séparables de l'entité acquise ou des autres droits et obligations ;
- L'actif doit être contrôlé par l'entreprise du fait d'événements passés, celle-ci ayant le pouvoir d'obtenir des avantages économiques futurs correspondants et également celui de restreindre l'accès à des tiers à ces avantages.

Les brevets créés par BioAlliance n'ont pas fait l'objet de retraitement. Ils ont été portés en charges conformément au traitement des frais de recherche.

Les brevets acquis à titre onéreux par BioAlliance répondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. La durée d'amortissement généralement retenue par BioAlliance est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

(en euros)	31/12/2005	Augmentation	Diminution	31/12/2006
Valeur brute	251 740		17 760	233 979
Amortissements	(119 190)	(5 449)		(124 639)
Valeur nette des brevets	132 550			109 340

• Logiciels

Les logiciels sont amortis sur une période de douze mois en mode linéaire. Ils n'ont pas fait l'objet de retraitement.

(en euros)	31/12/2005	Augmentation	Diminution	31/12/2006
Valeur brute	137 222	3 070		140 294
Amortissements	(135 180)		2 220	(132 959)
Valeur nette des logiciels	2 042			7 333

• Perte de valeur

Les immobilisations incorporelles doivent être obligatoirement amorties sur leur durée d'utilisation et non sur leur durée probable de vie totale ou toute autre durée réglementaire forfaitaire, avec l'obligation de déduire systématiquement de leur base amortissable leur valeur résiduelle.

La durée d'amortissement doit correspondre à la durée la plus courte de la durée de la protection légale ou contractuelle et de la durée d'utilisation.

La norme IAS 36 impose de prendre en compte toute possibilité de renouvellement des droits, dès lors qu'il existe des preuves tangibles que ce renouvellement peut être assuré à un coût non significatif.

Un réexamen annuel de la durée d'utilité, du mode d'amortissement et de la valeur résiduelle doit être pratiqué. De même, un examen doit être pratiqué à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur ; si tel est le cas, un test de dépréciation doit être réalisé selon les modalités prévues par la norme IAS 36.

Aucune immobilisation incorporelle n'a eu à supporter de perte de valeur. Aucun retraitement n'a donc été effectué.

Note 2 - Immobilisations corporelles (norme IAS 16)

Conformément à la norme IAS 16, les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur. L'amortissement pour dépréciation a été déterminé selon le mode linéaire.

Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues ont été les suivantes :

Matériel et outillage	5 ans
Installations spécialisées	5 ans
Installations générales	10 ans
Matériel de bureau et informatique	4 ans
Mobilier	5 ans

Des examens ont été pratiqués à chaque clôture afin de s'assurer de la constatation d'une revalorisation. Aucune immobilisation corporelle n'a eu à supporter de perte de valeur au regard de la norme IAS 36. Aucun retraitement n'a donc été effectué.

(en euros)	31/12/2005	Augmentation	Diminution	31/12/2006
Valeur brute	743 365	209 742	37 282	915 825
Amortissements	(406 574)	(86 671)		(493 245)
Valeur nette des immobilisations corporelles	336 792			422 581

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements.

Note 3 - Actifs financiers (normes IAS 32 et IAS 39)

Est un actif financier tout actif qu'il soit :

- De la trésorerie ;
- Un instrument de capitaux propres d'une autre entité ;
- Un droit contractuel :
 - de recevoir d'une autre entité de la trésorerie ou un autre actif financier ;
 - ou d'échanger des actifs ou des passifs financiers avec une autre entité à des conditions potentiellement favorables à l'entité ;
- Un contrat qui sera ou pourra être réglé en instruments de capitaux propres de l'entité elle-même et qui est :
 - Un instrument non dérivé pour lequel est/ou pourrait être tenu de recevoir un nombre variable d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même ;
 - Un instrument dérivé qui sera ou pourra être réglé autrement que par l'échange d'un montant fixé de trésorerie ou d'un autre actif financier contre un nombre fixé d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même. A cette fin, les instruments de capitaux propres de l'entité n'incluent pas les instruments constituant eux-mêmes des contrats de réception ou de livraison future d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même.

Les actifs financiers, prêts et créances, sont évalués en juste valeur en contrepartie du résultat. Lorsqu'ils comportent des conditions avantageuses pour la contrepartie et que l'effet de l'actualisation est significatif, ces prêts et créances sont comptabilisés à la valeur des flux de trésorerie actualisés au taux de marché.

Note 3.1 - Autres actifs financiers

(en euros)	31/12/2005	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	31/12/2006
Autres titres immobilisés	41 139	608		264	42 011
Dépôts et cautionnements	31 518	13 991		(2 468)	43 041
Valeur nette des immobilisations financières	72 657				85 052

- **Autres titres immobilisés** - Les titres immobilisés correspondent à des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement. Elles ont été comptabilisées à leur valeur de marché à la date de clôture. L'impact de la juste valeur est une amélioration du résultat de 264 euros.
- **Dépôts et cautionnements** - Les dépôts et cautionnements correspondant essentiellement aux loyers ont fait l'objet d'une actualisation. Le taux d'actualisation retenu tient compte de la date d'expiration du bail. L'actualisation a conduit à constater une minoration du résultat de 2 468 euros.

Note 3.2 - Créances clients

Les créances ont été évaluées à leur juste valeur. Elles n'ont pas fait l'objet d'une actualisation car elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à un an.

(en euros)	31/12/2006	< 1 an	> 1 an	31/12/2005
Clients et comptes rattachés	183 761	183 761		55 762
Ecart de conversion	2 134	2 134		
Valeur nette des clients	185 895	185 895		55 762

Les créances clients se rapportent essentiellement à des prestations de service facturées à la société Eurofins-VIRalliance Inc.

Note 3.3 - Autres créances

Les autres créances ont été évaluées à leur juste valeur. Elles n'ont pas fait l'objet d'une actualisation car elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à un an.

(en euros)	31/12/2006	< 1 an	> 1 an	31/12/2005
Personnel et comptes rattachés				7 790
Crédit impôt recherche	2 149 101	948 031	1 201 070	2 702 410
IFA	1 125	1 125		1 125
Autres créances fiscales	901 496	901 496		640 242
Autres créances	88 023	88 023		38 965
Charges constatées d'avance	1 075 274	1 075 274		140 781
Valeur nette des autres créances	4 215 020	3 013 948	1 201 069	3 531 313

Les autres créances fiscales sont relatives à de la TVA déductible ainsi qu'à un crédit de TVA pour un montant de 537 000 euros. Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses d'assurance.

• Crédit impôt recherche (CIR)

Les créances au titre des crédits d'impôt recherche des exercices 2000 et 2001 ont fait l'objet d'un remboursement de 863 989 euros en 2006 auprès de l'établissement BDPME.

Les crédits d'impôt recherche de 2002 à 2006 totalisent un montant de 2 149 101 euros dont 359 968 euros au titre de l'exercice 2006. Ce dernier relevant de la norme IAS 20 n'a pas fait l'objet d'une actualisation à la clôture de l'exercice.

Ce montant a été présenté en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature.

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Diminution du poste personnel	141 535	102 138
Diminution des charges externes	213 975	149 565
Diminution des amortissements	14 098	6 917
Diminution des subventions	(9 640)	(5 630)
Total crédit impôt recherche	359 968	252 990

Le CIR calculé au titre de l'exercice 2006 correspond exclusivement à la part en volume.

La part en accroissement - calculée comme étant la différence entre la base 2006 et la moyenne des dépenses éligibles au titre des 2 dernières années - étant négative à hauteur de 218 805 euros, elle ne contribue pas au montant du CIR 2006. Ce montant négatif s'imputera sur la part en accroissement positive des 5 années suivantes. Conformément à l'IAS 37-86, ce CIR négatif représente un passif éventuel et n'est en conséquence pas provisionné.

Note 3.4 - Valeurs mobilières de placement

Conformément à la norme IAS 32, les valeurs mobilières de placement ont été comptabilisées à leur valeur de marché à la date de clôture.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode P.E.P.S (Premier Entré, Premier Sorti).

L'impact de la juste valeur est une amélioration du résultat à hauteur de 50 542 euros, ce qui porte le total des valeurs mobilières de placement à 17 406 636 euros.

Note 3.5 - Disponibilités

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées à leur juste valeur.

Note 4 - Capitaux propres

Un instrument financier est un instrument de capitaux propres si, et seulement si les deux conditions suivantes sont remplies :

- Il n'y a aucune obligation contractuelle de remettre de la trésorerie ou un autre actif financier ou d'échanger des actifs ou passifs financiers à des conditions potentiellement défavorables pour l'émetteur ;
- Lorsque l'instrument sera ou pourra être dénoué en actions propres de l'émetteur, il s'agit :
 - Soit d'un contrat non dérivé qui ne comprend aucune obligation pour l'émetteur de livrer un nombre variable d'actions propres ;
 - Soit d'un dérivé qui ne pourra être dénoué que par l'échange d'un montant fixe de trésorerie ou d'un autre actif financier contre un nombre fixe d'actions propres.

La norme IFRS 2 relative au paiement en actions couvre l'ensemble des paiements en actions et assimilés, qu'elle définit comme des transactions au cours desquelles :

- L'entité reçoit des biens ou services et remet en paiement ses propres instruments de capitaux propres ;
- Ou acquiert des biens ou des services en contrepartie d'une dette dont le montant dépend de la valeur de ses propres instruments de capitaux propres ;
- Ou acquiert des biens ou des services et émet en paiement des instruments qui peuvent être dénoués, au choix de l'entité ou au choix du bénéficiaire, soit par remise d'instruments de capitaux propres, soit par remise de trésorerie ou d'autres actifs financiers ;
- Que ces transactions soient conclues avec des membres du personnel, des dirigeants ou des fournisseurs de biens et services ;
- Et que les instruments de capitaux propres remis en paiement soient ceux de l'entité elle-même, ceux de sa société-mère ou ceux d'une autre entité du groupe.

La norme impose l'obligation de comptabiliser les biens ou les prestations de services obtenus dans le cadre de transactions de paiements en actions et assimilés, à leur juste valeur, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres et de constater une charge au fur et à mesure de la consommation de ces biens ou de ces prestations de services.

S'il s'agit d'instruments immédiatement acquis au bénéficiaire (aucune condition d'acquisition des droits), le coût des services reçus est constaté en totalité en charges à la date d'octroi en contrepartie d'une augmentation correspondante des capitaux propres. S'il existe une condition, le coût des services reçus est constaté en charges, réparties sur la période d'acquisition des droits ou sur une période estimée.

Note 4.1 - Capital social

• Composition du capital social

Valeur nominale des actions0,25 euro

Droits et privilèges attachés aux actionsNéant

Actions propres.....0

Actions réservées pour une émission dans le cadre d'options.....Néant

• Evolution de la composition du capital social

	Nominal	Nb actions	En euros
Actions entièrement libérées au 31/12/2005	0,25	8 293 991	2 073 498
Émission d'actions du 30 janvier 2006 ⁽¹⁾	0,25	24 660	6 165
Émission d'actions du 31 mai 2006 ⁽²⁾	0,25	37 280	9 320
Émission d'actions du 31 décembre 2006 ⁽³⁾	0,25	320 412	80 103
Actions entièrement libérées au 31/12/2006	0,25	8 676 343	2 169 086

(1) Au 30 janvier 2006, le directoire a constaté une augmentation de capital de 13 150 euros, correspondant à l'émission de 52 600 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 13 150 BCE et BSA (6 985 entre l'introduction en bourse et le 31 décembre 2005 et 6 165 en janvier 2006). Le capital a été porté à 2 079 662,75 euros divisé en 8 318 651 actions.

(2) Au 31 mai 2006, le directoire a constaté une augmentation de capital de 9 320 euros, correspondant à l'émission de 37 280 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 9 320 BCE et BSA entre le 30 janvier et le 31 mai 2006. Le capital a été porté à 2 088 982,75 euros divisé en 8 355 931 actions.

(3) Le directoire du 2 janvier 2007 a constaté au 31 décembre 2006, une augmentation de capital de 80 103 euros, correspondant à l'émission de 320 412 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 80 103 BCE et BSA entre le 1^{er} juin et le 31 décembre 2006. Le capital a été porté à 2 169 085,75 euros divisé en 8 676 343 actions.

• Actions propres

Le contrat de liquidité contracté avec ING Securities Bank a été soldé au 31 décembre 2006, un nouveau contrat de liquidité a été conclu en date du 2 janvier 2007 avec CM-CIC Securities.

Note 4.2 - Paiements en actions (IFRS 2)

Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) et les options de souscription d'actions attribués au personnel après le 7 novembre 2002 et qui ne sont acquis qu'au-delà du 1^{er} janvier 2005 doivent faire l'objet d'une évaluation en date d'attribution conformément à la norme IFRS 2, afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat (la contrepartie étant une augmentation des capitaux propres). En application de l'interprétation IFRIC 8, il en va de même pour les bons de souscription d'actions (BSA) attribués à titre gratuit en 2006. L'évaluation est faite selon la méthode Black & Scholes. Les paramètres de calcul sont détaillés ci-dessous et l'intégralité des informations concernant les plans de BCE et de BSA est jointe en chapitre IX de cette annexe.

• Stocks options exerçables par les salariés de la société BioAlliance Pharma

Options de souscription d'actions

Date d'attribution	30/10/2006
Nombre d'options	352 000
Date d'exercice estimée	30/10/2011
Prix d'exercice (€)	12,74
Volatilité	63 %
Taux de dividende	0 %
Taux sans risque	3,78 %
Charge totale (€)	2 435 532
Charge sur l'exercice (€)	211 418

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, dans sa neuvième résolution, a conféré au directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action.

Le directoire du 30 octobre 2006 a attribué 352 000 options de souscription d'actions au prix de 12,74 euros, assortie de règles de conditions d'acquisition des droits.

- BCE attribués à des membres du personnel

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Date d'attribution	30/01/2006	30/01/2006	24/03/2006
Nombre d'options	17 297	64 997	35 450
Date d'exercice estimée	07/11/2010	07/11/2010	07/11/2010
Prix d'exercice (€)	6,14	10,64	10,64
Volatilité	63 %	63 %	63 %
Taux de dividende	0 %	0 %	0 %
Taux sans risque	3,23 %	3,23 %	3,44 %
Charge totale (€)	165 791	595 918	287 037
Charge sur l'exercice (€)	165 791	361 046	172 986

- BSA

Bons de souscription d'actions

Date d'attribution	31/01/2006	09/06/2006	13/12/2006
Nombre d'options	15 000	46 000	14 000
Date d'exercice estimée	07/11/2010	09/06/2011	13/12/2011
Prix d'exercice (€)	10,64	12,51	11,80
Volatilité	63 %	63 %	63 %
Taux de dividende	0 %	0 %	0 %
Taux sans risque	3,23 %	3,67 %	3,74 %
Charge totale (€)	120 042	308 268	85 166
Charge sur l'exercice (€)	100 758	135 548	3 569

Note 5 - Passifs non courants

Un passif financier s'oppose à la définition précédente d'instruments de capitaux propres.

