



BioAlliance Pharma

Société anonyme au capital de 3.384.018 euros
Siège social 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris
410 910 095 R.C.S. Paris

DOCUMENT DE REFERENCE 2010 CONTENANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



Le présent document a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 7 avril 2011 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de BioAlliance Pharma, 49, 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.

CHAPITRE 1. BIOALLIANCE PHARMA EN BREF	1
1.1. Profil	1
1.2. Réalisations 2010	2
1.3. Chiffres clés	3
1.4. Perspectives.....	4
CHAPITRE 2. ACTIVITE ET STRATEGIE	6
2.1. Présentation générale et stratégie	6
2.2. Recherche et Développement.....	11
2.3. Produits et marchés	20
CHAPITRE 3. RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIERE	45
3.1. Rapport de gestion	45
3.2. Trésorerie et financement.....	72
CHAPITRE 4. ETATS FINANCIERS	77
4.1. Comptes consolidés 2010 du groupe BioAlliance Pharma	78
4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés.....	105
4.3. Comptes annuels 2010 de BioAlliance Pharma SA	107
4.4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	134
4.5. Autres informations financières	135
4.6. Rapport financier annuel.....	136
CHAPITRE 5. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	138
5.1. Organes d'administration, de direction et de surveillance	138
5.2. Rémunérations et avantages.....	140
5.3. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	152
5.4. Facteurs de risque et gestion des risques.....	154
5.5. Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques.....	161
5.6. Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du Conseil d'administration.....	175
CHAPITRE 6. INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIETE	177
6.1. Informations relatives à l'actionnariat.....	177
6.2. Informations relatives au capital	178
6.3. Acte constitutif et statuts.....	183
6.4. Autres informations	184
6.5. Responsables du document de référence.....	189
6.6. Responsables du contrôle légal des comptes.....	189
6.7. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	190
6.8. Table de concordance.....	191
GLOSSAIRE	194

CHAPITRE 1. BIOALLIANCE PHARMA EN BREF

1.1. PROFIL

INNOVATION ET PERFORMANCE

Cancer et pathologies associées

BioAlliance Pharma conçoit et développe jusqu'à la mise sur le marché des médicaments innovants pour le traitement du cancer et de ses pathologies associées, plus spécifiquement pour des maladies sévères ou rares, dans des marchés ciblés.

Créée en 1997 et introduite sur le marché d'Euronext Paris en 2005, la Société a pour ambition de devenir un acteur de référence dans ces domaines, en faisant le lien entre innovation et besoin des patients.

Ciblage - lutte contre la résistance

Le ciblage (ciblage muqueux, ciblage cellulaire ou ciblage moléculaire) et la lutte contre la résistance - pour laquelle le ciblage peut être un élément d'efficacité clé - sont au cœur des approches thérapeutiques de BioAlliance Pharma. La Société développe des technologies de délivrance muqueuse et nanoparticulaires ainsi que des technologies de rupture pour des thérapies ciblées permettant d'agir localement et précisément et de réduire les résistances et les intolérances.

De la recherche au marché

BioAlliance Pharma détient des compétences clés pour identifier, développer, enregistrer et amener au marché des médicaments en Europe et aux Etats-Unis. Elle confie leur commercialisation à un réseau de partenaires internationaux implantés à l'hôpital. L'ensemble des contrats signés avec les partenaires déjà en place en Europe, aux Etats-Unis et en Asie totalise 120 millions d'euros, dont 48 ont déjà été perçus par la Société.

Portefeuille de produits avancés :

Loramyc®/Oravig® *candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés* : enregistré dans 26 pays européens, en Corée et aux Etats-Unis - commercialisé en Europe et aux Etats-Unis

Setofilm® *prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant* : enregistré dans 16 pays européens

Sitavir® (Acyclovir Lauriad™) *herpès labial récurrent* : phase III positive (résultats finaux), phase d'enregistrement en préparation

Clonidine Lauriad™ *mucite post-chimiothérapie et radiothérapie* : phase II

Doxorubicine Transdrug™ *cancer du foie* : phase II

AMEP® *mélanome invasif* : phase I

Fentanyl Lauriad™ *douleur chronique chez le patient cancéreux* : résultats cliniques préliminaires positifs de la 1ère Phase I

1.2. RÉALISATIONS 2010

PARTENARIAT EUROPEEN DE COMMERCIALISATION CONCLU AVEC THERABEL

En mars 2010, BioAlliance Pharma confie au groupe Therabel la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® sur le territoire européen, incluant la France. L'équipe commerciale française de BioAlliance est transférée à Therabel.

Contrepartie financière : BioAlliance Pharma recevra un montant total pouvant atteindre 48,5 millions d'euros, dont 7,5 millions d'euros dès 2010, plus des redevances significatives sur les ventes.

Parallèlement, nouveaux enregistrements pour Loramyc® et Setofilm® en Europe

En mars 2010, 2^{ème} vague d'approbation pour Loramyc® dans 13 nouveaux pays européens et enregistrement de Setofilm® dans 16 pays. Film fin à base d'ondansétron, anti-émétique indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire, le Setofilm® complète le Loramyc® dans la gamme des soins de support de la Société.

SITAVIR®/ACYCLOVIR LAURIAD™ CANDIDAT A L'ENREGISTREMENT

Accord des autorités réglementaires en Europe et aux Etats-Unis pour un calendrier de dépôt du dossier fin 2011

Les résultats positifs de l'étude pivot de phase III acyclovir Lauriad™ sont suffisants pour supporter une demande d'autorisation d'enregistrement du deuxième produit BioAlliance Pharma, comprimé muco-adhésif destiné au traitement de l'herpès labial récurrent sur la base d'un seul comprimé appliqué dès les premiers signes de l'infection.

La technologie Lauriad™ de ciblage muqueux confère à Sitavir® plusieurs avantages compétitifs par rapport aux traitements existants : un seul comprimé de 50mg a une action préventive sur l'apparition des vésicules, accélère leur cicatrisation et retarde significativement l'apparition d'épisodes récurrents. Sitavir® est candidat à de nouveaux accords de partenariat.

ENREGISTREMENT D'ORAVIG® AUX ETATS-UNIS ET LANCEMENT PAR LE PARTENAIRE EN PLACE

BioAlliance Pharma obtient l'autorisation de mise sur le marché d'Oravig® aux Etats-Unis

En avril 2010, Oravig® - nom de marque américain de Loramyc® - est enregistré aux Etats-Unis dans le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. Succès majeur pour BioAlliance Pharma, première PME française d'innovation à obtenir un accès au premier marché mondial.

Contrepartie financière : la Société reçoit 20 millions de dollars (15 millions d'euros) de son partenaire américain Par/Strativa, conformément à l'accord de licence signé en juillet 2007. Celui-ci prévoit par ailleurs des redevances significatives sur le chiffre d'affaires.

Lancement d'Oravig® sur le marché américain par le partenaire commercial Par/Strativa

En septembre 2010, Strativa Pharmaceuticals (groupe Par Pharmaceutical) initie la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis en visant les spécialistes hospitaliers et de ville.

PROGRESSION DES AUTRES PRODUITS LES PLUS AVANCES

Capitalisation sur les technologies propriétaires de ciblage, démarrage du recrutement dans deux essais clinique

BioAlliance Pharma a démarré en 2010 le recrutement pour deux produits prometteurs dans les maladies sévères ou rares :

- Clonidine Lauriad™ utilise la technologie Lauriad™ de ciblage muqueux dans le traitement de la mucite orale
- AMEP®, biothérapie anti-invasive de rupture, utilise une technologie de ciblage de récepteurs clés dans le traitement du mélanome métastatique.

Par ailleurs, la Société continue à développer son savoir-faire de ciblage nanotechnologique Transdrug™ pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers.

1.3. CHIFFRES CLÉS

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières extraites des comptes consolidés du Groupe établis selon les normes IFRS pour chacun des exercices clos au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009.

	31 décembre 2010	31 décembre 2009
Chiffre d'affaires	22 532	7 536
<i>dont CA non récurrent lié aux accords de licence</i>	<i>20 257</i>	<i>5 189</i>
Charges d'exploitation	-19 977	-23 213
<i>dont charges d'exploitation monétaires récurrentes (1)</i>	<i>-18 237</i>	<i>-21 743</i>
<i>dont charges d'exploitation monétaires non récurrentes (1)</i>	<i>-1 250</i>	<i>0</i>
<i>dont charges d'exploitation non monétaires (1)</i>	<i>-490</i>	<i>-1 470</i>
Résultat opérationnel	2 592	-15 478
Résultat financier	217	95
Résultat net	2 809	-15 383
Résultat net par action	0,21	-1,19
<u>Bilan</u>		
Trésorerie	20 947	14 710
Autres actifs courants	3304	4306
Actifs non courants	2 083	2 319
Capitaux propres	18 852	12 761
Dettes	7 482	8 574
<u>Trésorerie</u>		
Capacité d'autofinancement	3 492	-14 091
Variation du besoin en fonds de roulement	-64	-3 438
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	3 428	-17 529
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-327	-341
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	3 135	890
Variation de la trésorerie nette	6 237	-16 981
(1) les charges d'exploitation monétaires/non monétaires ne sont pas des mesures comptables définies par les IFRS		

L'exercice 2010 fait ressortir les éléments significatifs suivants, commentés au chapitre 3 du présent document de référence :

- une très forte augmentation du chiffre d'affaires liée à la comptabilisation en totalité sur l'exercice des paiements exceptionnels reçus des partenaires européen et américain dans le cadre des accords de licence pour le produit Loramyc®/Oravig® : 20 millions de dollars soit près de 15 millions d'euros versés par la société Par/Strativa en contrepartie de l'enregistrement d'Oravig® aux Etats-Unis et 4,5 millions d'euros versés par la société Therabel à la signature de l'accord de licence européen concernant Loramyc.
- une augmentation de la trésorerie disponible en conséquence des recettes ci-dessus, complétées par une augmentation de capital de 3 millions d'euros souscrite par Therabel dans le cadre de l'accord de licence.

Le groupe BioAlliance Pharma a en parallèle optimisé sa structure de coûts et a diminué ses charges d'exploitation récurrentes de 19%, la partie non monétaire (hors amortissements, provisions et ajustements IFRS) diminuant de 16%.