La norme distingue également différents types de dettes financières :

- Passifs financiers évalués à la juste valeur (passifs encourus à des fins de transaction) ;
- Autres passifs financiers évalués au coût amorti.

Note 5.1 - Provisions

(en euros)	31/12/2005	Dotations	Reprises	31/12/2006
IFA	1 125			1 125
Engagements retraite	55 228	21 703		76 931
Provision perte de change		2 389		2 389
Autres		97 266		97 266
Total provision pour risques et charges non courantes	56 353	121 358		177 711

- Avantages au personnel (IAS 19)

Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provision pour risques et charges. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention collective	CNN des Industries et de la Chimie
Age de départ en retraite	65 ans
Date de calcul	31/12/2006
Table de mortalité	TV TD 020-04
Taux d'actualisation	Courbe des taux OAT au 31/12/2006
Taux de revalorisation des salaires (taux d'augmentation des salaires + inflation)	4 %
Taux de turnover	Par structure d'âge ⁽¹⁾
Taux de charges sociales	45,30 %

(1) Au 31 décembre 2006, le taux de turnover appliqué pour les salariés de 16 à 35 ans est de 13 %, de 6,7 % pour les salariés de 36 à 45 ans et de 3 % de 46 à 50 ans. Au-delà, la probabilité de départ reste nulle.

La provision pour engagements de retraite s'élève à 76 931 euros, son impact conduit à minorer le résultat de 21 703 euros.

Médailles du travail

Les engagements relatifs aux médailles du travail n'ont pas fait l'objet d'une évaluation étant donné leur caractère non significatif.

Note 5.2 - Autres dettes non courantes

Ce poste correspond exclusivement aux subventions ANVAR, remboursables sous certaines conditions. Elles ne font l'objet d'aucune actualisation.

Note 6 – Passifs courants

• Emprunts et dettes financières à court terme

Au cours de l'exercice l'emprunt BDPME a été remboursé dans son intégralité pour un montant de 696 000 euros en principal et 4 555 euros en intérêts.

• Fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes ont été évaluées à leur juste valeur. Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Fournisseurs et comptes rattachés	1 887 591	1 662 995

• Autres dettes

Les autres dettes ont été évaluées à leur juste valeur. Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Dettes sociales	853 335	529 686
Dettes fiscales	153 831	212 477
Autres dettes	8 656	8 656
Produits constatés d'avance		55 023
Autres dettes	1 015 823	805 841

V. Notes sur le compte de résultat

Note 1 - Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Chiffre d'affaires	459 834	-

Le chiffre d'affaires réalisé au 31 décembre 2006 représente les prestations fournies par la société BioAlliance à la société Eurofins-VIRalliance Inc. (EVI).

Le contrat avec EVI a été mis en place en décembre 2005 et aucune prestation n'avait été facturée à EVI au cours de l'exercice 2005.

Note 2 – Autres produits

Les autres produits intègrent principalement les postes suivants :

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Redevances de concession de brevets		73 372
Autres	15 345	31 827
Total autres produits	15 345	105 199

Conformément à la norme IAS 20, les subventions publiques non remboursables reçues au cours de l'exercice et comptabilisées en "autres produits" dans les comptes sociaux, ont été réaffectées en diminution des postes de charges. Ces subventions d'un montant total de 180 806 euros ont été octroyées par la Communauté Européenne pour le financement de certains travaux menés par l'entreprise, notamment en liaison avec le développement de Nouvelles Entités Chimiques.

Note 3 - Charges de personnel

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Salaires	3 191 186	1 971 463
Charges	1 452 400	895 273
Avantages au personnel (IFRS 2)	1 151 115	-
Crédit impôt recherche imputé	(141 535)	(102 138)
Subventions d'exploitation imputées	(89 714)	-
Autres retraitements	(28 366)	-
Total charges de personnel	5 535 086	2 764 598
Effectif	67	48

Note 4 - Charges externes

Les charges externes sont essentiellement composées des postes suivants :

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Honoraires	3 980 613	1 974 633
Sous-traitance scientifique	1 851 463	725 290
Crédit impôt recherche imputé	(215 547)	(149 565)
Total	5 616 529	2 550 358

L'augmentation des honoraires et de la sous-traitance scientifique est liée aux études cliniques menées par la Société.

Note 5 - Coût de l'endettement financier

Les opérations financières sont essentiellement composées de plus-values sur cession de VMP pour 441 189 euros.

Note 6 - Impôt différé

En norme IFRS, les impôts différés doivent être comptabilisés. Un impôt différé actif doit être constaté pour le report en avant de pertes fiscales et de crédits d'impôt non utilisés dans le cadre où il est probable de disposer de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés pourront être imputés.

Bien que le groupe BioAlliance dispose de déficits à hauteur de 37 millions d'euros au 31 décembre 2006, (dont 1 million d'euros provenant de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, non intégrée fiscalement au titre de l'exercice 2006) aucun impôt différé actif n'a été constaté dans la mesure où la Société n'est pas en mesure de pouvoir récupérer à court terme cet actif d'impôt.

Note 7 - Résultat par action

• Résultat net par action

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	(13 165 345)	(7 687 719)
Nombre d'actions ordinaires	8 676 343	8 293 991
Résultat net par action	(1,52)	(0,93)

• Résultat dilué par action

(en euros)	31/12/2006	31/12/2005
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	(13 165 345)	(7 687 719)
Nombre d'actions ordinaires	8 676 343	8 293 991
Effet de la dilution ⁽¹⁾	1 784 972	1 536 644
Nombre d'actions ajusté pour le résultat net dilué	10 461 315	9 830 635
Résultat net dilué	(1,26)	(0,78)

(1) En tenant compte de la conversion en actions de la totalité des BSA BSCE et options attribués à la date de clôture.

VI. Autres informations

• Risque de liquidité

L'ensemble de la trésorerie est placé sur des instruments financiers dont le rendement est lié au taux de marché monétaire.

• Risque de crédit

L'emprunt B.D.P.M.E, pour un montant de 696 000 euros en principal et 4 555 euros en intérêts, a été remboursé en 2006. La Société n'a mis en place aucune nouvelle ligne de crédit auprès des différentes banques.

VII. Information sectorielle

Agissant sur un seul secteur d'activité, BioAlliance n'est pas tenue de fournir une information sectorielle. L'ensemble des actifs, passifs, charges et produits est affecté à l'unique secteur d'activité de BioAlliance.

VIII. Engagements hors bilan

• Options de souscriptions - Stocks options exerçables de la société Eurofins Scientific Inc (EVI)

Dans le cadre du contrat conclu avec la société Eurofins-VIRalliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VIRalliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la société BioAlliance s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stocks options sera déterminé sur la base des comptes de la société EVI clos au 31 décembre 2008. L'exercice des stocks options pourrait intervenir plus tôt, dans le cas où la société EVI procéderait à une opération de fusion ou de consolidation avec une société autre que BioAlliance. Il est également précisé que la société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la société EVI.

• Contrats de location simple (IAS 17)

La Société a conclu divers contrats de location immobilière correspondant à son siège social situé 59, boulevard du Général Martial Valin, Paris 15^e. La charge future minimum est la suivante :

< 1 an	entre 1 et 5 ans	> 5 ans
174 006	490 715	183 736

• Droit individuel à la formation

Compte tenu des incertitudes liées aux modalités d'évaluation de la provision sur le DIF et du caractère non significatif de celle-ci, ce passif n'a pas été enregistré dans les comptes. Il a été considéré comme un passif éventuel. Le nombre d'heures acquises par les salariés du groupe s'élève à 1 164 heures.

IX. Bilan BSA/BCE au 31 décembre 2006

Type	Date d'émission	BSA ou BSPCE autorisés	BSA ou BSPCE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/05	BSA ou BSPCE exercés entre le 01/01/06 et le 31/12/06	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/06	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
BSA - A	14 avril 2003 - Résolution #48	6 600	6 600	Membres du conseil scientifique	5 700	250	5 450	21 800	2,455	13/04/2008
BCE - C	14 avril 2003 - Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés	30 470 ⁽¹⁾	1 420	29 050	116 200	2,455	13/04/2008
BCE - D	14 avril 2003 - Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs	75 360	0	75 360	301 440	2,455	13/04/2008
BCE - E	14 avril 2003 - Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants	30 144	10 048	20 096	80 384	2,455	13/04/2008
BCE & BSA - H	14 avril 2003 - Résolution #52	75 359	73 859 ⁽²⁾	Salariés	49 629 ⁽³⁾	32 265	7 709 BSA 9 655 BCE <u>17 364</u>	69 456	2,455	13/04/2008
BSA - B	17 mars 2004 - Résolution #3	15 000	15 000	Membres du conseil de surveillance	14 000 ⁽⁴⁾	2 900	11 100	44 400	4,093	16/03/2009
BCE - F	19 juillet 2004 - Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420	0	5 420	21 680	4,093	18/07/2009
BCE & BSA - I	19 juillet 2004 - Résolution #6	5 420	0 ⁽⁵⁾	Salariés	0	0	0	0	4,093	18/07/2009
BCE - G	19 juillet 2004 - Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	106 614 ⁽⁶⁾	30 508	76 106	304 424	4,093	18/07/2009
BCE & BSA - J	7 novembre 2005 - Résolution #10	161 000	137 394 ⁽⁷⁾	Dirigeants Salariés membres du conseil de surveillance	0	900 17 297	103 297 ⁽⁸⁾ 0 dont 56 709 ⁽⁹⁾	226 836	10,64 6,14	07/11/2010 07/11/2010
BSA - K	16 mai 2006 - #10	90 000	60 000	Membres du conseil de surveillance et du conseil scientifique	0	0	46 000 14 000 dont 11 500 ⁽¹⁰⁾	12,51 11,80	12,51 11,80	
Total bons	-	-	-	-	-	95 588	403 243 dont 296 655 ⁽⁶⁾ + 11 500 ⁽⁹⁾⁽¹¹⁾	1 186 620 + 11 500		
Total actions	-	-	2 031 336			382 352		1 198 120		

(1) Après exercice de 580 bons et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(3) Après exercice de 5 780 bons et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(4) Après exercice de 1 000.

(5) Non attribués - à annuler.

(6) Après exercice de 625 bons et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le directoire du 24 mars 2006.

(8) Après déduction de 15 900 BCE annulés, voir directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650).

(9) Seuls 56 709 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(10) Seuls 11 500 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(11) 296 655 bons donnant chacun droit à 4 actions et 11 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting + 95 088 non exerçables compte tenu des règles

de vesting (46 588 bons donnant chacun droit à 4 actions + 48 500 bons donnant chacun droit à 1 action).

X. Rémunérations des principaux dirigeants (IAS 24)

Rémunérations versées et avantages de toute nature

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations brutes en euros			BSA - BCE et SO attributions	Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
Mme Anne-Marie Dominique Costantini - Versées en N-1 - Versées en N	137 071 178 377		25 000 (IPO) 5 200 primes invention/brevet	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	Assurance chômage 4 781 4 781	166 852 188 358
M. Gilles Avenard - Versées en N-1 - Versées en N	137 280 173 379		25 000 (IPO)	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	Assurance ch. 4 781 4 781	167 061 178 160
M. Richard Keatinge - Versées en N-1 - Versées en N	153 441 120 139		25 000 (IPO)	21 047 BCE	N/A	178 441 120 139
M. Jean-Claude Deschamps - Versées en N-1 - Versées en N - Restant à verser au titre de N	36 000 50 000	Comités 3 500 7 500 4 500	18 000 (IPO) 24 000 ⁽¹⁾ 6 000	10 000 BSA + 20 000 (25 % acquis déc. 2006)	N/A	57 500 81 500 10 500
M. François Sarkozy - Versées en N au titre de N-1 - Versées en N - Restant à verser au titre de N	3 000 13 500 4 500	Comités - 9 000 3 000	-	5 000 BSA + 20 000 (25 % acquis déc. 2006)	N/A	3 000 22 500 7 500
M. Georges Hibon ⁽²⁾ - Restant à verser au titre de N	1 500		4 000 (observateur)	14 000 BSA (25 % acquis juin 2007)	N/A	5 500
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ING Belgique, représentée par Denis Bijou-Duval	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Capricorn Venture Partners, représentée par C. Stoufs ⁽³⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sigefi Ventures Gestion, représentée par M. Garrigues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(1) Rémunération exceptionnelle décidée par le conseil de surveillance sur proposition du comité des rémunérations, en raison de la constance et de l'importance de l'implication personnelle de Monsieur Deschamps.

(2) Cooptation de Georges Hibon le 25 octobre 2006, rémunération à partir de décembre 2006 plus une allocation forfaitaire de 4 000 euros pour la période commençant fin juillet 2006, au cours de laquelle il a rejoint le conseil de surveillance à titre d'observateur.

(3) Capricorn Venture Partners et Sigefi Ventures Gestion ont tous deux démissionné du conseil de surveillance en 2006, respectivement les 25 octobre et 3 février.

XI. Informations sur la transition IFRS

Compte tenu de la date de transition au 1^{er} janvier 2005, les tableaux de transition suivants sont présentés ci-après :

- Bilan d'ouverture au 1^{er} janvier 2005
- Bilan et compte de résultat au 31 décembre 2005 avec les notes explicatives des retraitements
- Variation des capitaux propres entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2005
- Tableau des flux de trésorerie au 31 décembre 2005

Réconciliation 01/01/2005 (Principes français) et 01/01/2005 (Principes IFRS)

Actif (en euros)	Principes français net 01/01/2005	n° IAS 1	n° IAS 32/39	n° IAS 19	n° IAS 20	Principes IFRS net 01/01/2005
Actifs non courants	580 302					587 913
Immobilisations incorporelles	144 650					144 650
Immobilisations corporelles	316 126					316 126
Immobilisations financières	119 526		7 611 a			127 137
Actifs courants	5 776 859					5 779 810
Créances clients	105 193					105 193
Autres créances	2 707 707					2 707 707
Valeurs mobilières de placement	2 820 969		2 951 a			2 823 920
Disponibilités	142 990					142 990
Total actif	6 357 161		10 562			6 367 723

Passif (en euros)	Principes français net 01/01/2005	n° IAS 1	n° IAS 32/39	n° IAS 19	n° IAS 20	Principes IFRS net 01/01/2005
Capitaux propres	(2 783 447)					3 403 333
Capital	747 089					747 089
Primes	13 741 945					13 741 945
Réserves	(11 278 579)			(27 616)		(11 306 195)
Résultat	(5 993 902)		10 562 a	(17 510) b		(6 000 850)
ORA			6 221 344 d			6 221 344
Autres fonds propres	479 084				(479 084) c	-
Passifs non courants	6 925 649					1 228 515
Provision	3 750			45 126 b		48 876
Emprunts obligataires convertibles	6 221 344		(6 221 344) d			-
Autres dettes financières	700 555					700 555
Autres dettes					479 084 c	479 084
Passifs courants	1 735 875					1 735 875
Dettes financières	1 880					1 880
Dettes fournisseurs	1 115 628					1 115 628
Autres dettes	618 367					618 367
Total passif	6 357 161		10 562	-	-	6 367 723

Note a : Actualisation des dépôts et cautionnement, autres titres immobilisés et VMP.

Note b : Constatation des IDR.

Note c : Reclassement de la subvention ANVAR en dettes.

Note d : Reclassement de l'emprunt obligataire en instrument de capitaux propres.

Réconciliation 31/12/2005 (Principes français) et 31/12/2005 (Principes IFRS)

Actif (en euros)	Principes français net 31/12/2005	n° IAS 1	n° IAS 32/39	n° IAS 19	n° IAS 20	Principes IFRS net 31/12/2005
Actifs non courants	540 373					544 041
Immobilisations incorporelles	134 592					134 592
Immobilisations corporelles	336 792					336 792
Immobilisations financières	68 989		3 668 d			72 657
Actifs courants	32 666 449					32 700 948
Créances clients	55 762					55 762
Autres créances	3 531 313					3 531 313
Trésorerie et équivalents	29 079 374		34 499 d			29 113 873
Total actif	33 206 822		38 167			33 244 989

Passif (en euros)	Principes français net 31/12/2005	n° IAS 1	n° IAS 32/39	n° IAS 19	n° IAS 20	Principes IFRS net 31/12/2005
Capitaux propres	29 581 363					29 564 301
Capital	2 073 498					2 073 498
Primes	52 485 567					52 485 567
Réserves	(17 272 481)		10 562 d	(45 126) e		(17 307 045)
Résultat	(7 705 221)		27 604 d	(10 102) e		(7 687 719)
ORA						-
Autres fonds propres	449 084				(449 084) f	-
Passifs non courants	701 680					1 205 992
Provision	1 125			55 228 e		56 353
Emprunts obligataires convertibles	-					-
Autres dettes financières	700 555					700 555
Autres dettes					449 084 f	449 084
Passifs courants	2 474 695					2 474 695
Dettes financières	5 859					5 859
Dettes fournisseurs	1 662 995					1 662 995
Autres dettes	805 841					805 841
Total passif	33 206 822		38 166	-	-	33 244 988

Compte de résultat (en euros)	Principes français net 31/12/2005	n° IAS 1	n° IAS 32/39	n° IAS 19	n° IAS 20	Principes IFRS net 31/12/2005
Chiffre d'affaires	211 833	(211 833) g				-
Autres produits d'exploitation	3 761 496	(3 552 413)			(103 884) g	105 199
Achats consommés	(79 835)					(79 835)
Charges de personnel	(2 866 736)	102 138 b				(2 764 598)
Charges externes	(7 399 961)	3 913 811 b			103 884 g	(3 382 266)
Impôts et taxes	(82 459)					(82 459)
Dotations nettes aux amortissements	(119 808)	6 917 b				(112 891)
Dotations nettes aux provisions	(1 125)			(10 102) e		(11 227)
Autres produits et charges d'exploitation	(16 860)	(15 830) a/b				(32 690)
Résultat opérationnel courant	(6 593 455)					(6 360 767)
Autres produits et charges opérationnels		(394 156) c				(394 156)
Résultat opérationnel	(6 593 455)					(6 754 923)
Coût de l'endettement financier net	(1 342 941)	394 156 c	27 604 d			(921 181)
Autres produits et charges financières						-
Résultat exceptionnel	(10 200)	10 200 a				-
Impôt sur le résultat	241 375	(252 990) b				(11 615)
Résultat net	(7 705 221)	-	27 604	(10 102)	-	(7 687 719)

Note a : Réaffectation du résultat exceptionnel.

Note b : Réaffectation du CIR par nature.

Note c : Retraitement impact de la TUP de VIRalliance.

Note d : Actualisation des dépôts et cautionnement, autres titres immobilisés et VMP.

Note e : Constatation des IDR.

Note f : Reclassement de la subvention ANVAR en dettes.

Note g : Reclassement des refacturations de charges communes en déduction des charges externes.

Tableau de variation des capitaux propres au 31 décembre 2005

(en euros)	31/12/2004	Affectation résultat	Augmentation	Diminution	31/12/2005
Capital	747 089		1 326 409		2 073 498
Primes d'émission	13 544 261		38 743 502		52 287 763
Primes d'apport	194 738				194 738
Bons de souscription actions	2 947		120		3 067
Report à nouveau débiteur	(11 306 195)	(6 011 412)	10 562		(17 307 045)
Résultat de l'exercice	(6 011 412)	6 011 412	(7 687 719)		(7 687 719)
Total capitaux propres	(2 828 572)	0	32 392 874	0	29 564 302

Tableau des flux de trésorerie nette

(en euros)	31/12/2005 (12 mois)
Résultat net	(7 687 719)
Dotations nettes aux amortissements et provisions dont reprise nette relative à VIRalliance	(2 290 953) (2 418 237)
Capacité d'autofinancement	(9 978 672)
Variation du BFR dont compte courant et créances relatifs à VIRalliance	1 779 443 (2 320 828)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(8 199 228)
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(133 243)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	2 828
Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	(1 152)
Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières dont titres de participation liés à la TUP de VIRalliance	280 177 228 488
Indice de la juste valeur	(3 668)
Variation des prêts et avances consenties dont créances rattachées à des participations liées à la TUP de VIRalliance	370 972 381 952
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	515 914
Sommes nettes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital	32 790 957
Sommes reçues dans le cadre du retraitement des ORA	7 279 075
Encaissements liés aux nouveaux emprunts	
Remboursements d'emprunts	(6 225 899)
Autres flux liés aux opérations de financement	(21 466)
Incidence juste valeur sur capitaux propres	10 562
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	33 833 229
Variation de la trésorerie nette	26 149 915
Trésorerie initiale	2 963 958
Trésorerie finale	29 113 873

Calcul du BFR

(en euros)	31/12/2005 (12 mois)	31/12/2004 (12 mois)	Variation
Clients	55 762	644 659	(588 897)
Autres créances et régularisations	3 531 313	3 987 019	(455 706)
	3 587 075	4 631 678	(1 044 603)
Fournisseurs	1 662 995	1 120 448	542 547
Autres	805 841	613 548	192 293
	2 468 836	1 733 996	734 840
BFR	(1 118 239)	(2 897 682)	1 779 443

20.2.2. Comptes sociaux de l'exercice clos au 31 décembre 2006

Documents comptables annuels non certifiés et non approuvés.

I. - Bilan au 31 décembre 2006 (en euros)

Actif	31/12/2006 (12 mois)	31/12/2005 (12 mois)
Immobilisations incorporelles		
Concessions et brevets, droits similaires	109 340	132 550
Fonds commercial		
Autres immobilisations incorporelles	7 333	2 042
Immobilisations corporelles		
Terrains		
Constructions		
Installations techniques et outillage industriel	103 787	108 371
Autres immobilisations corporelles	300 385	228 421
Immobilisations en cours	18 409	
Immobilisations financières		
Participations	100 000	
Autres titres immobilisés	41 747	36 604
Prêts		
Autres immobilisations financières	46 377	32 385
Total actif immobilisé	727 378	540 373
Stocks et en-cours		
Matières premières, approvisionnements	20 360	
En-cours de production (biens et services)	41 747	
Produits intermédiaires et finis		
Marchandises		
Avances et acomptes versés sur commandes	454 261	
Clients et comptes rattachés	660 455	55 762
Autres créances	3 552 840	3 390 532
Valeurs mobilières de placement		
Actions propres	132 255	
Autres titres	17 321 595	28 920 010
Disponibilités	1 069	159 365
Charges constatées d'avance	1 045 274	140 781
Total actif circulant	23 229 856	32 666 450
Ecart de conversion actif	2 389	
Total actif	23 959 622	33 206 822
Passif		
Capital social	2 169 086	2 073 498
Prime d'émission, de fusion	53 831 899	52 485 567
Réserves :		
Réserve légale		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(24 977 702)	(17 272 481)
Résultat de l'exercice	(11 022 461)	(7 705 221)
Total capitaux propres	20 000 822	29 581 363
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	599 084	449 084
Autres fonds propres		
Total autres fonds propres	599 084	449 084
Provisions pour risques	2 389	
Provisions pour charges	98 391	1 125
Total provisions pour risques et charges	100 780	1 125
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	55 454	706 414
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 308 240	1 662 995
Dettes fiscales et sociales	884 395	742 162
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	10 790	8 656
Produits constatés d'avance		55 023
Total dettes	3 258 879	3 175 250
Ecart de conversion passif	58	
Total passif	23 959 622	33 206 822

II. - Compte de résultat au 31 décembre 2006 (en euros)

Compte de résultat	31/12/2006 (12 mois)	31/12/2005 (12 mois)
Ventes de marchandises		
Production vendue (biens)		
Production vendue (services)	826 676	211 833
Chiffre d'affaires net	826 676	211 833
Production stockée	41 747	
Production immobilisée		
Subventions d'exploitation	180 806	103 834
Reprise sur provisions et transferts de charges	45 375	3 584 234
Autres produits	1 047	73 428
Total produits d'exploitation	1 095 650	3 973 329
Achats de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	205 233	79 835
Variation de stock	(20 360)	
Autres achats et charges externes	7 881 160	7 399 960
Impôts, taxes et versements assimilés	188 356	82 459
Salaires et traitements	2 978 149	1 971 463
Charges sociales	1 362 762	895 273
Dotations aux amortissements sur immobilisations	142 951	119 808
Dotations aux provisions sur actif circulant	30 913	1 125
Autres charges	2 661	16 860
Total charges d'exploitation	12 771 824	10 566 784
Résultat d'exploitation	(11 676 174)	(6 593 455)
Produits financiers de participations	2 630	10 980
Produits financiers d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé		
Reprises sur provisions et transfert de charges		2 418 238
Différences positives de change	9 444	9 416
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placements	441 189	36 612
Total produits financiers	453 262	2 475 245
Dotations aux amortissements et aux provisions	2 389	
Intérêts et charges assimilés	5 436	3 815 468
Différence négative de change	13 494	2 719
Total charges financières	21 319	3 818 187
Résultat financier	431 943	(1 342 941)
Résultat courant avant impôts	(11 244 231)	(7 936 396)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	11 980	
Produits exceptionnels sur opérations en capital	125	
Reprise sur provisions et transferts de charges		
Total produits exceptionnels	12 105	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	25 882	10 200
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	27 156	
Dotation aux amortissements et provisions	97 266	
Total charges exceptionnelles	150 304	10 200
Résultat exceptionnel	(138 199)	(10 200)
Participation des salariés aux fruits de l'expansion		
Impôts sur les bénéfices	(359 968)	(241 375)
Total des produits	1 561 018	6 448 574
Total des charges	12 583 479	14 153 795
Bénéfice ou perte	(11 022 461)	(7 705 221)

III. - Annexe aux comptes annuels

1. Principes et méthodes comptables

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2006 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de commerce et du Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence et de l'indépendance des exercices et en présumant la continuité de l'exploitation.

L'évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode dite des coûts historiques. Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Les comptes sont établis conformément aux dispositions du Code de Commerce et du Plan Comptable Général.

1.1. Immobilisations incorporelles

Les frais de recherche et de développement sont directement inscrits en charges.

Les frais de recherche appliquée peuvent être immobilisés lorsque les conditions suivantes sont simultanément remplies :

- Les projets en cause sont nettement individualisés ;
- Chaque projet doit avoir à la date d'établissement des comptes de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale ;
- Leur coût peut être distinctement établi.

Ces critères sont considérés comme non remplis tant qu'une autorisation de mise sur le marché, n'a pas été obtenue.

Depuis 2002, les frais relatifs aux brevets sont comptabilisés en charge.

Les concessions et brevets sont amortis sur une durée de 10 ans en mode linéaire.

Les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire.

1.2. Immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues ont été les suivantes :

Matériel et outillage	5 ans
Installations spécialisées.....	5 ans
Installations générales	10 ans
Matériel de bureau et informatique	4 ans
Mobilier.....	5 ans

Bien que la Société ne dépasse les seuils fixés dans le cadre de l'application du règlement sur les actifs (2002-10), les méthodes de valorisation et de dépréciation retenues par la Société, sont conformes à cette nouvelle réglementation.

1.3. Immobilisations financières

Les titres de participation ainsi que les autres titres immobilisés sont évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur vénale serait inférieure à la valeur comptable. Cette valeur vénale est appréciée en fonction des perspectives de commercialisation des produits ou de cession de participation.

1.4. Stock et en-cours

Les stocks et en-cours sont évalués au coût d'achat selon la méthode du coût moyen pondéré.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où la valeur vénale est inférieure à la valeur comptable.

1.5. Créances et dettes

Les créances et dettes sont évaluées à leur valeur nominale.

Les dettes et les créances en devises étrangères sont comptabilisées au cours du jour de l'opération et sont réévaluées au cours de clôture. Les écarts de change ainsi constatés sont comptabilisés en écarts de conversion. Une provision pour charge est constatée en cas de perte de change latente.

1.6. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode P.E.P.S.

1.7. Disponibilités

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont évaluées à leur valeur nominale.

2. Faits significatifs survenus au cours de l'exercice

2.1. Création de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma

La société par Actions Simplifiées "Laboratoires BioAlliance Pharma" au capital social de 100 000 euros (100 000 actions à 1 euro) a été créée en date du 20 mars 2006 par la société BioAlliance Pharma. La filiale a pour objet l'exploitation de spécialités pharmaceutiques. Le statut d'établissement pharmaceutique a été demandé à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et obtenu le 5 septembre 2006.

Au 31 décembre 2006, le résultat dégagé par Laboratoires BioAlliance Pharma est une perte de 1 031 612 euros. Cette perte n'est pas représentative de la rentabilité de la société-mère mais reflète simplement les investissements initiaux effectués pour la mise en place du réseau commercial. En conséquence, il n'y a pas lieu de provisionner les titres détenus par Bioalliance Pharma (voir paragraphe 3.3.).

2.2. Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) France de Loramyc®

Le 13 octobre 2006, BioAlliance Pharma a obtenu l'AMM de Loramyc® pour la France accordée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ce produit a été approuvé pour le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, notamment, les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement de radiothérapie et chez les patients infectés par le VIH.

Depuis l'obtention de l'AMM de Loramyc® pour la France, aucun frais de recherche significatif n'a été engagé sur ce produit pour le territoire concerné.