1.4. PERSPECTIVES

BioAlliance Pharma va poursuivre au cours des prochaines années sa stratégie de création de valeur fondée sur les revenus récurrents issus de ses accords de partenariat commerciaux avec ses produits les plus avancés.

La Société va également poursuivre le développement de ses innovations thérapeutiques pour des maladies sévères, rares et/ou orphelines, pour lesquelles elle pourrait, à moyen terme, revenir en direct sur le marché en Europe ou qu'elle pourrait licencier à des partenaires industriels. Les produits « orphelins » sont caractérisés par un statut particulier protégé, un temps de développement réduit, des délais d'obtention des prix et remboursements raccourcis et une force de vente spécialisée pour des prescripteurs dédiés à ces maladies.

Dans cette double perspective, la Société s'engagera en 2011 sur les axes suivants :

- suivre et consolider ses alliances pour assurer des revenus indirects. En particulier, accompagner le groupe Therabel pour le déploiement commercial de Loramyc® et Setofilm® en Europe ; suivre les partenariats existants aux Etats-Unis, en Asie du Sud Est et en Chine et rechercher d'autres partenaires dans les régions non encore pourvues ;
- finaliser le dossier de Sitavir®, pour permettre un dépôt auprès des autorités en Europe et aux Etats-Unis fin 2011, et mettre en place un accord de partenariat pour la commercialisation du produit dans un territoire significatif, générant de nouveaux revenus ;
- parallèlement, poursuivre les développements en cours, notamment des trois produits potentiellement « orphelins », en phase avec les priorités stratégiques :
 - poursuivre le recrutement des patients dans les essais initiés fin 2009 : clonidine Lauriad™ (phase II) et AMEP® (phase I) ;
 - évaluer avec l'agence Française la stratégie de reprise du développement de doxorubicine Transdrug™ sur la base des résultats de survie des patients et des facteurs prédictifs identifiés ;
- identifier des acquisitions ciblées potentielles dans le domaine des cancers sévères et orphelins ;
- capitaliser sur le savoir-faire et les propriétés innovantes de la technologie muco-adhésive Lauriad™ en l'appliquant aux produits biologiques (SiRNA et produits vaccinaux).

CHAPITRE 2. ACTIVITE ET STRATEGIE

2.1. Présentation générale et stratégie	6
2.1.1. Historique de la Société	6
2.1.2. Modèle économique	7
2.1.3. Avantages compétitifs	8
2.2. Recherche et Développement	11
2.2.1. Principes et organisation.....	11
2.2.2. Cadre réglementaire	12
2.2.3. Projets en Recherche & Développement	15
2.2.4. Propriété intellectuelle, brevets et licences.....	17
2.3. Produits et marchés	20
2.3.1. Loramyc®/Oravig® et le marché de la candidose oropharyngée	20
2.3.2. Setofilm® et le marché des antiémétiques	26
2.3.3. Acyclovir Lauriad™ et le marché de l'herpès labial.....	29
2.3.4. Doxorubicine Transdrug™ et le marché du carcinome hépatocellulaire	31
2.3.5. Clonidine Lauriad™ et le marché de la mucite	34
2.3.6. Fentanyl Lauriad™ et le marché de la douleur chronique des patients cancéreux.....	36
2.3.7. AMEP® et le marché du mélanome.....	38
2.3.8. Corticoïde Lauriad™ et le marché de l'inflammation sévère de la bouche	40
2.3.9. Irinotecan Trandrug™ et le traitement du cancer par voie orale.....	40
2.3.10. Inhibiteurs d'intégrase et le marché de l'infection à VIH	40
2.3.11. Programme « zyxine » et le marché des cancers invasifs.....	42

CHAPITRE 2. ACTIVITE ET STRATEGIE

2.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE

2.1.1. Historique de la Société

Créée en 1997, BioAlliance Pharma conçoit, développe et amène au marché des produits d'innovation pour le traitement du cancer et de ses pathologies associées, plus spécifiquement pour des maladies sévères ou rares, dans des marchés ciblés.

Dans ces domaines, la Société a pour objectif de répondre à des besoins médicaux non satisfaits et d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle se focalise sur le ciblage (ciblage muqueux, ciblage cellulaire ou ciblage moléculaire) et sur les problèmes de résistance pour lesquels le ciblage peut être un élément d'efficacité clé. Ciblage et lutte contre la résistance sont au cœur de ses approches thérapeutiques.

L'expertise de BioAlliance Pharma en oncologie et dans les pathologies associées couvre la conception, le développement et l'enregistrement de médicaments innovants, le domaine médico-marketing et l'accès au marché incluant la négociation des prix et de remboursements.

Les produits d'innovations conçus et développés par la Société sont issus de programmes de recherche initiés par les plus grands centres de recherche académique français, avec lesquels BioAlliance Pharma a forgé des alliances pérennes.

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 anticancéreux. Ces fonds ont en outre permis à la Société d'initier ses premiers essais cliniques sur des produits issus de deux technologies brevetées - la technologie muco-adhésive buccale Lauriad™ à partir de 2000 et la technologie nanoparticulaire Transdrug™ à partir de 2001 - ainsi que des projets de recherche visant à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux médicaments agissant sur ces cibles.

De nouvelles levées de fonds auprès d'investisseurs en capital risque en 2000, puis 2003-2004, ont permis de mener les essais cliniques sur les produits issus des deux technologies, puis de finaliser et déposer en 2005 un dossier d'enregistrement en France pour le Loramyc®, premier produit entièrement développé par la Société.

Pour faire face au développement de ses essais cliniques et préparer le lancement du Loramyc®, la Société s'est introduite sur le marché d'Euronext Paris le 7 décembre 2005. Elle a ensuite effectué une levée de fonds par voie de placement privé en juillet 2007.

Après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Loramyc® en France en octobre 2006, BioAlliance Pharma a obtenu en août 2007 un prix d'innovation reflétant le service rendu et lancé le Loramyc® fin 2007 sur le marché français, avec l'indication de la candidose oropharyngée des patients immunodéprimés. En 2008, la Société a obtenu les autorisations de mise sur le marché pour ce produit dans onze pays européens (procédure de reconnaissance mutuelle) et terminé un essai pivot de phase III concernant Loramyc® aux Etats-Unis. La Société a finalisé en 2009 le dossier d'enregistrement à soumettre auprès de l'agence américaine (Food And Drug Administration - FDA) après avoir conclu, en 2007, un accord avec la société PAR Pharmaceutical, qui a acquis les droits de commercialisation du Loramyc® aux Etats-Unis.

En avril 2010, BioAlliance Pharma a obtenu l'autorisation de mise sur le marché de Loramyc® aux Etats-Unis, sous le nom de marque Oravig®, avec l'indication de la candidose oropharyngée de l'adulte. Strativa Pharmaceuticals, la branche « produits dédiés aux soins de support » de Par Pharmaceutical, a initié la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis fin août 2010. En 2010 également, la Société a obtenu treize nouvelles AMM pour Loramyc® en Europe, portant à vingt-six le nombre de pays européens dans lesquels le produit est enregistré.

Parallèlement, la Société a mené un essai pivot de phase III pour l'aciclovir Lauriad™ ou Sitavir® (BA021) dans le traitement de l'herpès labial récidivant en Europe, en Australie, puis aux Etats-Unis.

La technologie Lauriad™ utilisée (comprimé buccal muco-adhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc®. Les excellents résultats de phase III obtenus en décembre 2009 ont permis de définir la stratégie d'enregistrement du produit - sous le nom de marque Sitavir® - en Europe et aux Etats-Unis, avec un calendrier de dépôt du dossier prévu fin 2011, et ouvrent la voie à la négociation d'accords de partenariat pour ce produit destiné à l'herpès labial récurrent suivi en ville.

Le portefeuille de produits de la Société, présenté à la section 2.2.3 du présent document de référence, comprend un deuxième médicament enregistré en Europe, le Setofilm®, dont BioAlliance Pharma a acquis en licence les droits européens de la société APR en 2008, puis a préparé l'enregistrement en Europe et pour lequel elle a reçu l'AMM dans seize pays européens en mars 2010. Ce produit est un film fin qui se dissout sur la langue en quelques secondes, indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire.

D'autres produits sont en cours de développement clinique et préclinique dans les soins de support et le traitement de cancers sévères. Parmi eux, trois nouveaux produits sont entrés en phase clinique fin 2009 : deux produits issus de la technologie Lauriad™ : fentanyl Lauriad™ (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad™ (phase II) dans le traitement des mucites, et une nouvelle entité, la biothérapie anti-invasive AMEP® (phase I), destinée au traitement du mélanome invasif.

Par ailleurs, le premier produit de la Société utilisant la technologie nanoparticulaire Transdrug™, doxorubicine Transdrug™ ou Livatag®, suspendu dans un essai de phase II depuis juillet 2008, a montré des résultats d'amélioration de la survie des patients très importants et prometteurs, dans une pathologie orpheline sévère et résistante, le cancer primitif du foie. Sur la base de ces résultats, la Société envisage une reprise des développements cliniques, sous réserve de l'accord des autorités réglementaires.

BioAlliance Pharma a choisi des partenaires commerciaux stratégiques dont l'expertise est complémentaire de la sienne. Après avoir démontré en France le potentiel commercial de Loramyc® en le commercialisant en direct, via sa filiale d'exploitation Laboratoires BioAlliance Pharma, la Société a ainsi confié au groupe Therabel Pharma, par un accord en date du 31 mars 2010, la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® sur le territoire européen, y compris la France, et a transmis à ce groupe toutes ses opérations commerciales. Dans le reste du monde, la Société a établi des partenariats internationaux pour la commercialisation de Loramyc®/Oravig® avec Par Pharmaceutical/Strativa aux Etats-Unis et Handok et NovaMed en Asie.

2.1.2. Modèle économique

BioAlliance Pharma est une « *specialty pharma* ». Ce terme désigne une activité de développement ou de commercialisation de médicaments destinés à des populations particulières sélectionnées, principalement suivies par des spécialistes.