2.3. Poursuite des développements cliniques

Au cours de l'exercice, plusieurs avancées importantes ont été enregistrées dans les programmes de développement clinique de la Société.

En mai 2006 a eu lieu le démarrage de l'essai clinique pivot de Phase III aux Etats-Unis pour l'agent anti-fongique Loramyc® (miconazole Lauriad®). L'indication prévue sur ce territoire est le traitement de la candidose oropharyngée. En accord avec la FDA, cet essai pivot sera effectué chez les patients souffrant de candidose oropharyngée sur une population de malades séropositifs au VIH et permettra l'enregistrement du produit.

A la suite de résultats encourageants montrés par l'essai clinique de Phase I/II de doxorubicine Transdrug[®], BioAlliance Pharma a annoncé le 14 décembre avoir reçu l'accord de l'AFSSAPS pour son essai clinique de Phase II/III concernant ce produit dans le cancer primitif du foie. Cet essai clinique randomisé déterminera l'efficacité de doxorubicine Transdrug[®] administré par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées. Si les résultats confirment l'efficacité de ce traitement, BioAlliance Pharma projette tout d'abord un enregistrement européen de ce produit dans le cadre du statut de médicament orphelin obtenu en Europe. La Société, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des autorités réglementaires, prévoit une première soumission en Europe durant le deuxième semestre 2009.

En parallèle, la Société a également soumis aux autorités réglementaires le protocole de Phase III concernant aciclovir Lauriad[®] dans l'herpès labial et prévoit de débiter cet essai pivot en Europe lors du 1^{er} trimestre 2007.

2.4. Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité a été signé le 6 janvier entre BioAlliance Pharma et ING Securities Bank pour un montant de 150 000 euros. Son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre.

Les actions acquises par ING Securities Bank sont comptabilisées en actions propres et valorisées en valeur comptable.

Le contrat a été résilié au 31 décembre 2006 et un nouveau contrat a été conclu avec CM-CIC Securities en date du 2 janvier 2007.

3. Notes sur le bilan

3.1. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles se composent essentiellement des brevets, marques et logiciels acquis par l'entreprise.

3.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériel de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements acquis par l'entreprise.

3.3. Immobilisations financières

Les titres de participation comprennent les titres détenus dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour un montant de 100 000 euros.

Au 31 décembre 2006, les autres titres immobilisés concernent un nantissement de SICAV contracté le 6 avril 2001 auprès de la banque OBC en garantie d'un bail pour un montant de 41 747 euros.

3.4. Stocks et en-cours

Les stocks de matière première et d'en-cours pour un montant total de 62 107 euros correspondent aux lots commerciaux de Loramyc[®] qui seront vendus en 2007 à compter du lancement du produit en France. Ces stocks sont consignés chez le sous-traitant Cardinal Health en Allemagne.

3.5. Avances et acomptes versés

Le montant de 454 261 euros correspond à un acompte versé à un sous-traitant intervenant dans le cadre d'une étude clinique menée par la Société.

3.6. Clients

Les créances clients représentent un montant de 660 454 euros au 31 décembre 2006 et se décomposent comme suit :

- créances sur la société Eurofins-VIRalliance : 179 583 euros
- créances sur la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 474 560 euros
- autres : 6 311 euros.

L'augmentation par rapport à 2005 est essentiellement due au démarrage de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

Le montant des créances douteuses est de 30 913 euros, une provision pour dépréciation est constatée pour ce montant.

3.7. Autres créances

Les autres créances représentent un montant de 3 552 840 euros au 31 décembre 2006 et se décomposent comme suit :

- créance sur l'Etat-Crédit d'impôt recherche : 2 149 101 euros
- créances sur l'Etat-Crédit de TVA : 495 000 euros
- avances de trésorerie accordées à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 500 000 euros
- autres (dont TVA déductible) : 408 739 euros.

La créance relative au crédit d'impôt recherche (CIR) couvre les exercices 2002 à 2006. Une demande de remboursement concernant le CIR 2002 a été demandé auprès de l'Administration Fiscale au cours de l'exercice pour un montant de 695 380 euros.

3.8. Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2006 se montent à 1 045 274 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses d'assurance.

3.9. Valeurs mobilières de placement

3.9.1. Contrat de liquidité

Le contrat a été résilié au 31 décembre 2006. A la clôture, il n'y a plus de titres détenus et le montant de 132 255 euros représente la totalité des espèces allouées au contrat, après déduction des malis de cession depuis le début du contrat.

3.9.2. Autres titres

Au 31 décembre 2006, le portefeuille de trésorerie se compose de parts de SICAV acquises pour un montant de 17 321 595 euros, valorisés au 31 décembre 2006 à 17 406 636 euros.

3.10. Capitaux propres

Entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006, le capital social augmente de 2 073 498 euros à 2 169 086 euros et les primes passent de 52 485 567 euros à 53 831 899 euros. Ceci est la conséquence des trois augmentations de capital décrites ci-dessous qui ont eu lieu au cours de l'exercice et ont conduit à la création d'un total de 382 352 actions nouvelles.

- 1^{re} opération : réunion du directoire du 30 janvier 2006

Exercice de 500 bons de souscription d'actions (BSA) émis lors de l'assemblée générale du 14 avril 2003, soit la création de 2 000 actions nouvelles.

Exercice de 5 665 bons de souscription de créateur d'entreprise (BCE) émis lors de l'assemblée générale du 14 avril 2003, soit la création de 22 660 actions nouvelles.

- 2^e opération : réunion du directoire du 2 juin 2006, constatant l'augmentation de capital du 31 mai 2006

Exercice de 1 700 BSA émis lors de l'assemblée générale du 17 mars 2004, soit la création de 6 800 actions nouvelles.

Exercice de 5 120 BCE émis lors de l'assemblée générale du 14 avril 2003, soit la création de 20 480 actions nouvelles.

Exercice de 2 500 BCE émis lors de l'assemblée générale du 19 juillet 2004, soit la création de 10 000 actions nouvelles.

- 3^e opération : constatée par le directoire le 2 janvier 2007

Exercice de 1 200 BSA émis lors de l'assemblée générale du 17 mars 2004, soit la création de 4 800 actions nouvelles.

Exercice de 1 900 BSA et 30 798 BCE émis lors de l'assemblée générale du 14 avril 2003, soit la création de 130 792 actions nouvelles.

Exercice de 28 008 BCE émis lors de l'assemblée générale du 19 juillet 2004, soit la création de 112 032 actions nouvelles.

Exercice de 18 197 BCE émis lors de l'assemblée générale du 7 novembre 2005, soit la création de 72 788 actions nouvelles.

3.11. Autres fonds propres

La Société a bénéficié de trois subventions de l'ANVAR, remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 31 mars 2010, le solde au 31 décembre 2006 s'établissant à 599 084 euros.

La première aide, attribuée en 1999, d'un montant de 266 786 euros concerne le programme de transposition industrielle de doxorubicine Transdrug®, avec 133 393 euros de remboursement effectué.

La deuxième aide, attribuée en 2001, d'un montant révisé le 15 décembre 2003 de 145 691 euros concerne le programme de développement du test phénotypique du VIH avec 30 000 euros de remboursement effectué.

La troisième aide, attribuée en 2004, d'un montant de 350 000 euros concerne le programme clinique de Transdrug® doxorubicine.

3.12. Emprunts

La Société a mobilisé le 17 mai 2004 les créances de crédit d'impôt recherche des exercices 2000 et 2001 pour un montant de 871 846 euros au profit de la BDPME.

En contrepartie, la BDPME a octroyé le 27 mai 2004 un prêt de 696 000 euros à la Société qui a été remboursé en totalité en février 2006.

3.13. Dettes

Les dettes fournisseurs augmentent de 1 662 995 euros au 31 décembre 2005 à 2 308 240 euros au 31 décembre 2006 en conséquence de l'accroissement des dépenses liées aux projets de développement.

4. Notes sur le résultat

4.1. Chiffres d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice d'un montant de 826 676 euros se décompose comme suit :

- prestations de service fournies à la société Eurofins-VIRalliance : 422 074 euros
- prestations de services fournies aux Laboratoires BioAlliance Pharma : 394 590 euros
- autres : 10 011 euros.

4.2. Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 11 676 174 euros, à comparer à une perte de 6 593 454 euros au titre de l'exercice 2005. Cette évolution est principalement due à l'augmentation des dépenses liées aux programmes de développement clinique ainsi qu'au renforcement des effectifs de la Société.

4.3. Résultat financier

Le résultat financier correspond principalement aux plus-values de cession de SICAV dans le cadre de la gestion des excédents de trésorerie de la Société.

4.4. Résultat net

Le résultat de l'exercice est une perte de 11 022 461 euros.

5. Engagements hors bilan

5.1. BSA/BCE au 31 décembre 2006

Type	Date d'émission	BSA ou BSCPE autorisés	BSA ou BSCPE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/05	BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/06 et le 31/12/06	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/06	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
BSA - A	14 avril 2003 - Résolution #48	6 600	6 600	Membres du conseil scientifique	5 700	250	5 450	21 800	2,455	13/04/2008
BCE - C	14 avril 2003 - Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés	30 470 ⁽¹⁾	1 420	29 050	116 200	2,455	13/04/2008
BCE - D	14 avril 2003 - Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs	75 360	0	75 360	301 440	2,455	13/04/2008
BCE - E	14 avril 2003 - Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants	30 144	10 048	20 096	80 384	2,455	13/04/2008
BCE & BSA - H	14 avril 2003 - Résolution #52	75 359	73 859 ⁽²⁾	Salariés	49 629 ⁽³⁾	32 265	7 709 BSA 9 655 BCE <u>17 364</u>	69 456	2,455	13/04/2008
BSA - B	17 mars 2004 - Résolution #3	15 000	15 000	Membres du conseil de surveillance	14 000 ⁽⁴⁾	2 900	11 100	44 400	4,093	16/03/2009
BCE - F	19 juillet 2004 - Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420	0	5 420	21 680	4,093	18/07/2009
BCE & BSA - I	19 juillet 2004 - Résolution #6	5 420	0 ⁽⁵⁾	Salariés	0	0	0	0	4,093	18/07/2009
BCE - G	19 juillet 2004 - Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	106 614 ⁽⁶⁾	30 508	76 106	304 424	4,093	18/07/2009
BCE & BSA - J	7 novembre 2005 - Résolution #10	161 000	137 394 ⁽⁷⁾	Dirigeants Salariés membres du conseil de surveillance	0	900 17 297	103 297 ⁽⁸⁾ 0 dont 56 709 ⁽⁹⁾	226 836	10,64 6,14	07/11/2010 07/11/2010
BSA - K	16 mai 2006 - #10	90 000	60 000	Membres du conseil de surveillance et du conseil scientifique	0	0	46 000 14 000 dont 11 500 ⁽¹⁰⁾	11 500	12,51 11,80	
Total bons	-	-	-	-	-	95 588	403 243 dont 296 655 ⁽⁶⁾ + 11 500 ⁽¹¹⁾	1 186 620 + 11 500		
Total actions	-	2 031 336		382 352				1 198 120		

(1) Après exercice de 580 bons et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(3) Après exercice de 5 780 bons et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(4) Après exercice de 1 000.

(5) Non attribués - à annuler.

(6) Après exercice de 625 bons et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le directoire du 24 mars 2006.

(8) Après déduction de 15 900 BCE annulés, voir directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650).

(9) Seuls 56 709 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(10) Seuls 11 500 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(11) 296 655 bons donnant chacun droit à 4 actions et 11 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting + 95 088 non exerçables compte tenu des règles de vesting (46 588 bons donnant chacun droit à 4 actions + 48 500 bons donnant chacun droit à 1 action).

5.2. Engagements de retraite

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Convention Collective : CNN des Industries et de la Chimie

Age de départ en retraite : 65 ans

Date de calcul : 31 décembre 2006

Table de mortalité : TV TD 020-04

Taux d'actualisation : Courbe des taux OAT au 31 décembre 2006

Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 4 %

Taux de rotation (turnover) : par structure d'âge

- pour les salariés de 16 à 35 ans : 13 %
- pour les salariés de 36 à 45 ans : 6,7 %
- pour les salariés de 46 à 49 ans : 3 %
- pour les salariés de 50 ans et plus : 0 %

Taux de charges sociales : 45,3 %

Au 31 décembre 2006, les engagements de retraite s'élevaient à 76 931 euros.

5.3. Options de souscription d'actions BioAlliance au bénéfice des salariés

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, dans sa neuvième résolution, a conféré au directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action.

Le directoire du 30 octobre 2006 a attribué 352 000 options de souscription d'actions au prix de 12,74 euros, assortie de règles de vesting.

Au 31 décembre 2006, aucune option de souscription d'actions en circulation n'est exerçable au regard des règles de vesting.

5.4. Options de souscription d'actions Eurofins-VIRalliance (EVI)

Dans le cadre du contrat conclu avec la société Eurofins-VIRalliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VIRalliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la société BioAlliance s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1^{er} janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stocks options sera déterminé sur la base des comptes de la société EVI clos au 31 décembre 2008. L'exercice des stocks options pourrait intervenir plus tôt, dans le cas où la société EVI procéderait à une opération de fusion ou de consolidation avec une société autre que BioAlliance. Il est également précisé que la société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la société EVI.

5.5. Engagement financier en faveur d'un tiers

En date du 11 septembre 2006, BioAlliance Pharma a signé avec la société ALD Automotive un engagement de poursuite de contrats de location longue durée souscrits par la société Laboratoires BioAlliance Pharma. BioAlliance Pharma s'engage à se substituer au locataire pour toute défaillance de ce dernier dans l'exécution de l'une quelconque de ses obligations, à première demande par le bailleur.

Au 31 décembre 2006, le montant de cet engagement était égal à 197 250 euros.

5.6. Droit individuel à la formation (DIF)

Les droits acquis par les salariés sont de 1 164 heures et la valorisation de cet engagement s'élève à 56 450 euros.

5.7. Contrat de location simple

Cet engagement concerne les baux de la Société.

La valorisation de l'engagement s'élève :

- à moins d'un an : 174 006 euros
- entre 1 et 5 ans : 490 715 euros
- à plus de 5 ans : 183 736 euros

Immobilisations

Cadre A	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles			
Frais d'établissement, de recherche et développement	Total I		
Autres postes d'immobilisations incorporelles	Total II	388 962	10 490
Immobilisations corporelles			
Installations techniques, matériel et outillage industriels		275 468	42 924
Installations générales, agencements et aménagements divers		286 823	90 077
Matériel de bureau et informatique, mobilier		181 075	58 333
Immobilisations corporelles en cours			18 409
	Total III	743 366	209 742
Immobilisations financières			
Autres participations			100 000
Autres titres immobilisés		36 604	41 747
Prêts et autres immobilisations financières		32 385	13 992
	Total IV	68 989	155 739
	Total général (I + II + III + IV)	1 201 317	375 971

Cadre B		Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'origine
		Par virement	Par cession		
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement	Total I			0	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	Total II		25 179	374 273	
Immobilisations corporelles					
Installations techniques, matériel et outillage industriels			2 535	315 857	
Installations générales, agencements et aménagements divers			8 619	368 281	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			26 129	213 279	
Immobilisations corporelles en cours				18 409	
	Total III		37 282	915 826	
Immobilisations financières					
Autres participations				100 000	
Autres titres immobilisés			36 604	41 747	
Prêts et autres immobilisations financières				46 377	
	Total IV		36 604	188 124	
	Total général (I + II + III + IV)	0	99 066	1 478 223	0

Amortissements

		Situation et mouvements de l'exercice			
		Valeur brute début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties/Reprises	Valeur en fin d'exercice
Cadre A					
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement	Total I				0
Autres postes d'immobilisations incorporelles	Total II	254 370	21 645	18 415	257 600
Immobilisations corporelles					
Installations techniques, matériel et outillage industriels		167 097	47 508	2 535	212 070
Installations générales, agencements et aménagements divers		149 965	34 326	5 947	178 345
Matériel de bureau et informatique, mobilier		89 512	39 447	26 129	102 830
	Total III	406 574	121 281	34 611	493 245
	Total général (I + II + III)	660 944	142 926	53 026	750 844

		Ventilations des dotations aux amortissements de l'exercice			Cadre C	Prov amort dérogatoires
		Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
Cadre B						
Immobilisations amortissables						
Immobilisations incorporelles						
Frais d'établissement, de recherche et développement	Total I					
Autres d'immobilisations incorporelles	Total II	21 645				
Immobilisations corporelles						
Installations techniques, matériel et outillage industriels		47 508				
Installations générales, agencements et aménagements divers		34 326				
Matériel de bureau et informatique, mobilier		39 447				
	Total III	121 281				
	Total général (I + II + III)	142 926				

Cadre D		Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net en fin d'exercice
Mouvements des charges à répartir sur plusieurs exercices					
Charges à répartir sur plusieurs exercices					
Primes de remboursement des obligations					

Provisions inscrites au bilan

	Montant au début de l'exercice	Augmentations : dotations exercice	Diminutions : reprises exercice	Montant à la fin de l'exercice
Provisions réglementées	Total I			
Provisions pour risques et charges				
Provisions pour pertes de change		2 389		2 389
Autres provisions pour risques et charges	1 125	97 266		98 391
	Total II	99 655	0	100 780
Provisions pour dépréciations				
Sur titres de participation				
Sur comptes clients		30 913		30 913
Autres provisions pour dépréciations				
	Total III	30 913	0	30 913
	Total général (I + II + III + IV)	1 125	130 567	131 692
Dont dotations et reprises : - d'exploitation		30 913		
- financières		2 389		
- exceptionnelles		97 266		

Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art. 39-1-5 du CGI).

Etats des créances et des dettes

Cadre A	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Etat des créances			
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	46 377	46 377	
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux	30 913	30 913	
Autres créances clients	660 455	660 455	
Personnel et comptes rattachés	3 500	3 500	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	(310)	(310)	
Impôts sur les bénéfices	2 150 227	949 157	1 201 070
Taxe sur la valeur ajoutée	771 053	771 053	
Autres impôts taxes et versements assimilés	909	909	
Divers			
Groupes et associés	500 000	500 000	
Débiteurs divers	127 461	127 461	
Charges constatées d'avance	1 045 274	1 045 274	
Total	5 335 857	4 134 787	1 201 070

Cadre B	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Etat des dettes			
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédits			
- à un an maximum à l'origine	55 454	55 454	
- à plus d'un an à l'origine			
Fournisseurs et comptes rattachés	2 308 240	2 308 240	
Personnel et comptes rattachés	317 994	317 994	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	417 192	417 192	
Taxe sur la valeur ajoutée	81 020	81 020	
Autres impôts, taxes et versements assimilés	68 190	68 190	
Autres dettes	10 790	10 790	
Produits constatés d'avance			
Total	3 258 879	3 258 879	0

Composition du capital social

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 24-12)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale	Nombres de titres			
		Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Remboursés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions	0,25	8 293 991	382 352		8 676 343

Produits à recevoir

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 23)

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	31/12/2006	31/12/2005
Créances rattachées à des participations		
Créances clients et comptes rattachés		
Autres créances	104 768	82 901
Subventions à recevoir	66 883	
Autres	37 885	
Total	104 768	82 901

Charges à payer

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 23)

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	31/12/2006	31/12/2005
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 710	8 414
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 233 824	517 610
Dettes fiscales et sociales	521 931	251 414
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	8 656	8 656
Total	1 771 121	786 093

Produits et charges constatés d'avance

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 23)

Produits constatés d'avance	31/12/2006	31/12/2005
Produits d'exploitation		55 023
Total	0	55 023

Charges constatées d'avance	31/12/2006	31/12/2005
Charges d'exploitation	1 045 274	140 781
Total	1 045 274	140 781

Éléments relevant de plusieurs postes du bilan

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 10 et 24-15)

	Liées	Avec lesquelles la Société a un lien de participation	Montant des dettes ou des créances représentées par des effets de commerce
Capital souscrit, non appelé			
Immobilisations incorporelles			
Avances et acomptes			
Immobilisations financières			
Participations		100 000	
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres titres immobilisés			
Autres immobilisations financières			
Total immobilisations	-	100 000	-
Avances et acomptes versés sur commandes			
Créances			
Créances clients et comptes rattachés		474 560	
Autres créances		500 000	
Capital souscrit appelé, non versé			
Total créances	-	974 560	-
Valeurs mobilières de placement			
Disponibilités			
Dettes			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit			
Emprunts et dettes financières divers			
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes			
Total dettes	-	-	-

Effectif moyen

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 24-22)

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	36	
Agents de maîtrise et techniciens	11	
Employés		
Ouvriers		
Total	47	

Liste des filiales et participations

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 24-11)

	Capital	Quote-part du capital détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A - RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS			
1 - Filiales (plus de 50 % du capital détenu)			
Laboratoires BioAlliance Pharma	100 000	100	(1 031 612)
2 - Participations (de 10 à 50 % du capital détenu)			
B - RENSEIGNEMENTS GLOBAUX SUR LES AUTRES FILIALES ET PARTICIPATIONS			
1 - Filiales non reprise en A :			
a) française			
b) étrangères			
2 - Participations non reprises en A :			
a) française			
b) étrangères			

Résultat et autres éléments caractéristiques de la Société au cours des cinq derniers exercices

(Décret n°67-236 du 23-03-1967)

	30/06/2003	30/06/2004	31/12/2004	31/12/2005	31/12/2006
Capital en fin d'exercice					
Capital social	454 907	614 386	747 089	2 073 498	2 169 086
Nombre d'actions ordinaires	454 907	614 386	747 089	8 293 991	8 676 343
Nombre d'actions à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
Nombre maximum d'actions à créer :	-	-	-	-	-
- par conversion d'obligations					
- par droit de souscription					
Opérations et résultat					
Chiffre d'affaires (H.T.)	135 175	128 359	60 791	211 833	826 676
Résultat avant impôt, participation, dotations au amortissements et provisions	(3 463 531)	(4 660 162)	(2 889 357)	(10 247 651)	(11 108 911)
Impôts sur les bénéfices	662 365	252 651	525 903	241 375	359 968
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(3 658 588)	(5 640 305)	(2 825 386)	(7 705 221)	(11 022 461)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
Résultat par action					
Résultat après impôt, participation, avant dotations au amortissements et provisions	(6,16)	(7,17)	(3,16)	(1,21)	(1,24)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(8,04)	(9,18)	(3,78)	(0,93)	(1,27)
Dividende attribué					
Personnel					
Effectif moyen des salariés	32	34	38	45	47
Montant de la masse salariale	1 188 771	1 666 295	945 680	1 971 463	2 978 149
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. Œuvres)	566 506	515 157	190 107	895 273	1 362 762

20.3. Vérification des informations financières historiques annuelles

20.3.1. Comptes consolidés - exercice clos le 31 décembre 2006

(i) Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2006 (normes IFRS)

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société BioAlliance Pharma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2006, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Votre société a réalisé, conformément à la norme IFRS 2, une évaluation en date d'attribution des bons de parts de créateurs d'entreprise et des options de souscription d'actions attribués au personnel afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat, tel que cela est décrit dans la note 4.2 de l'annexe "Paiements en actions (IFRS 2)". Nous nous sommes assurés du caractère raisonnable des hypothèses retenues et des évaluations qui en résultent.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 27 mars 2007

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

Membre Français de Grant Thornton International
Thierry Dartus

ERNST & YOUNG Audit
Franck Sebag

20.3.2. Comptes sociaux - exercice clos le 31 décembre 2006

(ii) Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2006 (normes françaises)

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2006 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société BioAlliance Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance l'élément suivant :

La note I.3 aux états financiers présente les principes et méthodes comptables relatifs aux immobilisations financières et précise que les titres de participation font l'objet d'une dépréciation lorsque leur valeur vénale est inférieure à la valeur comptable, cette valeur vénale étant notamment appréciée en fonction des perspectives de commercialisation des produits. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Société, nous avons vérifié le caractère approprié de la méthode comptable visée ci-dessus et apprécié sa correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à revoir le caractère raisonnable des estimations et hypothèses significatives retenues par la Direction.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels ;
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris-La Défense et Paris, le 27 mars 2007

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Franck Sebag

Grant Thornton

Membre Français de Grant Thornton International

Thierry Dartus

(iii) Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2006

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés. Il n'entre pas dans notre mission de rechercher l'existence éventuelle de tels conventions et engagements.

1 Convention et engagement autorisés au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement conclu au cours de l'exercice et soumis aux dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

2 Conventions et engagements visés à l'article L. 225-90

Nous vous présentons également notre rapport sur la convention ou l'engagement soumis aux dispositions de l'article L. 225-90 du Code de commerce.

En application de l'article L. 823-12 de ce Code, nous vous signalons que ces conventions ou engagements n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Il nous appartient, sur la base des informations qui nous ont été données, de vous communiquer les caractéristiques et les modalités essentielles de ces conventions et engagements ainsi que les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Convention de prestations de services « Technical Assistance and Research Agreement »

Membre du directoire concerné : M. Gilles Avenard.

BioAlliance Pharma a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale VIRalliance, à une filiale du groupe Eurofins aux Etats-Unis, EVI Inc., dont M. Gilles Avenard est administrateur. Corrélativement, BioAlliance Pharma s'est engagé à fournir un support au transfert de savoir, au titre d'un contrat d'assistance technique et recherche. EVI Inc. rembourse les coûts réels des prestations effectuées par la société dans la limite de 500 000,00 USD au titre de l'année 2006, celles-ci se sont élevées à 460 000 euros au cours de l'exercice.

La convention avait été portée à la connaissance de l'ensemble des membres du conseil de surveillance lors des différentes phases d'avancement du projet de transfert et de la convention qui s'y rattachait, et en dernier lieu, lors de la séance du conseil de surveillance en date du 18 novembre 2005, au cours de laquelle la finalisation de la convention avait été exposée au Conseil qui avait manifesté son accord. Cependant, l'autorisation n'avait pas été formellement donnée dans les conditions prévues à l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Paris-La Défense et Paris, le 27 mars 2007

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Franck Sebag

Grant Thornton

Membre Français de Grant Thornton International

Thierry Dartus

20.4. Date des dernières informations financières

Publication du chiffre d'affaires hors taxes du quatrième trimestre 2006 au bulletin des annonces légales obligatoires (BALO) du 12 février 2007.

20.5. Informations financières intermédiaires et autres

Non applicable.

20.6. Politique de distribution des dividendes

BioAlliance Pharma n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur de l'entreprise. Les éventuels résultats distribuables durant la phase de développement de l'activité seront conservés par la Société et utilisés pour développer ses activités.

Par la suite, en fonction des réserves distribuables, la Société entend adopter une politique de distribution de dividendes reflétant l'augmentation des gains et des liquidités générés par l'activité. La Société ne prévoit cependant pas le versement de dividendes dans un futur proche.

20.7. Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société est actuellement partie à une procédure arbitrale avec un salarié, concernant un brevet cédé à EVI Inc. dans le cadre du transfert des activités diagnostiques. La Commission Nationale des Inventeurs Salariés a rendu un avis favorable à la Société, en date du 12 mars 2007, classant l'invention comme invention de mission et indiquant que la rémunération de la personne serait fixée au moment de la commercialisation de l'invention, en fonction de son succès.

D'autre part, deux salariés ont saisi le conseil des Prud'hommes à la suite de leur licenciement. Cependant ces procédures ne sont pas de nature à avoir un impact défavorable significatif sur l'activité ou les résultats de la Société.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucune action judiciaire ne la menace pour un montant significatif ni n'est susceptible d'avoir un impact défavorable significatif sur son activité ou son résultat.

20.8. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

La Société estime que, compte tenu de ses activités actuelles de recherche et de développement, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des tendances qui seraient susceptibles d'affecter sa production, ses ventes, ses stocks, ses coûts, et ses prix de ventes, depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2006 jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Chapitre 21

informations complémentaires

21.1. Principales dispositions statutaires

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

21.1.1. Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet :

- la conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant ;
- l'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- la prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- la prestation de services, le conseil, la recherche, le développement et le marketing dans le domaine de la santé ;
- et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société.

21.1.2. Répartition statutaire des bénéfices (articles 29 et 30 des statuts)

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, ou de le reporter à nouveau.

Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est prélevé cinq pour cent (5 %) pour constituer le fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale devient inférieure à ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des sommes à porter en réserve, en application de la loi et des statuts, et augmenté du report bénéficiaire.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves, en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes seront prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes votés par l'assemblée générale sont fixées par elle ou, à défaut, par le directoire de la Société.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes en numéraire doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation en justice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en espèces ou en actions nouvelles dans les conditions fixées par la loi.

21.1.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (article 7 des statuts)

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

21.1.4. Droits et obligations généraux attachés aux actions (article 12 des statuts)

Chaque action donne droit dans les bénéfices et dans l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales dans les conditions fixées par la loi et par les statuts de la Société.

Sous réserve de leur date de jouissance, toutes les actions sont assimilables entre elles.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Les droits et obligations attachés à l'action la suivent dans quelle que main qu'elle passe.

La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts de la Société et aux décisions de l'assemblée générale.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, les propriétaires qui ne possèdent pas ce nombre auront à faire leur affaire personnelle du groupement, et éventuellement de l'achat ou de la vente du nombre d'actions nécessaires.