Par rapport aux médicaments destinés à l'ensemble de la population suivi en médecine générale, ce choix de maladies sévères ou orphelines permet des développements de produits innovants plus rapides, des coûts de recherche et développement moins élevés et des équipes de ventes spécialisées beaucoup plus restreintes car elles interviennent sur des marchés de niche ciblés. Il permet également de bénéficier d'un prix et d'un remboursement spécifiques pour les produits d'innovation destinés à des populations volontairement restreintes. L'ensemble de ces facteurs concourent à optimiser la rentabilité de l'entreprise et favorisent une croissance rapide en répondant à des besoins thérapeutiques établis et non couverts.

BioAlliance Pharma a choisi de développer des produits dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et de ses pathologies associées, pour des patients présentant des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits. Sur ces marchés, BioAlliance Pharma peut optimiser le temps de développement de ses produits afin de limiter les risques et les coûts et garantir leurs avantages compétitifs :

- en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères, rares et/ou des maladies orphelines, la Société peut accélérer le développement de nouveaux produits 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 ;
- en concevant certains de ses produits à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi, 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. Elle permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.

Afin de disposer de structures commerciales établies à l'hôpital, avec un réseau implanté auprès des leaders d'opinion et des principaux prescripteurs, BioAlliance Pharma a fait le choix de s'appuyer, dans les différentes régions du monde, sur des partenaires commerciaux qui lui permettront d'optimiser les revenus futurs de ses produits.

Ces accords de partenariat assurent à la Société des revenus à long terme sous forme de paiements perçus à la signature, de paiements d'étapes perçus en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires ainsi que des revenus récurrents sous forme de redevances sur les ventes.

A moyen et long terme, la Société n'exclut pas de pouvoir revenir sur le marché en direct pour des produits à haute valeur ajoutée dans le traitement des cancers rares ou de pathologies orphelines, qu'il s'agisse de produits issus de sa recherche interne ou d'acquisitions ciblées. Les leviers de valeur propres à ce type de produits sont des prix élevés et des moyens commerciaux limités, dans des marchés de niche où les besoins médicaux sont insatisfaits.

2.1.3. Avantages compétitifs

La Société dispose aujourd'hui d'avantages compétitifs forts :

- deux médicaments enregistrés : Loramyc®/Oravig®, commercialisé en Europe et aux Etats-Unis par des partenaires commerciaux établis, et Setofilm®, enregistré en Europe ;
- un troisième produit en marche vers l'enregistrement, Sitavir®, candidat à de nouveaux accords de partenariat ;
- des partenariats commerciaux internationaux en place, sources de revenus ;
- des savoir-faire technologiques distinctifs de ciblage et de lutte contre la résistance ;
- un portefeuille de produits équilibré, doté de plusieurs programmes en clinique permettant une montée en puissance progressive de la Société et un équilibre des risques ;
- un portefeuille de brevets et marques solide, établissant une protection à long terme pour l'ensemble des produits développés par la Société ;
- un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche.

Deux médicaments enregistrés : Loramyc®/Oravig®, commercialisé en Europe et aux Etats-Unis par des partenaires commerciaux établis, et Setofilm®, enregistré en Europe

Les deux produits les plus avancés de la Société, Loramyc®/Oravig® et Setofilm®, sont complémentaires dans les soins de support car ils s'adressent aux mêmes types de malades fragilisés et aux mêmes spécialistes prescripteurs.

Loramyc®, comprimé muco-adhésif de miconazole Lauriad™ indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée, est commercialisé en France depuis fin 2007. Il est enregistré dans vingt-six pays d'Europe ainsi qu'aux Etats-Unis et en Corée. Le groupe Therabel, titulaire de la licence de commercialisation en Europe, prévoit en 2011 une extension de la commercialisation en Allemagne, puis dans d'autres grands pays européens, en fonction des discussions de prix et de remboursement.

L'obtention de l'AMM de Loramyc®/Oravig® aux Etats-Unis en avril 2010 a constitué une étape majeure pour BioAlliance Pharma, l'une des premières sociétés françaises d'innovation à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Le titulaire de la licence sur ce territoire, Par/Strativa Pharmaceuticals, a initié la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis fin août 2010.

Setofilm®, de son côté, est enregistré dans seize pays d'Europe. C'est un antiémétique à base d'ondansétron indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant. Setofilm® est destiné à des patients ayant des difficultés à avaler car le film se dissout sans eau en quelques secondes, par application directe sur la langue.

Avec ce produit, BioAlliance Pharma dispose d'un avantage clinique original, Setofilm® étant recommandé en cas de risque de fausse route (enfants, sujets âgés) et le premier produit de sa classe à obtenir également cette indication en post-opératoire, où la forme est particulièrement indiquée car les risques de fausse route sont fréquents.

Un troisième produit en marche vers l'enregistrement, Sitavir®, candidat à de nouveaux accords de partenariat

Sitavir®, deuxième produit BioAlliance Pharma de la gamme Lauriad™ comprimé muco-adhésif, est destiné au traitement de l'herpès labial récurrent. La Société a réalisé pour ce produit un essai clinique pivot de phase III dont elle a annoncé les résultats positifs fin 2009. Le critère principal et les critères secondaires de l'essai ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. De plus, cette étude internationale a montré que Sitavir® a des effets à court terme, de prévention des lésions vésiculaires, et à long terme, en retardant les récurrences de l'infection.

Les autorités réglementaires européennes et américaines ont considéré que ces résultats pouvaient supporter une demande d'autorisation d'enregistrement du produit (en Europe selon la procédure européenne décentralisée et aux Etats-Unis selon la procédure 505(b) (2)). Le dépôt du dossier est prévu fin 2011. L'indication visée est l'herpès labial chez les patients présentant des herpès récurrents.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a annoncé en septembre 2010 la délivrance de son brevet acyclovir Lauriad™ en Europe. Il protège spécifiquement le comprimé muco-adhésif contenant de l'acyclovir, son procédé de fabrication ainsi que son application clinique et son effet original à court terme et moyen terme. Cette validation dans tous les pays européens, qui représente une étape importante, se poursuit dans les autres grandes régions du monde, Amérique et Asie.

BioAlliance Pharma recherche activement le partenaire commercial adéquat (marché de ville) pour cette innovation. L'accord des autorités réglementaires en Europe et aux Etats-Unis sur un calendrier prévisionnel de dépôt du dossier d'enregistrement pour 2011 ainsi que l'obtention des brevets sont des éléments clés dans ce processus.

Des partenariats commerciaux internationaux en place, sources de revenus

Spécialisée dans le domaine du cancer et des soins de support (candidoses, nausées et vomissements post chimio et radiothérapie, mucites, douleurs chroniques sévères ...), BioAlliance Pharma a fait le choix de s'appuyer, dans les différentes régions du monde, sur des partenaires commerciaux stratégiques implantés à l'hôpital, dont l'expertise est complémentaire de la sienne.

Ses partenaires en place sont aujourd'hui :

- le groupe Therabel Pharma en Europe (accord du 31 mars 2010) ;
- Strativa Pharmaceuticals/Par Pharmaceutical aux Etats-Unis (accord de 2007) ;
- En Asie, Handok pour la Corée, Taïwan, Singapour, la Malaisie et les Philippines et NovaMed en Chine (accords de 2008).

Ces accords de partenariat totalisent plus de 120 millions d'euros, dont près de 48 millions ont déjà été reçus par BioAlliance Pharma depuis 2007. Les sommes restantes seront perçues en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires dans les prochaines années. Des redevances significatives sur les ventes des produits sont également prévues.

Depuis le 1^{er} avril 2010, le groupe Therabel a pris en charge la commercialisation du Loramyc®, tout d'abord en France. Cette phase de transfert, de mise en place et de prise de connaissance du Loramyc® s'est traduite en 2010 par le maintien du chiffre d'affaires. Therabel prévoit en 2011 une extension de la commercialisation en Allemagne, puis dans d'autres grands pays européens, en fonction des discussions de prix et de remboursement.

Après l'obtention de l'AMM d'Oravig® aux Etats-Unis en avril 2010, Strativa Pharmaceuticals a initié la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis fin août 2010. Après une phase de mise en place initiale du produit, le démarrage de la commercialisation à l'hôpital et auprès des spécialistes est en cours. Strativa Pharmaceuticals fait preuve d'un fort engagement pour promouvoir le changement des habitudes de prescription et faire entrer progressivement Oravig® dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens aux Etats-Unis.

En Asie où les étapes d'enregistrement sont toujours plus longues du fait de l'absence de reconnaissance mutuelle, le développement se poursuit.

Des savoir-faire technologiques distinctifs de ciblage et de lutte contre la résistance

BioAlliance Pharma a développé un savoir-faire unique dans les domaines du ciblage muqueux (technologie Lauriad™), du ciblage intracellulaire au moyen de nanoparticules (technologie Transdrug®) ainsi que dans le domaine de la résistance et de l'invasion cellulaire, avec des programmes de rupture technologique utilisant des biothérapies ou des molécules chimiques.

Capitalisant sur sa technologie muqueuse Lauriad™ (comprimé buccal muco-adhésif) brevetée et validée par les succès de Loramyc®, BioAlliance Pharma a obtenu d'excellents résultats dans son essai de phase III pour aciclovir Lauriad™ en décembre 2009. La Société, se basant sur ce savoir-faire établi, développe trois autres produits Lauriad™ : fentanyl Lauriad™ dans la douleur chronique sévère du cancer, clonidine Lauriad™ dans le traitement des mucites et corticoïde Lauriad™ dans le traitement des inflammations sévères de la bouche. Les deux premiers sont entrés en phase clinique fin 2009.

La Société capitalise également sur son savoir-faire breveté de ciblage nanoparticulaire Transdrug™ pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers.

Après avoir obtenu en décembre 2009 de premiers résultats positifs en termes de survie pour l'essai de phase II suspendu doxorubicine Transdrug™ dans le cancer primitif du foie, BioAlliance Pharma a poursuivi des études visant à mieux maîtriser les effets secondaires respiratoires observés en 2008. En mars 2011, la Société a annoncé l'actualisation de ses résultats préliminaires positifs concernant la survie des patients, avec une survie médiane de 32 mois comparée à 15 mois pour les patients ayant reçu un traitement de référence (chimioembolisation transartérielle avec un produit cytotoxique). Cette augmentation significative de survie de 17 mois représente un intérêt considérable pour cette voie d'administration ciblée.

La Société développe également une technologie innovante de formulation orale de nanoparticules à libération prolongée (*Sustained Released Nanoparticles SRN*), qui permet une concentration optimale du produit et une exposition prolongée aux cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance du produit.

Un portefeuille de produits équilibré, doté de plusieurs programmes en clinique permettant une montée en puissance progressive de la Société et un équilibre des risques

Le portefeuille de produits de BioAlliance Pharma comprend trois produits avancés : un médicament sur le marché en Europe et aux Etats-Unis - Loramyc®/Oravig®, un médicament enregistré en Europe - Setofilm® et un produit en préparation d'enregistrement - Sitavir® (aciclovir Lauriad™).

Parallèlement aux études sur doxorubicine Transdrug™ développé dans le cancer primitif du foie, BioAlliance Pharma a fait entrer trois nouveaux produits en phase d'essai clinique fin 2009 : deux produits issus de la technologie validée Lauriad™ : fentanyl Lauriad™ (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad™ (phase II) dans le traitement des mucites. Le 3^{ème} produit, biothérapie anti-invasive AMEP® (phase I), est destiné au traitement du mélanome invasif. Enfin le portefeuille de la Société comprend également plusieurs produits en phase préclinique, pour lesquels elle développe des technologies de rupture ou ses savoir-faire de ciblage muqueux et nanoparticulaire.

BioAlliance Pharma dispose ainsi d'un portefeuille à même d'amener progressivement des produits sur le marché, par un investissement graduel. D'autre part, l'indépendance de ses produits en phase clinique permet à la Société de choisir ses priorités d'accélération afin de tenir compte des risques inhérents à la recherche pharmaceutique, ce qui permet de limiter les conséquences liées à l'échec possible d'un programme.

Un portefeuille de brevets et marques solide, établissant une protection à long terme pour l'ensemble des produits développés par la Société.

Dédiée au développement et à la commercialisation de produits innovants, BioAlliance Pharma place la propriété intellectuelle au cœur de son activité. Elle développe une stratégie « Propriété Intellectuelle » proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement. Dans ce contexte, le portefeuille brevets de BioAlliance Pharma est composé, au 31 décembre 2010, de 32 familles de brevets publiés et licences, comprenant 318 demandes de brevets et brevets portant sur des technologies ou des produits innovants. Près de 70% du portefeuille est constitué de brevets délivrés (soit 220).

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.

2.2. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

2.2.1. Principes et organisation

Présentation générale

La recherche et le développement se situent au cœur de l'activité de BioAlliance Pharma. Pour ses activités, la Société utilise ses ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics et de la sous-traitance spécialisée, en matière de conduite d'essais précliniques ou cliniques ainsi qu'en production.

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 avec lesquels la Société collabore (Ecole Normale Supérieure de Cachan, Institut Gustave Roussy, Châtenay Malabry, Paris XI).

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 Gustave Roussy (IGR), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS) et l'Université Paris XI.

En application de ces contrats de collaboration, la Société a mis 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.

Les contrats de licence conclus par BioAlliance Pharma avec ces institutions sont décrits à la section 2.2.4 du présent document de référence.

2.2.2. 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.

2.2.2.1. 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 aux doses administrées ainsi que sa distribution et son 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'Helsinki¹ 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), conformément à la Directive européenne 2001/20/EC, ou l'*Institutional Review Board* (IRB) aux Etats-Unis. 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.

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.

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

2.2.2.2. 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, sa qualité, 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, le processus de fabrication du produit et le contrôle de sa qualité. 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 reconnue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée 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.

Aux Etats-Unis, la FDA est compétente pour l'octroi d'une AMM dite NDA (*New Drug Application*).

Diverses réglementations en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis, 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.

2.2.2.3. 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 Economique 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), qui ont une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, pourrait également contribuer à faire diminuer les prix en imposant 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.

2.2.2.4. Statut d'établissement pharmaceutique

En France, la Société a obtenu pour sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma, une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant, afin de commercialiser les produits du Groupe au travers d'une structure d'exploitation dédiée.

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.

2.2.2.5. 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.

2.2.3. Projets en Recherche & Développement

Dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et des pathologies associées, BioAlliance Pharma développe un portefeuille de produits diversifié et équilibré. La Société construit une gamme de produits hospitaliers dans les soins de support (candidose, nausées et vomissements post chimio- et radiothérapie, douleur chronique sévère du cancer, mucite...), qui ont pour caractéristique de s'adresser aux mêmes types de malades et aux mêmes prescripteurs hospitaliers. Elle développe également des produits innovants pour le traitement de cancers résistants ou de maladies sévères (cancer primitif du foie, mélanome invasif...) pour lesquels de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues et qui constituent des marchés à fort potentiel.

A la date de dépôt du présent document de référence, ce portefeuille comprend les produits suivants :

Produits enregistrés

- Loramyc®/Oravig®, pour le traitement de la candidose oropharyngée, commercialisé en France et aux Etats-Unis, enregistré dans vingt-six pays d'Europe et en Corée ;
- Setofilm®, pour le traitement des nausées et vomissements des patients sous chimiothérapie et radiothérapie, enregistré dans seize pays d'Europe.

Produit en cours d'enregistrement

- Aciclovir Lauriad™, pour le traitement de l'herpès labial récurrent.

Produits en phase clinique I ou II

- Doxorubicine Transdrug™ pour le traitement du cancer primitif du foie avancé : poursuite de l'analyse de la survie et de l'identification de facteurs réduisant le risque pulmonaire ;
- AMEP®, biothérapie innovante dans le mélanome invasif, essai de phase I ;
- Clonidine Lauriad™, essai clinique de Phase II pour le traitement de la mucite ;
- Fentanyl Lauriad™, essai de phase I pour le traitement de la douleur chronique des patients cancéreux.

Produits en phase préclinique

- Irinotecan Transdrug™, anticancéreux par voie orale utilisant le savoir-faire nanoparticulaire Transdrug®;
- Inhibiteur de l'intégrase (enzyme clé dans la réplication du VIH) ;
- Zyxine, une Nouvelle Entité pour le traitement du cancer invasif par réversion du phénotype de la cellule cancéreuse, en cours de développement ;
- Corticoïde Lauriad™, envisagé pour le traitement des inflammations sévères de la bouche.

Chacun de ces produits fait l'objet d'une présentation détaillée à la section 2.3 du présent document de référence.

Portefeuille de produits

Produit/indication/ <i>Technologie</i>	Préclinique	Phase I/II	Phase II/III	Enregistrement	Marché
BA-001/ Loramyc®/Oravig® Candidose oropharyngée <i>Technologie muqueuse Lauriad™</i>				Europe Etats-Unis	Lancé Europe Etats-Unis
BA-030/ Setofilm® Antiémétique <i>Technologie Rapidfilm®</i>				Approuvé Europe	
BA-021/Sitavir® (Acyclovir Lauriad™) Herpès labial récurrent <i>Technologie muqueuse Lauriad™</i>				En préparation	
BA-003/ Doxorubicine Transdrug™ Cancer du foie <i>Technologie nanoparticulaire Transdrug™</i>			En cours		
BA-015/AMEP® Mélanome métastatique <i>Nouvelle Entité/Biothérapie</i>		En cours			
BA-041/ BA-028/ Clonidine Lauriad™ Mucite orale <i>Technologie muqueuse Lauriad™</i>		En cours			
Fentanyl Lauriad™ Douleur chronique du cancer <i>Technologie muqueuse Lauriad™</i>		En cours			
BA-026/ Corticoïde Lauriad™ Inflammation sévère de la bouche <i>Technologie muqueuse Lauriad™</i>	En cours				
BA-011/Inhibiteurs d'intégrase Infection à VIH <i>Nouvelle Entité</i>	En cours				
BA-018/ Irinotecan Transdrug™ Traitement per os du cancer <i>Technologie nanoparticulaire Transdrug™</i>	En cours				
BA-016/ Zyxin Cancers invasifs <i>Nouvelle Entité</i>	En cours				

2.2.4. Propriété intellectuelle, brevets et licences

2.2.4.1. Brevets

La propriété intellectuelle est un actif clé de la Société, au cœur de ses projets de recherche et développement. Au 31 décembre 2010, le portefeuille brevets de BioAlliance Pharma est composé de 32 familles de brevets publiés, portant sur des technologies ou des produits innovants. Ces 32 familles de brevet recouvrent 318 demandes de brevet et brevets, dont 220 sont des brevets délivrés - soit près de 70% du portefeuille - qui protègent à l'international et à long terme les produits commercialisés et en développement de BioAlliance Pharma.

La politique de la BioAlliance Pharma en matière de propriété intellectuelle consiste (i) à déposer régulièrement de nouvelles demandes de brevets afin de protéger ses technologies, ses produits et ses procédés de fabrication, (ii) à étendre cette protection aux pays susceptibles de constituer un marché porteur ou un risque générique et (iii) à effectuer un contrôle permanent pour agir contre toute atteinte à ses brevets ou à ses marques commerciales.

La durée de protection conférée par une famille de brevet est généralement de vingt ans à compter de la date de dépôt de la demande de brevet international. Cette protection peut être prolongée dans certains territoires, notamment aux Etats-Unis et en Europe, en fonction des législations en vigueur. La protection conférée peut varier d'un pays à un autre en fonction de la procédure d'examen, spécifique à chaque Etat.

Les collaborations avec des partenaires académiques concernant les produits en préclinique sont formalisées par des accords de collaboration comprenant des options de licence exclusive au profit de la Société. Les taux de redevance négociés sont généralement compris entre 1% et 3% sur les ventes, en fonction de l'investissement de chacune des parties à l'accord.

En ce qui concerne les produits commercialisés ou en développement clinique de la Société, le portefeuille « brevets » présenté ci-après précise les dates d'expiration et les titulaires des différentes familles de brevets ainsi que leurs conditions d'exploitation, lorsque les droits d'exploitation ont été acquis par BioAlliance Pharma au titre d'un accord de licence (« *In licensing* »)

Réciproquement, BioAlliance Pharma a concédé des droits de commercialisation (« *Out licensing* ») sur les produit Loramyc®/Oravig® et Setofilm®, qui sont décrits à la Section 2.3. du présent document de référence.

En parallèle de la stratégie propriété intellectuelle, BioAlliance Pharma s'appuie également sur son savoir-faire et sa stratégie réglementaire en matière de médicaments orphelins pour protéger ses produits et technologies.