Sous réserve des dispositions légales, aucune majorité ne peut leur imposer une augmentation de leurs engagements.

21.1.5. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires, statuant conformément aux lois et règlements applicables. Toutefois, les engagements des actionnaires ne peuvent être augmentés qu'à l'unanimité.

21.1.6. Droit au dividende (articles 12 et 30 des statuts)

Chaque action donne droit dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits.

21.1.7. Droit de vote (article 12 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent, chaque action donnant droit à une voix.

Les statuts ne contiennent pas de stipulations prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires ou limitant les droits de vote attachés aux actions.

21.1.8. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)

La Société est dirigée par un directoire qui exerce ses fonctions sous le contrôle du conseil de surveillance (voir chapitre 14 du présent document de référence).

21.1.9. Assemblées générales (article 19 des statuts)

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblée générale ordinaire, spéciale ou extraordinaire selon la nature des décisions devant être prises.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne peut toutefois augmenter les engagements des actionnaires.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

21.1.10. Convocations aux assemblées (article 20 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

21.1.11. Participations aux assemblées (article 22 des statuts)

Dans sa rédaction actuelle, l'article 22 des statuts prévoit les disposition suivantes :

“Le droit de participer aux assemblées est subordonné :

- en ce qui concerne les titulaires d'actions nominatives, à la justification d'une inscription des actions au nom de l'actionnaire sur les comptes de la Société cinq jours au moins avant la date de réunion de l'assemblée générale ;
- en ce qui concerne les titulaires d'actions au porteur, au dépôt, cinq jours au moins avant la date de la réunion de l'assemblée générale, dans les conditions prévues à l'article 136 du décret du 23 mars 1967, aux lieux indiqués par l'avis de convocation, d'un certificat délivré par l'intermédiaire teneur de leur compte, constatant l'indisponibilité des actions inscrites en compte jusqu'à la date de l'assemblée générale.

Le directoire peut supprimer ou abrégé les délais visés aux deux alinéas ci-dessus à condition que cela soit au profit de tous les actionnaires.”

Cependant, pour mettre les statuts en conformité avec les dispositions du décret N° 2006-1566 du 11 décembre 2006, relatives au droit d'accès aux assemblées générales, il est prévu de soumettre à l'assemblée générale des actionnaires du 24 avril 2007 la rédaction suivante :

“Tout actionnaire a le droit d'assister aux assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, s'il est justifié, dans les conditions légales, de l'enregistrement comptable de ses titres à son nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour son compte en application du septième alinéa de l'article 228-1 du Code de commerce, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.”

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée sur simple justification de son identité, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint ; ou
- voter par correspondance (y compris par voie électronique) ; ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire ;

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

21.1.12. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle

Aucune disposition des statuts, du règlement intérieur ou d'un pacte d'actionnaires, ne pourrait, à la connaissance de la Société, avoir pour effet de retarder de différer ou d'empêcher un changement de contrôle de la Société.

21.1.13. Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts)

Les actions entièrement libérées sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire.

Sauf en cas d'inscription en compte au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires, la propriété des actions résulte de leur inscription au nom de leurs titulaires, soit sur les registres tenus par la Société, ou un mandataire de celle-ci, pour les actions nominatives, soit sur les registres tenus par un intermédiaire financier habilité pour les actions au porteur.

21.1.14. Identification des détenteurs de titres au porteur (article 10 des statuts)

En vue de l'identification des détenteurs de titres au porteur, la Société peut demander au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements visés à l'article L. 228-2 du Code de commerce. Ainsi, la Société est en droit de demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, le nom et l'année de naissance ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination et l'année de constitution, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées générales ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

La Société, au vu de la liste transmise par le dépositaire central, a la faculté de demander dans les mêmes conditions, soit par l'entremise de ce dépositaire central, soit directement aux personnes figurant sur cette liste et dont la Société estime qu'elles pourraient être inscrites pour compte de tiers, les mêmes informations concernant les propriétaires des titres. Ces personnes sont tenues, si elles ont la qualité d'intermédiaire, de révéler l'identité des propriétaires de ces titres. L'information est fournie directement à l'intermédiaire financier habilité teneur de compte, à charge pour ce dernier de la communiquer, selon le cas, à la Société ou au dépositaire central.

S'il s'agit de titres de forme nominative donnant immédiatement ou à terme accès au capital, l'intermédiaire inscrit pour le compte d'un propriétaire n'ayant pas son domicile sur le territoire français est tenu de révéler l'identité des propriétaires de ces titres ainsi que la quantité des titres détenus par chacun d'eux, sur simple demande de la Société ou de son mandataire, laquelle peut être présentée à tout moment.

Aussi longtemps que la Société estime que certains détenteurs dont l'identité lui a été communiquée le sont pour le compte de tiers propriétaires des titres, elle est en droit de demander à ces détenteurs de révéler l'identité des propriétaires de ces titres. A l'issue de cette demande, la Société pourra demander à toute personne morale propriétaire de ses actions et possédant des participations dépassant 2,5 % du capital ou des droits de vote, de lui faire connaître l'identité des personnes détenant directement ou indirectement plus du tiers du capital ou des droits de vote de la personne morale propriétaire des actions de la Société.

En cas de violation des obligations visées ci-dessus, les actions ou les titres donnant accès immédiatement ou à terme au capital et pour lesquels ces obligations n'ont pas été respectées seront privés des droits de vote pour toute assemblée générale, qui se tiendrait jusqu'à la date de régularisation de l'identification, et le paiement du dividende correspondant sera différé jusqu'à cette date.

En outre, au cas où la personne inscrite méconnaîtrait sciemment ces obligations, le tribunal dans le ressort duquel la Société a son siège social pourra, sur demande de la Société ou d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5 % du capital, prononcer la privation totale ou partielle, pour une durée totale ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote attachés aux actions ayant fait l'objet d'une demande d'information de la Société et éventuellement, pour la même période, du droit au paiement du dividende correspondant.

21.1.15. Franchissements de seuils (article 8 des statuts)

Conformément aux dispositions du Code de commerce, toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert détenant des titres de capital au porteur inscrits en compte chez un intermédiaire habilité et qui vient à posséder un nombre d'actions de la Société représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote informe la Société et l'AMF dans un délai fixé par décret en Conseil d'Etat, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. Cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'AMF. Ces informations sont également transmises, dans les mêmes délais et conditions, lorsque la participation au capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils ci-dessus visés.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée conformément aux dispositions légales rappelées ci-dessus sont privées du droit de vote pour toute assemblée générale qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

En outre, les statuts prévoient que toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelle que manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions représentant une fraction égale à 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social de la Société dans un délai de quinze jours à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France. Cette information est renouvelée pour le franchissement de chaque fraction additionnelle de 1 % du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social ou des droits de vote possédée devient inférieure à 1 % ou à multiple de 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant, ensemble ou séparément, 1 % au moins du capital ou des droits de vote aux assemblées de la Société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 dernier alinéa du Code de commerce.

Entre l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé au 7 décembre 2005 et le 7 février 2006, trois déclarations de franchissement de seuil sont intervenues :

	En capital			Franchissement de seuil			En droit de vote	
	Seuils franchis	Sens	Actions	%	Seuils franchis	Sens	Nombre de droits de vote	%
Sigefi Private Equity en janvier 2006	5 %	Hausse	448 067 *	5,42 %	5 %	Hausse	448 067	5,42 %
Jupiter Asset Management Limited le 18 août 2006	2 %	Hausse	188 000 **	2,250 %	2 %	Hausse	188 000	2,250 %
Sigefi Ventures Gestion le 5 février 2007	5 %	Baisse	135 447 ***	1,54 %	5 %	Baisse	135 447 ***	1,54 %

* Nombre d'actions composant le capital de la Société après admission et nombre de droits de vote ayant servi de base au calcul de seuils : 8 266 051.

** Nombre d'actions composant le capital de la Société après admission et nombre de droits de vote ayant servi de base au calcul de seuils : 8 349 452.

*** Nombre d'actions composant le capital de la Société après admission et nombre de droits de vote ayant servi de base au calcul de seuils : 8 812 915.

21.2. Capital social

21.2.1. Forme et mode d'inscription en compte des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire, tant qu'elles sont admises aux négociations sur un marché réglementé. Si cette condition venait à ne plus être remplie, les actions prendraient obligatoirement la forme nominative. Elles donnent lieu à inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

Les comptes d'actions nominatives sont tenus par la Société Générale, mandataire désigné par la Société.

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires.

La transmission des actions, quelle que soit leur forme, s'opère par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

21.2.2. Montant du capital

A la date du 31 décembre 2006, le capital social est fixé à 2 169 085,75 euros.

Il est divisé en 8 676 343 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune.

Les actions composant le capital de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

L'évolution du capital social de la Société est retracée à la section 21.2.9. du présent document de référence.

21.2.3. Modifications du capital social (article 8 des statuts)

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

21.2.4. Achat par la Société de ses propres actions

21.2.4.1. Objectifs du programme de rachat et utilisation des titres rachetés

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 18 novembre 2005 a, aux termes de sa première résolution, autorisé le directoire à mettre en œuvre un programme de rachat d'actions conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

- a) animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers ;
- b) mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce ;
- c) attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;
- d) attribution d'actions à des salariés et, le cas échéant, des mandataires sociaux au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise, dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre des articles L. 443-1 et suivants du Code du travail ;
- e) achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- f) remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- g) annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la septième résolution de la présente assemblée.

Le détail de ce programme de rachat est disponible au siège social de la Société ou sur le site internet de l'AMF.

Le directoire de la Société du 5 janvier 2006 a décidé de procéder au lancement effectif du premier programme de rachat d'actions, avec pour objectif l'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement, dans le cadre de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003.

Dans le cadre de la mise en œuvre de cet objectif d'animation du marché secondaire et de liquidité de l'action BioAlliance Pharma, la Société a conclu le 6 janvier 2006 avec la société ING Securities Bank (France) un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des entreprises d'investissement reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers. Ce contrat a été mis en œuvre au cours de l'année 2006, puis résilié le 31 décembre 2006.

L'assemblée générale du 16 mai 2006, dans sa septième résolution, a remplacé le premier programme de rachat d'actions par un programme strictement identique, pour en proroger la durée jusqu'au 16 novembre 2008 inclus, soit à l'échéance d'une période de 18 mois à compter de la date de ladite assemblée. Le détail de ce second programme de rachat est également disponible au siège social de la Société ou sur son site internet.

Le directoire de la Société en date du 2 janvier 2007 a décidé de procéder au lancement effectif de ce deuxième programme de rachat d'actions, avec pour objectif l'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement, dans le cadre de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003.

Dans le cadre de la mise en œuvre de cet objectif d'animation du marché secondaire et de liquidité de l'action BioAlliance Pharma, la Société a conclu le 2 janvier 2007 avec la société CM-CIC Securities un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des entreprises d'investissement reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers. Ce contrat a été mis en œuvre à compter du 2 janvier 2007.

21.2.4.2. Mise en œuvre du programme de rachat

Pour la mise en œuvre du contrat de liquidité précité du 6 janvier 2006 avec ING Securities Bank (France), la somme de 150 000 euros a été affectée au compte de liquidité. Pour celle du contrat de liquidité du 2 janvier 2007 avec CM-CIC Securities, la somme de 250 000 euros a été affectée au compte de liquidité. La Société a procédé, dans ce cadre, aux opérations suivantes :

	Nombre d'actions achetées	Nombre d'actions vendues	Cours moyen à l'achat	Cours moyen de vente	Nombre des actions inscrites au nom de la Société	Fraction de capital
Programme de rachat pur contrat de liquidité	0	0	0	0	0	0
Janvier 2006	13 629	9 815	13,26	13,27	3 814	0,045 %
Février 2006	9 968	9 043	14,10	14,06	4 739	0,056 %
Mars 2006	7 570	7 746	13,46	13,42	4 563	0,054 %
Avril 2006	10 685	8 769	13,52	13,39	6 479	0,078 %
Mai 2006	11 352	6 682	12,71	12,69	11 149	0,133 %
Juin 2006	3 121	8 809	12,02	11,95	5 461	0,065 %
Juillet 2006	14 678	7 894	11,38	11,14	12 245	0,147 %
Août 2006	5 078	10 745	10,22	10,44	6 578	0,079 %
Septembre 2006	7 002	6 762	11,22	11,36	6 818	0,082 %
Octobre 2006	16 080	13 208	13,00	12,75	9 690	0,116 %
Novembre 2006	15 300	17 988	12,17	12,22	7 002	0,084 %
Décembre 2006	8 083	15 085	12,08	12,46	0	-
Total	122 546	122 546	12,57 ⁽¹⁾	12,42 ⁽¹⁾	0	-
Janvier 2007	34 231	29 070	13,89	13,87	5 161	0,058 %
Février 2007	45 050	44 235	12,90	12,93	5 976	0,068 %

(1) Moyenne pondérée calculée sur l'année.

Tous les achats et ventes réalisés par la Société sur ses titres depuis leur admission aux négociations sur un marché réglementé, l'ont été dans le cadre du contrat de liquidité afin d'assurer la régularisation du cours de l'action.

Compte tenu du fait que les achats et ventes d'actions sont réalisés par CM-CIC Securities, au 28 février 2007, la Société détient 5 976 de ses propres actions d'une valeur nominale de 1 494 euros et d'une valeur comptable de 76 615,39 euros.

21.2.5. Titres non représentatifs du capital

Hormis les BSA et les BCE et les options de souscription d'actions décrits à la section 21.2.6. du présent document de référence, la Société n'a pas émis de titres non représentatifs du capital social.

21.2.6. Titres donnant accès au capital

La Société a émis deux catégories de titres donnant accès au capital : d'une part des valeurs mobilières donnant accès au capital, des BSA et des BCE, et d'autre part, des options de souscription d'actions. L'augmentation de capital résultant de l'exercice de chacune de ces catégories a été autorisée par l'assemblée générale mixte ou extraordinaire des actionnaires de la Société.

Les plans de BSA/BCE ainsi que le plan d'options de souscription d'actions autorisé par l'assemblée générale du 16 mai 2006 sont exposés à la section 15.2.1. du présent document de référence.

21.2.6.1. Bons de souscription d'actions et bons de créateur d'entreprise

Au 31 janvier 2007, en tenant compte des annulations et des exercices, l'ensemble des BCE et BSA attribués et non encore exercés représente un total de 369 100 bons permettant de souscrire 1 296 400 actions. Ces montants résultent de l'hypothèse d'un vesting total, c'est-à-dire qu'ils prennent en compte l'ensemble des bons attribués, quelles que soient leurs dates d'acquisition définitives. La dilution globale (correspondant à l'ensemble des plans), calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice des BSA et BCE, par rapport au nombre d'actions de la Société existant potentiellement tel que défini à la section 21.2.6.3. du présent document de référence, s'élève à 12,39 %.