Portefeuille « brevets » des produits commercialisés ou en développement clinique

Produits	Principaux domaines thérapeutiques	Dates d'expiration des familles de brevets	Titulaire des familles de brevets	Conditions d'exploitation des familles de brevet par BioAlliance pharma (« In licensing »)
Technologie Lauriad™ : technologie de ciblage muqueux, comprimé muco-adhésif buccal				
Loramyc®/ Oravig®	Candidose oropharyngée	2022 (ou 2028 si délivré)	BioAlliance Pharma 6 familles de brevets	Contrat de licence de la Société Aptys (à laquelle le co-inventeur Jean Marc Aiache a cédé ses droits et obligations) : les droits d'exploitation ont été concédés en échange du paiement par BioAlliance Pharma de <i>redevances</i> de 1% des recettes nettes réalisées par BioAlliance Pharma ou ses partenaires commerciaux pendant la durée du brevet.
Sitavir®	Traitement et prévention de l'herpès labial	2027 (ou 2028 si délivré)	Brevets délivrés dans de nombreux territoires	
Clonidine Lauriad™	Traitement de la mucite	2029 (si délivré)		
Technologie RapidFilm™ : film orodispersible à dissolution rapide				
Setofilm®	Nausées et vomissements des patients sous chimiothérapie et radiothérapie	2025 (ou 2027 si délivré)	LabTech 2 familles de brevets Droits de commercialisation en Europe	Contrat de licence (avec droit de sous licence) de la société APR, représentant LabTech, pour les droits européens du Setofilm®. Ces droits d'exploitation ont été concédés en échange de paiement par BioAlliance Pharma de (i) <i>sommes forfaitaires</i> lors de l'atteinte de certaines étapes du développement et de la commercialisation de Setofilm® ainsi que de (ii) <i>redevances sur les ventes</i> pendant la durée des brevets.
Technologie Transdrug™ : technologie nanoparticulaire de ciblage intracellulaire				
Doxorubicine Transdrug™	Traitement du cancer primitif du foie	2019	BioAlliance Pharma 1 famille de brevets délivrés	Non applicable
Biothérapie AMEP® : technologie de ciblage moléculaire				
AMEP®	Traitement du mélanome invasif	2022 en Europe et en Asie (2028 si délivré sur l'ensemble des territoires)	3 familles de brevets <u>Brevet principal</u> : BioAlliance Pharma <u>Brevet initial</u> : INSERM <u>Brevet secondaire</u> : - BioAlliance Pharma - Institut Gustave Roussy - CNRS	BioAlliance Pharma a acquis en licence exclusive mondiale signée avec l'INSERM les droits de l'AMEP®. Ces droits d'exploitation ont été concédés en échange du paiement par BioAlliance Pharma de (i) <i>sommes forfaitaires</i> lors de l'atteinte de certaines étapes du développement et de la commercialisation de l'AMEP® ainsi que (ii) de <i>redevances sur les ventes</i> sur la durée de vie du brevet initial. BioAlliance Pharma est en cours de négociation d'un accord de copropriété avec le CNRS et l'Institut Gustave Roussy sur le brevet secondaire.

2.2.4.2. Marques

La protection des marques varie selon les pays. Dans certains pays, cette protection repose essentiellement sur l'utilisation de la marque tandis que dans d'autres elle ne résulte que de l'enregistrement.

Les droits de marques sont obtenus soit par le biais de marques nationales, soit par le biais d'enregistrements internationaux, soit par le biais de marques communautaires. Les enregistrements sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment, bien que, dans certains cas, leur maintien en vigueur soit lié à l'utilisation continue de la marque.

BioAlliance Pharma détient notamment à titre de marques les noms de ses produits commercialisés ou en développement clinique ainsi que les noms de ses technologies propriétaires Lauriad™ et Transdrug™, le nom de la société et son logo.

Ces marques bénéficient d'une protection pour les produits pharmaceutiques contenus dans la classe 5 de la classification internationale des produits et services.

Portefeuille « marques » des produits commercialisés ou en développement clinique

Marques	Produits	Principaux pays dans lesquels la marque est enregistrée ou déposée
Loramyc® ou ™ selon les territoires	Miconazole Lauriad™	Europe, Etats-Unis, Canada, Chine, Japon, Inde, Singapour, Corée du Sud, Hong Kong, Malaisie,
Oravig®		Etats-Unis
Sitamic®		Europe
Setofilm®	Ondansetron RapidFilm™	Europe
Sitavir®	Acyclovir Lauriad™	Europe, Etats-Unis
Livatag®	Doxorubicine Transdrug™	Japon, Canada, Etats-Unis, France, Europe
AMEP®	AMEP®	France, Etats-Unis, Japon

BioAlliance Pharma défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires et enclenche, le cas échéant, des actions en justice afin de faire reconnaître ses droits.

2.3. PRODUITS ET MARCHÉS

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

BioAlliance Pharma conçoit, développe et amène au marché des produits d'innovation pour des maladies sévères ou rares touchant des patients fragilisés, dans des marchés ciblés. La Société vise principalement les marchés de l'oncologie, du cancer et de ses pathologies associées (soins de support), pour lesquels l'initiation de la prescription se fait en milieu hospitalier.

La Société, en étroite liaison avec des médecins spécialistes, conçoit des médicaments adaptés à leurs attentes thérapeutiques et aux besoins de leurs patients.

Le ciblage (ciblage muqueux, ciblage cellulaire ou ciblage moléculaire) et la lutte contre la résistance - pour laquelle le ciblage peut être un élément d'efficacité clé - sont au cœur des approches thérapeutiques de BioAlliance Pharma. La Société développe des technologies de délivrance muqueuse et nanoparticulaires ainsi que des thérapies ciblées permettant d'agir localement et précisément et de réduire les résistances et les intolérances.

Les traitements anticancéreux constituent depuis trois ans le premier marché mondial, avec un chiffre d'affaires de 52.4 milliards de dollars en 2009, en croissance de 8.8 % par rapport à l'année précédente². Le marché des soins de supports en cancérologie était de 10.3 milliards de dollars en 2008, dont 1.5 milliard de dollars pour les antiémétiques.

2.3.1. Loramyc®/Oravig® et le marché de la candidose oropharyngée

2.3.1.1. Pathologie

Les mycoses de l'oropharynx sont essentiellement induites par des champignons de type levure : *Candida* d'espèces *albicans* et non-*albicans*. L'espèce la plus fréquemment rencontrée est le *Candida albicans* (Ellepola A. N., *et al.*, 2000), néanmoins on observe une évolution des souches impliquées depuis quelques années avec l'apparition d'isolats résistants et l'émergence d'espèce *C. non-albicans* (Ruhnke M., 2006).

Les maladies opportunistes, comme les candidoses oropharyngées, profitent d'une défaillance du système immunitaire et/ou d'un déséquilibre local pour infecter le patient. 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 débilitantes liées à l'âge). De plus, certains traitements favorisent le développement d'infections fongiques comme les thérapies immunosuppressives, la radiothérapie, les chimiothérapies, les traitements antibiotiques au long cours, les traitements corticostéroïdes chroniques ou inhalés.

Ces maladies altèrent la qualité de vie des patients qui souffrent et peinent à s'alimenter, et peuvent aussi, en cas d'immunodépression sévère, disséminer dans l'organisme, entraînant un risque pour le pronostic vital (taux de mortalité élevé de 40 %³ pour les candidémies). Chez les patients souffrant d'un cancer, la candidose oropharyngée est souvent associée à une mucite. Le traitement est impératif dès les premiers symptômes pour éviter sa récurrence ou son aggravation.

² Données IMS Health

³ Scope Project, enquête sur les infections dans 49 hôpitaux aux Etats-Unis Epidemiology of Nosocomial Candidemia: a Six-Year National Perspective. BISCHOFF TR, TALLENT S, ADERA T, WENZEL RP, EDMOND MB, 2003

Sur ces terrains fragiles, les candidoses oropharyngées et la mucite associée sont désarmantes pour le médecin. Les thérapeutiques locales sont les plus adaptées à la prise en charge de cette pathologie. Malheureusement, les traitements locaux sous forme de bains de bouche sont à effet transitoire et nécessitent, pour être efficaces, plusieurs prises par jour ainsi qu'un maintien prolongé en bouche en dépit d'un goût désagréable. Des thérapeutiques systémiques (action par voie générale) sont également efficaces mais selon les recommandations, elles doivent être réservées aux infections sévères ou réfractaires, en raison du risque de toxicité systémique et des résistances qu'elles peuvent induire. Ces menaces peuvent être d'autant plus préoccupantes que ces candidoses de la bouche sont souvent récurrentes chez des patients sévères polymédiqués.

Le comprimé muco-adhésif miconazole Lauriad™ (Loramyc®) a été conçu pour être appliqué une seule fois par jour et permet de maintenir des taux salivaires de miconazole adéquats pour le traitement de la candidose oropharyngée.

2.3.1.2. Epidémiologie

Epidémiologie des levures

La nature des levures responsables des candidoses a considérablement évolué et les *Candida non-albicans* autrefois relativement rares (10 à 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 38 % en 1999 à 76 % en 2003. Dans le même temps, la prescription annuelle de fluconazole a été multipliée par 4 (Bassetti M., *et al.*, 2006). Ces données ont été confirmées par une publication (Ruhnke M., 2006) montrant un lien direct entre l'apparition de souches non-*albicans* et un traitement antérieur par fluconazole. Il est maintenant bien établi que ces souches non-*albicans*, notamment *C. tropicalis* et *C. glabrata*, sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité des candidémies. Ainsi, ces deux espèces sont associées à un risque de mortalité entre 40 et 70 % (Ruhnke M., 2006).

Par ailleurs, l'utilisation large des antifongiques oraux systémiques a favorisé l'apparition d'isolats résistants au fluconazole, y compris parmi les *C. albicans* initialement sensibles.

Dans ce contexte les experts préconisent d'utiliser un antifongique à spectre large en première intention, afin de limiter l'émergence de *C. non-albicans* souvent intrinsèquement résistants aux triazolés ((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).

Epidémiologie en fonction de la pathologie sous jacente

- *Chez les patients atteints d'un cancer*

En cancérologie, l'incidence des candidoses oropharyngées est différente selon la localisation des tumeurs, la nature des médicaments et les schémas thérapeutiques utilisés : une méta-analyse récente réalisée par le groupe Cochrane estime l'incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % (Worthington H. V., *et al.*, 2004). Chez ces patients, la mucite (inflammation des muqueuses) est une affection fréquente qui résulte de l'activité antiproliférative des traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie). Ainsi, les lésions de mucite qui s'accompagnent volontiers d'une xérostomie (sécheresse de la bouche) créent les conditions locales favorisant le développement d'infections à *Candida* (les mucites sont surinfectées par les *Candida* dans 60 à 90% des cas).

Dans une étude récente chez les patients présentant un cancer évolutif, il a été montré que si 66% des patients étaient porteurs de *Candida*, 30% présentaient une candidose oropharyngée avec des signes cliniques, confirmée par le prélèvement mycologique. Le *Candida albicans* était l'organisme prédominant mais les isolats *C. non-albicans* représentaient 25 % des cas et étaient associés dans 19 % des cas au *C. albicans*. (Davies A. N., *et al.*, 2006). Les candidoses oropharyngées sont très fréquentes chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL, où elles sont une complication quasi constante de la radiothérapie qui entraîne une xérostomie. (Makkonen T. A., *et al.*, 2000, Nicolatou-Galitis O., *et al.*, 2001, Redding S. W., *et al.*, 1999).

- *Chez les patients infectés par le VIH*

La prévalence de l'infection à VIH, estimée en France, serait à fin 2007 entre 113 000 et 141 000 patients (Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2008). L'incidence mesurée par le nombre de nouveaux cas par an est de 5 200. La prévalence des *Candida albicans* reste supérieure à 50% dans cette population. Cependant, l'incidence de souches résistantes aux antifongiques croît, selon une étude récente, avec environ 10% de souches résistantes au fluconazole et à l'itraconazole et 4% au voriconazole (O'Grady NP., *et al.*, 2002). 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 (Runhke M., 2006).

Les candidoses oropharyngée sont les infections les plus fréquemment rencontrées chez les patients VIH (Vazquez J.A., *et al.*, 2006). Depuis la mise en place des traitements antirétroviraux en 1996, la prévalence de la candidose oropharyngée a fortement diminué et se situe aujourd'hui autour de 16 à 20% alors qu'elle était auparavant de 80 à 90% (De Repentigny L. *et al.*, 2004 ; Patton L. *et al.*, 2000).

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 15% à 30 % des malades et près de 90 % de ces derniers si la maladie est très évolutive. En effet, en cas de charge virale élevée (primo infection, passage au stade SIDA, échappement thérapeutique) 100% des patients développeront une candidose oropharyngée.

- *Autres patients concernés*

D'autres populations de patients fragilisés ou immunodéprimés ont concernées par la candidose oropharyngée. Il s'agit en particulier de sujets âgés, hospitalisés, polymédiqués et présentant des comorbidités. La prévalence des candidoses oropharyngées chez le patient âgé est estimée entre 30 à 70%.

2.3.1.3. Marché et concurrents en présence

Il existe pour les populations immunodéprimées 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 claires ont été émises et publiées (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; Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2008).

Les recommandations nationales et internationales préconisent d'utiliser des agents à action locale en traitement de première intention et de réserver les agents à visée systémique aux candidoses disséminées, en raison, d'une part, du risque important d'interactions médicamenteuses chez ces patients polymédiqués et, d'autre part, du risque d'émergence de résistances des *Candida*, favorisé par les traitements antifongiques systémiques prolongés. En pratique clinique, ces recommandations étaient jusque là peu appliquées en raison des contraintes d'administration des traitements locaux. Par conséquent, il existait un réel besoin de traitements ciblés sur la muqueuse atteinte, avec une activité à large spectre couvrant tous les *Candida*, évitant ainsi les résistances, et réduisant nettement le risque d'interactions médicamenteuses.

Sur le marché européen (France, Allemagne, Royaume Uni, Italie et Espagne), les ventes d'antifongiques indiqués dans la candidose oropharyngée étaient de 433 millions d'euros au Cumul Mobile Annuel (CMA) de septembre 2009 (ventes toutes indications confondues, données IMS). En se basant sur les données de prescription (IMS), la Société estime que le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte est d'environ 100 millions d'euros au CMA de septembre 2009.

Aux Etats-Unis, le partenaire commercial de BioAlliance, PAR Pharmaceutical, a estimé le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte à partir de données IMS à un marché potentiel de 400 millions de dollars.

Concurrents

Les concurrents sont les traitements utilisés actuellement dans les candidoses oropharyngées. Les spécialités actuellement commercialisées pour le traitement de ces candidoses oropharyngées peuvent être administrées soit par voie locale (bains de bouche) soit par voie systémique (administration orale, suspension buvable) pour un effet par voie générale.

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

1. les antibiotiques de la classe des polyènes : amphotéricine B, principe actif de Fungizone® et nystatine, principe actif de Mycostatine® ;
2. les azolés se divisant en deux sous groupes :
 - les imidazoles : miconazole principe actif de Daktarin® gel buccal et kétoconazole, principe actif de Nizoral® (retiré du marché en France en 2010 pour intolérances) ;
 - 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) et posaconazole, principe actif de Noxafil® indiqué dans les candidoses systémiques et les candidoses oropharyngées quand une réponse faible à un traitement local est attendue.
3. Les analogue 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 oesophagiennes) ;
 - la micafungine Micamine® approuvée en 2005 aux USA disponible en perfusion intraveineuse d'une heure dans les infections invasives.

Dans la candidose oropharyngée, les deux types d'agents antifongiques concurrents de Loramyc® (miconazole Lauriad™) sont les agents antifongiques systémiques, dont le représentant le plus important en valeur est le fluconazole (générique utilisé dans la plupart des marchés), et les agents antifongiques à action locale, dont le représentant le plus prescrit est un générique, la nystatine⁴.

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).

Les traitements locaux à visée locale nécessitent tous plusieurs applications journalières. Il en est ainsi pour la nystatine et l'amphotéricine B (divers acteurs), le ketoconazole et miconazole gel (Johnson & Johnson ou laboratoires de génériques), et le clotrimazole (Alza Johnson & Johnson ou laboratoires de génériques).

D'autres produits à visée systémique sont actuellement indiqués pour les candidoses invasives, ces médicaments pourraient ultérieurement être développés également pour la candidose orale mais seraient d'utilisation limitée par leurs effets systémiques. Le Noxafil (posaconazole, Schering-Plough) a obtenu en Europe une indication dans la candidose orale, en traitement de première intention chez les patients chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

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.

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

2.3.1.4. Concurrents en développement

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®). La molécule utilisée dans le Tibozole est le miconazole nitrate à 10 mg. Le produit est approuvé uniquement en Belgique et dans une vingtaine de pays africains. Ce produit a fait l'objet d'essais en Afrique, publiés avec des résultats d'efficacité du même ordre que le kétoconazole, un traitement systémique⁵. Un essai de phase III comparant Tibozole 14 jours versus Sporanox (itraconazole) a été initié en Chine en décembre 2008. A ce jour, ce produit fait parti d'un programme compassionnel dans les pays en voie de développement.

D'autre part, 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 publiés⁶ 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).

2.3.1.5. Le produit BioAlliance Pharma : LORAMYC® / ORAVIG®

Le produit BioAlliance Pharma, miconazole Lauriad™, a été enregistré sous les noms de marque Loramyc® ou Sitamic® en Europe et dans de nombreux autres pays (voir section 2.2.4.2 du présent document de référence). Le nom de marque Oravig® est enregistré aux Etats-Unis. A l'exception des paragraphes spécifiant les territoires couverts par les autorisations ou les indications accordées par les autorités réglementaires des différents pays pour ce produit, le terme de « Loramyc® » utilisé dans le présent document de référence désigne le produit BioAlliance Pharma, quel que soit son nom de marque.

Loramyc®, comprimé gingival muco-adhésif de miconazole, repose sur un système de délivrance original permettant un ciblage de la muqueuse buccale, libérant de façon précoce et prolongée une concentration efficace de principe actif qui imprègne le tissu infecté, et ceci, sans passage systémique. Loramyc® est la première spécialité antifongique qui utilise cette technologie gingivale muco-adhésive.

Le comprimé gingival muco-adhésif a été conçu de façon à rester fixé dans la cavité buccale (dans la fosse canine) tout en libérant de façon contrôlée le principe actif. Le comprimé gingival se désintègre progressivement. 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.

Le Loramyc® est indiqué en Europe pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. Oravig® est indiqué aux Etats-Unis pour le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. La candidose oropharyngée, causée par un champignon de type *Candida*, est une infection opportuniste survenant souvent chez des malades fragilisés. Cette pathologie, si elle n'est pas traitée rapidement et convenablement, peut entraver le pronostic vital de certains malades immunodéprimés en raison de son risque de dissémination. Le terrain fragile facilite la prolifération du champignon : chez des patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie ou radiothérapie, chez les patients infectés par le VIH, chez les personnes âgées polymédicamentées et présentant des comorbidités, chez des patients sous corticostéroïdes au long cours ou sous immunosuppresseurs.

⁵ JJ Roey 2004

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

Le Loramyc®, utilisant la technologie adhésive Lauriad™, tient compte des besoins médicaux et des changements écologiques observés avec l'émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes. 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 locale déjà largement établie et de son profil de tolérance;
- la réalisation d'un comprimé gingival muco-adhésif à libération prolongée, qui permet l'obtention d'une concentration salivaire antifongique précoce et prolongée ;
- l'augmentation de la durée du contact du principe actif sur les champignons, avec des concentrations efficaces prolongées (supérieures à la concentration minimale inhibitrice ou CMI), ce qui permet d'accroître l'efficacité au site de l'infection ;
- une application au site même de l'infection qui limite le passage par voie générale ou systémique et évite ainsi le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients souvent polymédiqués ;
- une libération contrôlée permettant une seule application par jour.