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA et des BCE émis par la Société mais non encore exercés par leurs titulaires au 31 janvier 2007.

	BSA			BCE			BCE & BSA			BSA	
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	
Date de l'assemblée	14/04/03 #48	17/03/2004	14/04/03 #49	14/04/03 #50	14/04/03 #51	19/07/04	19/07/2004	14/04/03 #52	7/11/2005	16/05/2006	
Nombre de bons autorisés	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144	5 420	114 157	75 359	161 000	90 000	
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	26 400	60 000	153 600	301 440	120 576	21 680	456 628	301 436	644 000	90 000	
Nombre de bons attribués	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144	5 420	114 157	61 100 BCE 12 759 BSA	137 394	60 000	
Nombre de titulaires	7	2	16	2	3	2	7	53	13	4	
Nombre de bons caducs ⁽⁵⁾	-	-	7 350	-	-	-	6 918	19 950	39 506	-	
Point de départ d'exercice des bons	14/04/2003	17/03/2004	14/04/2003	14/04/2003	14/04/2003	19/07/2004	19/07/2004	14/04/2003	7/11/2005	-	
Date ultime d'exercice	13/04/2008	16/03/2009	13/04/2008	13/04/2008	13/04/2008	18/07/2009	18/07/2009	13/04/2008	7/11/2010	-	
Prix d'exercice par action	€2,455	€4,093	€2,455	€2,455	€2,455	€4,093	€4,093	€2,455	120 097 à €10,64 17 297 à 6,14	46 000 à €12,51 14 000 à €11,80	
Nombre de bons exercés au 31 janvier 2007	1 150	3 900	27 000	0	10 048	0	38 051	36 620 BCE 3 150 BSA	18 697	0	
Solde des bons pouvant être exercés au 31 janvier 2007	5 450	11 100	4 050	75 360	20 096	5 420	69 188	8 930 BCE 6 709 BSA	102 797	60 000	
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 janvier 2007	21 800	44 400	16 200	301 440	80 384	21 680	276 752	62 556	411 188	60 000	
(données retraitées de la division du nominal)											
Dilution (%) ⁽⁵⁾	0,21 %	0,42 %	1,15 %	2,88%	0,77 %	0,21 %	3,65 %	0,60 %	3,93 %	0,57 %	

(1) Les données ont été retraitées après la division du nominal autorisée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005.

(2) Les bénéficiaires des bons étaient (A) des conseillers et membres du conseil scientifique, (B) des membres indépendants du conseil de surveillance, (C) les dirigeants et salariés, (D) les fondateurs, (E) les dirigeants, (F) les fondateurs, (G) les cadres dirigeants, (H) les salariés, (I) les salariés, (J) les salariés, membres indépendants du conseil de surveillance et salariés, (K) les membres indépendants du conseil de surveillance et les membres du conseil scientifique.

(3) Le nombre de bons caducs ou annulés reflète (i) 7 350 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (C), (ii) 1 500 BCE non attribués et annulés (H), (iii) 18 450 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (H), (iv) 6 918 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (G), (v) 23 606 BSA/BCE non attribués et annulés le 24 mars 2006 et 15 900 BCE annulés le 2 janvier 2007 (J).

(4) Les bons J et K font l'objet d'un vesting sur plusieurs années décrit à la section 15.2.1. du présent document de référence.

(5) La dilution indiquée est calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice des BSA et BCE, par rapport au nombre d'actions de la Société existant potentiellement tel que défini à la section 21.2.6.3 du présent document de référence.

21.2.6.2. Options de souscription d'actions

Au 31 janvier 2007, l'ensemble des options de souscription d'action attribuées et non encore exercées représente un total de 352 000 options permettant de souscrire 352 000 actions. Comme pour les bons, ces montants résultent de l'hypothèse d'un vesting total, c'est-à-dire qu'ils prennent en compte l'ensemble des options attribuées, quelles que soient leurs dates d'acquisition définitives. La dilution, calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice des SO par rapport au nombre d'actions de la Société existant potentiellement tel que défini à la section 21.2.6.3. du présent document de référence, s'élève à 3,36 %.

21.2.6.3. Récapitulatif du capital potentiel

Conformément à la norme IAS 33, le capital potentiel est calculé en prenant en compte l'ensemble des bons et options attribués, quelles que soient leurs dates d'acquisition définitives soit, au 31 janvier 2007, 10 461 315 actions. Ce total résulte de l'addition du capital constaté au 31 décembre 2006 (8 812 915), des actions créées entre le 31 décembre 2006 et le 31 janvier 2007 (136 572), des actions pouvant être souscrites au titre des BSA/BCE (1 296 400) et des actions pouvant être souscrites au titre des SO (352 000).

21.2.7. Capital autorisé et non émis

La Société a autorisé les augmentations de capital, non réalisées au jour de l'enregistrement du présent document de référence, pouvant résulter de l'exercice des BSA/BCE et des options décrits respectivement aux sections 21.2.6.1. et 21.2.6.2. du présent document de référence.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire du 18 novembre 2005 a autorisé :

- le directoire, conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et pour une période de 18 mois à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur l'Eurolist d'Euronext Paris, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, à annuler, sur ses seules décisions, en une ou plusieurs fois, aux époques qu'il appréciera, les actions de la Société détenues par celle-ci dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme de rachats décidé par la Société, dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois et à réduire corrélativement le capital en imputant la différence entre la valeur d'achat des actions annulées et leur valeur nominale sur les primes et réserves disponibles. Cette disposition a été renouvelée par la huitième résolution de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006 ;
- le directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables et pour une durée de 26 mois, à décider de procéder à l'émission, en France ou à l'étranger, en une ou plusieurs fois, à l'époque ou aux époques qu'il fixera et dans les proportions qu'il appréciera, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires de la Société ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, au capital de la Société, lesdites actions conférant les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance, dans la limite de trois millions (3 000 000) d'euros de nominal pour l'augmentation de capital ;
- le directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur et pour une durée de 26 mois, à augmenter en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, le capital social de la Société par l'incorporation au capital, successive ou simultanée, de tout ou partie des réserves, bénéfices ou primes d'émission, de fusion ou d'apport, par création et attribution gratuite d'actions ou par élévation du nominal des actions existantes ou par une combinaison de ces deux procédés, le montant nominal de la ou des augmentations de capital susceptibles d'être ainsi décidées s'imputant sur le plafond global fixé au paragraphe 2 ci-dessus.

L'assemblée générale extraordinaire du 18 novembre 2005 a limité à trois millions (3 000 000) d'euros le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des autorisations ci-dessus, compte tenu du montant nominal des actions à émettre en supplément, pour préserver les droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital. Ce plafond a été imputé par deux augmentations de capital du 7 décembre 2005 à hauteur respectivement de 136 821,75 et de 13 150 euros en nominal.

21.2.8. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, à la date de l'enregistrement du présent document de référence, les actions de la Société ne font pas l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option.

21.2.9. Evolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2004

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices (depuis le 1^{er} janvier 2004), afin de prendre en compte notamment le financement intervenu le 14 avril 2003. Les informations présentées dans ce tableau n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour tenir compte de la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société.

Tableau d'évolution du capital depuis le 1^{er} janvier 2004

Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital en €	Prime globale émission en €	Montants successifs du capital en €	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions en €
02/03/2004	Augmentation de capital (exercice de BSA - AGE 14/04/2003)	159 479	159 479	2 451 192,23	614 386	614 386	1
26/07/2004	Augmentation de capital (exercice de BSA - AGE 19/07/2004)	36 653	36 653	563 356,61	651 039	651 039	1
03/01/2005	Augmentation de capital (exercice de BSA - AGE 19/07/2004)	96 050	96 050	2 261 977,50	747 089	747 089	1
14/06/2005	Augmentation de capital (remboursement d'obligations en actions et exercice de BSA - AGE 14/04/2003)	618 692	618 692	5 651 859,84	1 365 781	1 365 781	1
12/12/2005	Division du nominal	4 097 343	-	-	-	5 463 124	0,25
12/12/2005	Augmentation de capital à l'occasion de l'introduction sur l'Eurolist	2 255 640	563 910	29 436 102	1 929 691	7 718 764	0,25
12/12/2005	Augmentation de capital (remboursement des ORA 2005)	547 287	136 821,75	7 142 252,75	2 066 512,75	8 266 051	0,25
30/01/2006	Augmentation de capital par exercice de BSA et BCE	52 600	13 150	120 076	2 079 662,75	8 318 651	0,25
31/05/2006	Augmentation de capital par exercice de BSA et BCE	37 280	9 320	109 712,40	2 088 982,75	8 355 931	0,25
31/12/2006	Augmentation de capital par exercice de BSA et BCE	320 412	80 103	1 182 244,64	2 169 085,75	8 676 343	0,25

21.2.10. Nantissements

21.2.10.1. Nantissements d'actions de la Société

Néant.

21.2.10.2. Nantissements d'actifs de la Société

La Société n'a consenti aucun nantissement portant sur ses actifs, hormis le nantissement de valeurs mobilières de placement d'un montant de 41 747 euros consenti au bénéfice de la société d'Investisseurs Fonciers et Participation, en garantie du bail portant sur les locaux de la Société.

21.3. Informations sur le titre

21.3.1. Place de cotation

Les actions de la Société ont été introduites sur le marché Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005 et sont cotées sous le code ISIN FR0010095596 (mnémonique : BIO). Le cours d'introduction a été fixé à 13,30 euros par action. Auparavant, elles ne faisaient l'objet d'aucune cotation sur une place financière française ou étrangère.

Compte tenu d'un nombre d'actions composant le capital de la Société à 8 676 343 actions et d'un cours de clôture en date du 29 décembre 2006 de 14,10 euros, la capitalisation boursière à la clôture de l'exercice était de 122 336 436 euros.

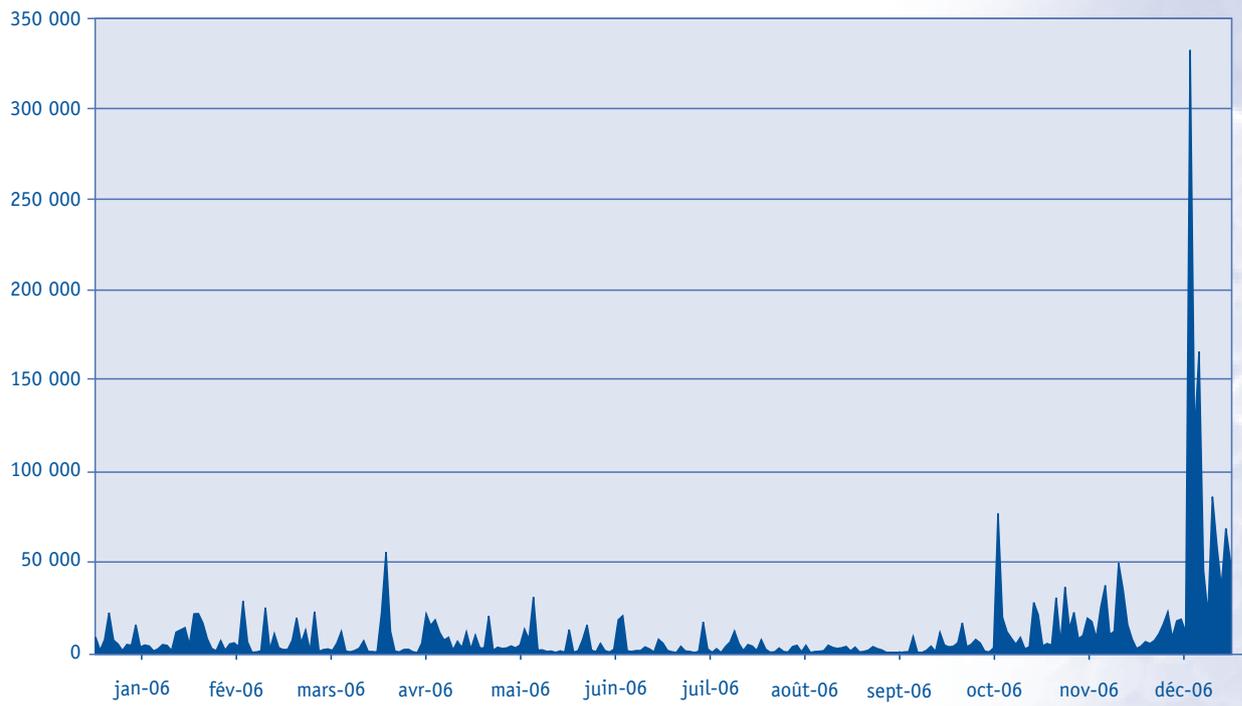
21.3.2. Evolution et cours de l'action

Les graphiques ci-dessous retracent l'évolution des cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2006 :

BIO : Cours de l'action 2006



BIO : Volumes de transactions 2006



Note (source : données issues du site internet d'Euronext Paris)

Chapitre 22

contrats importants

Les contrats de licences et d'acquisition de brevets, les contrats de collaboration de recherche (décrits à la section 11 du présent document de référence), ainsi que le contrat d'assistance technique avec la société Eurofins, reflètent le cœur de l'activité de la Société.

En matière de *business development*, la Société a conclu deux contrats en 2006 avec des consultants spécialisés, les sociétés Bioscience Managers Limited (BML) et Medical Synergy (MS), afin de faciliter la conclusion d'accords de partenariat. Le contrat avec BML a été résilié début 2007, pour concentrer la recherche de partenaires sur les collaborations industrielles et commerciales les plus adaptées pour BioAlliance Pharma et optimiser la stratégie de commercialisation du groupe.

Par ailleurs, pour les trois essais cliniques de Phase III, ont été conclus :

- un contrat avec la société I3 (*Clinical Research Organization, CRO*) pour réaliser l'essai pivot conduit aux Etats-Unis et en Afrique du Sud sur le Loramyc® ;
- un contrat avec la société Orion (*Clinical Research Organization, CRO*) pour effectuer l'essai sur l'aciclovir Lauriad® ;
- un contrat avec la société IDDI (*Clinical Research Organization, CRO*) pour conduire l'essai sur doxorubicine Transdrug®.

Enfin, la fabrication des lots commerciaux du Loramyc® a été confiée à la société Cardinal Health Germany GmbH, dans le cadre d'un contrat de *manufacturing and packaging agreement*.