Le miconazole est un agent antifongique appartenant à la famille des azolés qui agit par inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Cette molécule, largement décrite dans la littérature scientifique et commercialisée dans le monde entier, est particulièrement indiquée dans 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). La Société a présenté en septembre 2007 à l'ICAAC « *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* » des données du Professeur M.A. Ghannoum (Centre de Mycologie Médicale de l'Hôpital Universitaire de Cleveland, Cleveland, OH, Etats-Unis) qui mettent en évidence le profil mycologique du miconazole. En avril 2008 à l'occasion du congrès de l'ECCMID (*European Congress of Clinical Mycology and Infectious Disease*), la Société a présenté des données du Professeur M.A. Ghannoum qui montrent l'absence de potentiel inducteur de résistance du miconazole après des expositions répétées à la molécule. Ces résultats confirment, pour le miconazole Lauriad™, la puissance et le large spectre d'action de cet antifongique sur tous les *Candida* responsables de la pathologie orale.

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). Ces résultats ont été confirmés dans une étude avec Loramyc® réalisée chez des patients infectés par le VIH.

Comparativement aux traitements antifongiques oraux systémiques, Loramyc® présente l'avantage, d'un spectre étendu à tous les *Candida*. Il présente également l'intérêt de limiter les interactions médicamenteuses chez ces patients souvent polymédiqués ainsi que les effets secondaires systémiques. Par rapport aux traitements locaux, il assure le maintien de concentrations salivaires efficaces pendant en moyenne 13 heures au site même de l'infection, ce qui permet une application unique par jour et une meilleure observance du traitement par les patients.

Loramyc® est commercialisé sur le marché français depuis fin 2007 et est approuvé en Europe, dans vingt-six pays (cf. le communiqué de presse de la Société en date du 25 mars 2010 faisant état de l'approbation de Loramyc® dans treize nouveaux pays européens). BioAlliance Pharma a licencié les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe au groupe Therabel Pharma, par un accord en date du 31 mars 2010.

Aux Etats -Unis, BioAlliance Pharma a reçu l'autorisation de mise sur le marché pour Oravig® le 16 avril 2010. Oravig® a été lancé sur le marché américain en septembre 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche « produits dédiés aux soins de support » de Par Pharmaceutical Companies, Inc., partenaire commercial de BioAlliance Pharma aux Etats-Unis.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des accords conclus par le Société pour la commercialisation de Loramyc®. Ils totalisent plus de 120 millions d'euros dont près de 48 millions ont déjà été reçus depuis 2007. Les sommes restantes seront perçues en fonction de la réalisation d'étapes clés ou de l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires dans les prochaines années. BioAlliance recevra par ailleurs des redevances significatives sur les ventes du produit.

Partenaire	Territoire	Phase	Montants déjà perçus par la Société	Total pouvant être perçu au titre de l'accord
Groupe Therabel Pharma Accord de licence en mars 2010	License de commercialisation exclusive en Europe, y compris en Suisse	Commercialisation en France et en Allemagne	7,5 millions d'euros	48,5 millions d'euros + redevances sur les ventes
Strativa Pharmaceuticals (Par Pharmaceutical) Accord de licence en juillet 2007	License de commercialisation exclusive aux Etats-Unis	Lancement du produit en septembre 2010	26 millions d'euros	65 millions de dollars + redevances sur les ventes
Handok Accord de licence en mars 2008	License de commercialisation exclusive pour la Corée, Taïwan, Singapour et la Malaisie	L'AMM pour la Corée a été obtenue en avril 2009	1 million d'euros	12 millions de dollars + redevances sur les ventes
NovaMed Accord de licence en juin 2008	License de commercialisation exclusive en Chine	Développement en cours	0,6 million d'euros	4 millions de dollars + redevances sur les ventes

2.3.2. Setofilm® et le marché des antiémétiques

2.3.2.1. Pathologie

Les nausées et les vomissements sont considérés naturellement comme un mécanisme protecteur de l'organisme, afin d'éviter l'ingestion et/ou d'expulser les substances potentiellement inconfortables ou nocives.

La nausée fréquemment ressentie par un malade atteint de cancer au cours de la chimiothérapie, est commandée par le système nerveux végétatif, ce qui explique les troubles qui l'accompagnent : impression d'avoir l'estomac plein, sueurs, pâleur et battements de cœur. La nausée peut s'associer à d'autres symptômes qui sont le haut-le-cœur et le vomissement. C'est l'un des effets secondaires les plus redoutés des patients cancéreux : un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements pendant une brève période. La nausée relève des mêmes mécanismes que les vomissements et des mêmes traitements antiémétiques.

Le risque d'éprouver des nausées ou des vomissements dépend du type de chimiothérapie administrée. Certains traitements n'engendrent pas de manifestations de ce type. Dans le cas inverse, le médecin oncologue prescrit un traitement agissant préventivement sur le risque. Il existe à l'heure actuelle de nombreux médicaments, dont le mode d'action diffère, qui permettent de surmonter cet effet indésirable. La disparition du symptôme entre les cures de chimiothérapies ou de radiothérapie et après celles-ci est certaine.

Si des nausées ou des vomissements surviennent, ils peuvent modifier passagèrement les habitudes alimentaires et avoir un impact sur les apports de nourriture et sur l'hydratation des patients.

2.3.2.2. Epidémiologie

Tous les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse sont émétisants, mais nausées et vomissements sont plus fréquents avec certains d'entre eux (dacarbazine, cisplatine, streptozocine en provoquent près de neuf fois sur dix), quand leur dose est plus élevée et chez les femmes et les patients en mauvais état général ou anxieux.

Les nausées et vomissements immédiats surviennent dans les 24 premières heures après le début de la chimiothérapie, tandis que, retardés, ils sont moins intenses mais durent plusieurs jours. Les nausées et vomissements anticipés apparaissent après plusieurs cures de chimiothérapie, selon l'importance des vomissements immédiats : ils sont déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux du traitement, avant même celui-ci.

Une prévention des nausées et vomissements induits par les traitements des cancers est possible par des médicaments antiémétiques.

D'après Datamonitor, qui a développé un modèle prévisionnel ad hoc, l'incidence des patients cancéreux traités par antiémétiques serait de 902.000 nouveaux cas en 2008, un nombre qui tendrait à augmenter légèrement dans le temps avec une prévision à 920.000 en 2018.

2.3.2.3. Marché et concurrents en présence

En Europe⁷, les ventes des traitements antiémétiques étaient de 386 millions d'euros au CMA de mars 2010. Le chiffre d'affaires est en légère baisse (-3.1%), du fait de l'impact des génériques et de certaines baisses de prix. Mais le marché reste orienté à la hausse en volume (+ 2.3% en unités). L'essentiel du chiffre d'affaires des antiémétiques est réalisé par la classe des sétrons (67% du marché).

L'ondansétron demeure le leader de la classe des antiémétiques avec un chiffre d'affaires de 195 millions d'euros au CMA de mars 2010, et une évolution de + 6.7% en volume et - 6.3% en valeur (effet baisse de prix + impact génériques). Premier représentant de la classe des anti-5-HT3 (ou sétrons), sur le marché européen depuis 20 ans sous le nom de marque Zophren®, l'ondansétron a conservé son leadership sur le marché avec une part de marché (au sein des sétrons) de 75% en chiffre d'affaires et de 80% en unités. Le granisétron (Kytril® ou Kevatril®, BMS) s'est hissé à la 2^{ème} place avec 39 millions d'euros et une part de marché de 15%.

L'ondansétron affiche une croissance unitaire (+ 6.7%) supérieure à celle de l'ensemble des sétrons (+ 4.1 %). Depuis les anti-5-HT3, la seule innovation marquante en termes de nouvelle molécule a été l'arrivée de l'aprépitant (Emend®, Merck & Co) lancé en 2003 aux Etats-Unis. Représentant d'une nouvelle classe (antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 ou anti-NK1), l'aprépitant a enregistré un chiffre d'affaires de 45 millions d'euros en Europe au CMA 03/2010 (+ 24%), ce qui en fait donc la 2^{ème} molécule anti-émétique la plus vendue derrière l'ondansétron. Il n'y a pas (ou peu) d'effet de substitution observé entre les 2 molécules dans la mesure où l'indication de l'aprépitant précise qu'il doit être utilisé dans le cadre d'un protocole associant - entre autres - un setron (les mécanismes d'action sont complémentaires).

⁷ France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne, données IMS

2.3.2.4. Concurrents en développement

En ce qui concerne les anti NK1, on trouve quelques molécules en développement dans le pipeline des laboratoires, mais ces candidats sont à un stade encore éloigné du marché. GSK, l'inventeur de l'ondansétron, avait poussé assez loin le développement de son anti NK1 (casopitant) mais a arrêté son programme et n'a pas souhaité déposer de dossier auprès de la FDA qui avait formulé des demandes de données cliniques complémentaires. En dehors de cette molécule abandonnée, les autres substances identifiées à un stade avancé sont le nétupitant (Roche / Helsinn, phase II) et le rolapitant (Merck Schering-Plough, phase II),

S'agissant des anti 5-HT₃, les produits en développement identifiés sont en fait de nouvelles formes galéniques de molécules existantes. On notera en particulier :

- Sancuso patch transdermique de granisétron commercialisé par ProStrakan depuis novembre 2008 aux Etats-Unis. Il est appliqué 24 à 48 heures avant une chimiothérapie. Le produit est enregistré en Europe et aux Etats-Unis.
- APF-530 d'AP Pharma, granisétron en injection sous-cutanée permettant une efficacité prolongée sur 5 jours. Le produit est en voie d'enregistrement aux Etats-Unis.
- AB 1001 d'Abeille Pharmaceuticals, granisétron sous forme de patch cutané, avec également une efficacité prolongée sur 5 jours. Le produit a été cédé en licence à ProStrakan en 2009 pour l'Europe et les Etats-Unis. Il est en phase III.
- Ondansétron sous forme de spray oral (voir ci-dessous : produit pris en licence par BioAlliance Pharma auprès de NovaDel Pharma Inc.)

2.3.2.5. Le produit BioAlliance Pharma : Setofilm® (licence APR/Labtech)

L'ondansétron, chef de file des produits antiémétiques antagonistes 5-HT₃, est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, sous forme de comprimé ou par voie intraveineuse.