Chapitre 23

informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts

La Société atteste que les informations provenant de tiers, contenues dans les sections 6.2. et 6.3. ont été, à sa connaissance, fidèlement reproduites et qu'à la lumière des données référencées dans le présent document de référence, aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

Les personnes intervenant en qualité de tierces parties citées dans le présent document de référence sont notamment :

IMS Management Consulting
7 Harewood
Londres NW1 6 JB
Royaume-Uni

Chapitre 24

documents accessibles au public

24.1. Nom et fonction du responsable de l'information

Monsieur Nicolas Fellmann
Directeur financier
Immeuble les Chevrons
59, boulevard du Général Martial Valin
75015 Paris
Téléphone : +33 (0)1 45 58 76 00
Fax : + 33 (0)1 45 58 08 81
e-mail : infofin@bioalliancepharma.com

24.2. Documents accessibles au public

Les documents sociaux suivants peuvent être consultés au siège social de la Société (une copie peut être obtenue) :

- l'acte constitutif, les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de référence ; et
- les informations financières historiques de la Société et de son ancienne filiale VIRalliance pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de référence.

24.3. Calendrier indicatif de la communication financière

Les informations financières données au public par la Société (communiqués, présentation des résultats, rapports annuels) sont disponibles sur le site internet de BioAlliance Pharma à l'adresse suivante : <http://www.bioalliancepharma.com>.

Le calendrier indicatif de la communication financière de BioAlliance Pharma jusqu'au 31 décembre 2007 devrait être le suivant :

Résultats annuels 2006.....	1 ^{er} mars 2007
Publication du document de référence 2006 sur le site de l'AMF.....	6 avril 2007
Chiffre d'affaires et activité du premier trimestre 2007.....	26 avril 2007
Comptes semestriels 2007 - rapport narratif	31 août 2007
Comptes semestriels 2007	4 septembre 2007
Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2007	26 octobre 2007

24.4. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois

Ce paragraphe tient lieu de document d'information annuel tel que requis par l'article 222-7 du règlement général de l'AMF

Date <i>(par ordre antéchronologique)</i>	Informations publiées ou rendues publiques	Support
2007		
8 mars 2007	Bioalliance Pharma annonce la création d'une Joint Venture européenne avec Spepharm pour la commercialisation du Loramyc® - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
1^{er} mars 2007	BioAlliance Pharma : Résultats financiers 2006 Démarrage d'un troisième programme clinique de Phase III (aciclovir Lauriad®) - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
12 février 2007	Chiffre d'affaires consolidé du 4 ^{ème} trimestre 2006 - Publication au BALO	BALO n° 19
8 février 2007	Information relative au nombre total de droits de vote et au nombre d'actions composant le capital social	Site de la Société
5 février 2007	BioAlliance Pharma : chiffre d'affaires consolidé 2006 - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
1^{er} février 2007	BioAlliance Pharma élargit son flottant à 40 % du capital - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
24 janvier 2007	Extrait du procès-verbal d'augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et de BCE et statuts mis à jour le 2 janvier 2007 - Dépôt n° 7812	Greffe du tribunal de commerce de Paris
19 janvier 2007	Augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et BCE - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites affiches n° 15
9 janvier 2007	Nouveau contrat de liquidité : fin du contrat avec ING Securities Bank et nouveau contrat avec CM-CIC Securities	Site internet de l'AMF
2006		
14 décembre 2006	BioAlliance Pharma annonce l'entrée en Phase II/III de doxorubicine Transdrug® pour le traitement du cancer primitif du foie - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
29 novembre 2006	Procès verbal de démission d'un membre du conseil de surveillance et nomination en remplacement - Dépôt n° 100683	Greffe du tribunal de commerce de Paris
21 novembre 2006	BioAlliance Pharma nomme Nicolas Fellmann au poste de directeur financier - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
20 novembre 2006	Démission de Capricorn Venture Partners NV de son mandat de membre du conseil de surveillance et nomination de Monsieur Georges Hibon en remplacement - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites Affiches n° 231
15 novembre 2006	Chiffre d'affaires consolidé du 3 ^{ème} trimestre 2006 - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
13 novembre 2006	Chiffre d'affaires consolidé du 3 ^{ème} trimestre 2006 - Publication au BALO	BALO n° 136
13 octobre 2006	BioAlliance Pharma obtient l'autorisation de mise sur le marché de son premier produit : le Loramyc® - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société

Date <i>(par ordre antéchronologique)</i>	Informations publiées ou rendues publiques	Support
2 octobre 2006	Comptes semestriels consolidés au 30 juin 2006 - Publication au BALO	BALO n° 118
27 septembre 2006	Résultats du premier semestre 2006 - Avancées significatives dans les programmes cliniques - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
19 septembre 2006	BioAlliance Pharma annonce les résultats finaux de son essai clinique de Phase I/II de doxorubicine Transdrug® pour le traitement du cancer primitif du foie - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
11 août 2006	Chiffre d'affaires consolidé du 2 ^{ème} trimestre 2006 - Publication au BALO	BALO n° 96
17 juillet 2006	BioAlliance Pharma renforce ses compétences internationales sur trois métiers clés pour son expansion : le juridique, la propriété industrielle et les affaires réglementaires - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
30 juin 2006	Comptes annuels post assemblée générale - Publication au BALO	BALO n° 78
30 juin 2006	BioAlliance Pharma annonce les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase I/II de doxorubicine Transdrug® pour le traitement du cancer primitif du foie - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
26 juin 2006	BioAlliance Pharma renforce son équipe opérationnelle en vue du lancement du Loramyc® - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
22 juin 2006	Extrait du procès-verbal de démission d'un membre du directoire et directeur général, d'augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et BCE et de reconstitution de l'actif net et statuts mis à jour le 2 juin 2006 - Dépôt n° 52849	Greffe du tribunal de commerce de Paris
21 juin 2006	BioAlliance Pharma participe à la première conférence londonienne de Piper Jaffray consacrée à la santé - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
16 juin 2006	Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2005 et résolution d'affectation du résultat - Dépôt n° 26504	Greffe du tribunal de commerce de Paris
16 juin 2006	Démission d'un membre du directoire et directeur général, augmentation de capital par exercice de BSA/BCE et reconstitution de l'actif net - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites Affiches n° 120
31 mai 2006	Nombre total des droits de vote existants à la date de l'assemblée générale - Publication au BALO	BALO n° 65
16 mai 2006	BioAlliance Pharma renforce son pôle business development tant en Europe qu'aux Etats-Unis. BioAlliance Pharma démarre une étude clinique pivot de Phase III aux Etats-Unis pour le Loramyc® dans le traitement de la candidose oropharyngée - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
15 mai 2006	Chiffre d'affaires consolidé du 1 ^{er} trimestre 2006 - Publication au BALO	BALO n° 58
3 mai 2006	BioAlliance Pharma crée une filiale en vue de la commercialisation de Loramyc® - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
28 avril 2006	Document de référence 2005 : enregistrement à l'AMF sous le numéro R. 06-042	Site internet de l'AMF et de la Société
28 avril 2006	Avis de convocation de l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire du 16 mai 2006 - Publication au BALO et insertion dans un journal d'annonces légales	BALO n° 51 La Loi - Petites Affiches n° 85

Date <i>(par ordre antéchronologique)</i>	Informations publiées ou rendues publiques	Support
7 avril 2006	Avis de réunion de l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire du 16 mai 2006 - Publication au BALO et insertion dans un journal à diffusion nationale	BALO n° 42 Les Echos
5 avril 2006	Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2005 - Publication au BALO	BALO n° 41
5 avril 2006	Extrait du procès-verbal de démission d'un membre du conseil de surveillance - Dépôt n° 31632	Greffe du tribunal de commerce de Paris
31 mars 2006	Résultats de BioAlliance Pharma en 2005 - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
24 mars 2006	Démission de Sigefi Ventures Gestion de ses fonctions de membre du conseil de surveillance - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites affiches n° 60
2 mars 2006	Nomination d'un nouveau vice-président du conseil de surveillance - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites affiches n° 44
28 février 2006	Extrait du procès-verbal d'augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et de BCE et statuts mis à jour le 30 janvier 2006 - Dépôt n° 20557	Greffe du tribunal de commerce de Paris
27 février 2006	Augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et BCE - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites affiches n° 41
22 février 2006	Insertion relative à la désignation du teneur de comptes de titres nominatifs - Publication au BALO	BALO n° 23
15 février 2006	BioAlliance Pharma chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2005 - Communiqué et publication au BALO	Site internet de l'AMF et BALO n° 20
31 janvier 2006	Extrait du procès-verbal de nomination et de changement du vice-président du conseil de surveillance - Dépôt n° 9668	Greffe du tribunal de commerce de Paris
24 et 25 janvier 2006	BioAlliance Pharma nomme Florence Dupré précédemment responsable chez Glaxo Smith Kline au poste de directrice des ventes et du marketing - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
20 janvier 2006	Déclaration de participation de Sigefi Private Equity	Site internet de l'AMF
18 janvier 2006	Procès-verbal d'augmentation de capital et statuts mis à jour le 12 décembre 2005 - Dépôt n° 4899	Greffe du tribunal de commerce de Paris
16 et 17 janvier 2006	Communication sur la cession d'actions à la suite d'une promesse unilatérale de vente consentie par Gilles Avenard - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
10 et 11 janvier 2006	Communication des modalités des opérations de stabilisation - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
9 janvier 2006	Mise en œuvre d'un contrat de liquidité	Site internet de l'AMF
9 janvier 2006	Détail du programme de rachat d'actions établi suite à la décision du directoire du 5 janvier 2006 de procéder au lancement effectif du programme de rachat d'actions propres autorisé par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires du 18 novembre 2005	Site internet de l'AMF
5 et 6 janvier 2006	BioAlliance Pharma annonce la nomination de François Sarkozy au poste de vice-président du conseil de surveillance - Communiqué	Site internet de l'AMF et de la Société
2 janvier 2006	Modification de la valeur nominale des actions et augmentation de capital - Insertion dans un journal d'annonces légales	La Loi - Petites affiches n° 1

Les déclarations mensuelles relatives aux achats/ventes des actions propres de la Société, effectués dans le cadre du contrat de liquidité signé avec ING Securities Bank (France) puis CM-CIC Securities, ont été adressées régulièrement à l'AMF.

Chapitre 25

informations sur les participations

La Société détient, à la date d'enregistrement du présent document de référence, 100 % des titres de sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma S.A.S.

En dehors de valeurs mobilières de placement, elle ne détient aucune autre participation dans le capital d'une société française ou étrangère.

Glossaire

Termes en français	Définitions
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé.
AMEP	Peptide issu du domaine Disintegrine de l'ADAM-15.
ANVAR	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
Assurance de la qualité	L'assurance de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits mis à disposition sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Les bonnes pratiques de prélèvement, transport, fabrication, conservation font partie de l'assurance de la qualité.
BDPME	Banque de Développement des Petites et Moyennes Entreprises.
BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)	Bonnes Pratiques Cliniques : ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)	Partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.
BSA	Bons de Souscriptions d'Actions.
BCE	Bons de Créateur d'Entreprise, anciennement BSPCE - Bon de Souscriptions de Parts de Créateurs d'Entreprise.
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice.
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique.
CRO	Contract Research Organization - Organisation de recherche sous contrat.
Dose limitante de toxicité (TDL)	Dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Agence Européenne pour l'Evaluation des Produits Médicaux, aujourd'hui l'Agence Européenne du Médicament.
Essai Clinique	Tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin de mettre en évidence ou à vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'extraction pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament en question.
Etude pharmacocinétique	Paramètre de cinétique du médicament étudié dans différents compartiments (le sang, les tissus).
Etude pharmacodynamique	Etude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
Etude randomisée	Etude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
Etude pivot	Etude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.

Glossaire

suite

Termes en français	Définitions
Événement indésirable	Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.
Événements indésirables graves	Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, susceptible de mettre la vie de la personne en danger qui entraîne une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque ou prolonge une hospitalisation.
FDA	Food and Drug Administration - Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
HCC	Hepatocellular Carcinoma - en français HCC ou Carcinome Hépatocellulaire - cancer primitif du foie.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
IFRS	International Financial Reporting Standards - Normes de comptabilité européennes.
IGR	Institut Gustave Roussy.
IND	Investigational New Drug - Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les Nouveaux Médicaments innovants.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
Investigateur(s)	Personne(s) physique(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la réalisation de l'essai ; elle(s) est(sont) responsable(s) de la protection, de la santé et du bien-être des personnes qui se prêtent à l'essai. L'investigateur est un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Lorsqu'un essai est confié à plusieurs investigateurs, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur.
In vivo	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal.
ISO 9000 (9001, 9002, 9003)	Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.
Lot	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
Lysat	Type d'extrait cellulaire.
Médicament	On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.
MDR	Gène de Multi Drug Resistance - codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
NCE	New Chemical Entities - Nouvelles entités chimiques et biologiques.
Observance	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
ORA	Obligation Remboursable en Action.

Termes en français	Définitions
PCT	Patent Cooperation Treaty - Traité de coopération en matière de brevets. Le PCT est un traité international qui prévoit une procédure de dépôt normalisée pour l'obtention de brevets étrangers dans les pays signataires.
Phase I	Cette phase correspond aux premiers essais cliniques. Elle doit évaluer la tolérance du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et permettre de réaliser les premières études sur le devenir du médicament dans l'organisme.
Phase II	Cette phase est divisée en deux sous-phases. La Phase II-A qui a comme objectif d'étudier les effets du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et de compléter les études de pharmacocinétique. La Phase II-B doit évaluer la tolérance (effets indésirables) et l'efficacité du médicament sur un nombre limité de malades et déterminer la posologie.
Phase III	Cette phase a pour objectif de confirmer et compléter les résultats relatifs à l'efficacité et à la tolérance du médicament sur un nombre suffisant de malades. Elle doit aussi permettre d'étudier les effets indésirables et d'évaluer le bilan efficacité/sécurité, vis-à-vis d'un traitement de référence.
Phase IV	Cette phase correspond aux essais réalisés après l'AMM. Elle s'effectue sur un très grand nombre de patients. Son objectif est d'affiner la connaissance du médicament et des effets indésirables, d'adapter la posologie pour des cas particuliers et enfin d'évaluer la stratégie du traitement.
Promoteur	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
Protocole	Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.
Rapport bénéfice/risque	Rapport entre les bénéfices escomptés d'un médicament et les risques éventuels.
Recherche Biomédicale	Essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
SICAV	Société d'Investissement à Capital Variable.
Suivi de la réponse immune	Ensemble des techniques permettant de suivre l'induction et la cinétique de la réponse immune. Dans le cas de l'immunothérapie, le suivi des réponses T (médiées par les lymphocytes T) est particulièrement pertinent.
SO	Stock option - Options de souscription d'action.
Traçabilité	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.
Validation	Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel ou matière première, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine.
VHS	Virus Herpès Simplex.





BIOALLIANCE
P h a r m a

59, boulevard du Général Martial Valin - 75015 Paris

Tél. : + 33 (0) 1 45 58 76 00 - Fax : + 33 (0) 1 45 58 08 81

www.bioalliancepharma.com