BioAlliance Pharma a acquis la licence de commercialisation pour l'Europe de la formulation film fin d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) de la société APR. La technologie RapidFilm™, propriété d'APR/Labtec, est un nouveau système de délivrance oral, non mucoadhésif, à dissolution rapide. Il se présente comme un film fin basé sur un polymère hydrosoluble. Le film se désintègre en quelques secondes au contact de l'eau ou de la salive, libère le médicament dans la bouche et favorise l'absorption digestive. Cette formulation d'ondansétron est particulièrement adaptée à une bonne adhérence des patients nauséeux au traitement, aucune prise d'eau n'étant nécessaire.

BioAlliance Pharma a obtenu en mars 2010 l'enregistrement du film fin d'ondansétron, sous le nom de marque Setofilm®, dans seize pays européens. Le Setofilm® est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant. Du fait de sa forme innovante, Setofilm® est le premier produit de sa classe à obtenir également cette indication en post-opératoire chez l'enfant. En effet, ce film, qui se dissout rapidement dans la bouche, est recommandé en cas de risque de fausse route. Il est particulièrement adapté pour des patients ayant des difficultés à avaler, notamment l'enfant et le sujet âgé.

BioAlliance Pharma a licencié au groupe Therabel Pharma les droits de commercialisation du Setofilm® en Europe, par un accord en date du 31 mars 2010. Avec ce deuxième médicament qui s'adresse à la même cible que Loramyc® (dont la commercialisation est également licenciée au groupe Therabel en Europe) - mêmes malades et mêmes prescripteurs hospitaliers - la Société renforce son offre sur le marché important des soins de support en oncologie.

La Société a également pris en licence pour l'Europe l'ondansétron OS (Oral Spray) de la société NovaDel Pharma Inc. Sous réserve du succès de ce développement (réalisé aux Etats-Unis par NovaDel et ses partenaires de licence) et d'une approbation par les agences d'enregistrement, ce système de délivrance innovant, par aérosol buccal, pourrait offrir une alternative thérapeutique supplémentaire pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant de nausées et vomissements sévères et constituer un complément au film fin d'ondansétron, Setofilm®.

2.3.3. Acyclovir Lauriad™ et le marché de l'herpès labial

2.3.3.1. Pathologie

Provoqué par l'herpès virus simplex de type 1, l'herpès labial classiquement appelé bouton de fièvre est la forme d'herpès la plus courante. Ce virus provoque l'apparition, sur les lèvres et autour de celles-ci, de vésicules transparentes, de la taille d'une tête d'épingle, entourées d'une aréole rouge. Les bulles éclatent assez rapidement en formant des croûtes. La peau cicatrise sans séquelles.

Les manifestations sont fréquentes sur le pourtour de la bouche ou autour des narines, mais également à l'intérieur de la bouche, au fond de la gorge, sur les gencives, sur les joues ou sur le front, voire les yeux (herpès oculaire).

Le virus de l'herpès peut se retrouver dans les lésions mais aussi dans la salive, les sécrétions nasales et les larmes. La contamination peut se faire par contact direct avec les lésions ou des sécrétions contaminées. L'auto-contamination est également fréquente. La contagion est possible dès les premiers symptômes et jusqu'à ce que les croûtes sèchent.

2.3.3.2. Épidémiologie

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est actuellement porteuse du VHS-1, le principal virus de l'herpès labial⁸, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année⁹. Acyclovir Lauriad™ cible les patients connaissant au moins quatre poussées par an, ce qui représente environ 35% des sujets souffrant d'un herpès labial récurrent d'après une étude patients réalisée par Nielsen pour BioAlliance Pharma¹⁰.

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.

2.3.3.3. Marché et concurrents en présence

D'après une évaluation interne basée sur des données IMS, le chiffre d'affaires des antiviraux dans l'herpès est de l'ordre de 1.6 milliard de dollars (CM 03/2010) dans les cinq grands marchés européens et aux Etats-Unis. La part de l'herpès labial est estimée autour de 800 millions de dollars. Cette valorisation ne repose que sur les molécules antivirales et n'inclut donc pas les nombreux produits topiques (crèmes, sticks) disponibles à la vente sans ordonnance.

Concurrents

L'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents.

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 ou sont donnés en prévention en continue pendant plusieurs mois, pour réduire la fréquence des épisodes récurrents.

⁸ Yeung-Yue KA *Herpes simplex viruses 1 and 2 Dermatol Clin* 2002; 20(2):249-66.

⁹ R J Whitley et al *Lancet* 2001 357:1513-18 — R Brady et al *Antiviral Research* 2004: 61; 73-81.

¹⁰ Communiqué de presse du 7 février 2011 « BioAlliance Pharma présente les résultats d'une enquête internationale réalisée par Nielsen auprès des patients dans l'herpès labial »

Nucléosides

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

- Acyclovir (Zovirax - GSK), entre en concurrence avec les nucléotides naturels pendant le processus de réplication virale. Des versions génériques sont disponibles, c'est la molécule de référence ;
- Valacyclovir (Valtrex - GSK), pro-drogue de l'acyclovir (se transforme en acyclovir) ayant une meilleure absorption ;
- Penciclovir (Denavir – GSK), similaire à l'acyclovir ; et
- Famciclovir (Famvir - Novartis), pro-drogue du penciclovir.

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

- Acyclovir (Zovirax - GSK - Biovail) est le traitement de référence et doit être appliqué cinq fois par jour pendant cinq jours ;
- Penciclovir (Denavir - Novartis) doit être appliqué pendant cinq à dix jours et toutes les deux heures dans la journée (neuf applications par jour) ;
- Docosanol (Abreva - Avanirpharma - GSK) doit être appliqué cinq fois par jour pendant cinq à dix jours ;
- l'association acyclovir/hydrocortisone (Xerclear® / Xerese®) de la société Medivir, se présente sous la forme de crème, avec comme pour l'acyclovir crème seul, cinq applications quotidiennes pendant cinq jours.

2.3.3.4. Concurrents en développement

NanoBio Corp développe le NB-001, une formulation topique à base d'une émulsion (mélange d'huile et d'eau) sous forme de nano-goutelettes. Le produit est en phase II, un accord a été signé avec GSK pour une commercialisation aux Etats-Unis.

Le produit SoloVir®, un système d'électroporation pour faire pénétrer l'acyclovir au niveau de la lèvre, développé par Transport Pharmaceuticals a été arrêté suite au rachat de la société par Nitric Biotherapeutics qui envisage d'autres indications pour cette technologie.

Clavis Pharma travaille sur une formulation différente de l'acyclovir (ester d'acide elaïdique), le projet est sur le point d'entrer en phase II.

2.3.3.5. Le produit BioAlliance Pharma : acyclovir Lauriad™ ou Sitavir®

BioAlliance Pharma développe l'acyclovir Lauriad™ (BA021), deuxième produit de la gamme Lauriad™, destiné au traitement de l'herpès labial. Il résulte de la combinaison de la technologie Lauriad™ et de l'acyclovir. L'acyclovir est considéré comme la molécule de référence pour le traitement des infections à Herpès virus (VHS). La forme acyclovir 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'acyclovir Lauriad™ est d'obtenir de fortes concentrations au site de l'infection, pendant plusieurs heures.

BioAlliance Pharma a réalisé, en mars 2005, une étude clinique de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sur l'acyclovir 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). Une concentration élevée précoce et durable a été 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) a été retrouvée au niveau du site labial pendant 24 heures.

Après cet essai, la dose de 50 mg a été retenue pour la suite du développement et acyclovir Lauriad™ a fait l'objet d'un essai de Phase III international en Europe, en Australie et aux Etats-Unis. Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose unique d'acyclovir Lauriad™ 50 mg comprimé gingival muco-adhésif à celle d'un placebo, chez 775 patients inclus parmi les 1727 patients randomisés présentant un herpès labial récurrent (771 patients traités, 376 avec acyclovir Lauriad™ et 395 avec un placebo).

Les résultats montrent le succès de cet essai dont le critère principal et les critères secondaires ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. Une dose unique d'acyclovir Lauriad™ 50 mg réduit de manière significative le temps de cicatrisation de la lésion vésiculaire primaire, critère principal ($p = 0,017$). Les critères secondaires cliniques ont montré que la durée de l'épisode d'herpès depuis les premiers prodromes jusqu'à la cicatrisation est significativement réduite ($p = 0,0038$) et que le pourcentage de patients ayant des épisodes abortifs (absence de progression jusqu'à la lésion vésiculaire) est augmenté ($p = 0,042$).

De plus, cet essai a montré qu'acyclovir Lauriad™ est capable de retarder les récurrences de l'infection ($p = 0,05$). Sur neuf mois de suivi, la médiane du temps de la première récurrence était retardée de 56 jours dans le groupe traité et de 83 jours pour ceux qui avaient appliqué le produit dans l'heure qui suit les premiers signes ($p = 0,017$).

Ces résultats représentent une opportunité majeure, dessinant un nouveau paradigme dans le traitement de l'herpès oro-facial. Les agences européennes et américaines ont été approchées en 2010 afin de préciser et faire valider la stratégie d'enregistrement de Sitavir® (acyclovir Lauriad™). BioAlliance Pharma a annoncé qu'elle déposera au troisième trimestre 2011 le dossier d'enregistrement européen de Sitavir®, qui fera l'objet d'une procédure européenne décentralisée. Les autorités réglementaires Américaines considèrent également que les résultats positifs de l'étude pivot de phase III acyclovir Lauriad™ sont suffisants et supportent une demande d'autorisation d'enregistrement du produit aux Etats-Unis selon la procédure 505(b)(2). Le dépôt du dossier aux Etats-Unis est prévu pour fin 2011.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a annoncé en septembre 2010 la délivrance de son brevet acyclovir Lauriad™ en Europe. Il protège spécifiquement le comprimé muco-adhésif contenant de l'acyclovir, son procédé de fabrication ainsi que son application clinique. Cette validation dans tous les pays européens, qui représente une étape importante, se poursuit dans les autres grandes régions du monde, Amérique et Asie.

Sitavir® permet un traitement de l'herpès labial récurrent avec un seul comprimé appliqué dès les premiers signes de l'infection : BioAlliance Pharma recherche le partenaire commercial adéquat (marché de ville) pour cette innovation. L'accord des autorités réglementaires en Europe et aux Etats-Unis sur un calendrier prévisionnel de dépôt du dossier d'enregistrement pour 2011 ainsi que l'obtention des brevets sont des éléments clés dans ce processus.

2.3.4. Doxorubicine Transdrug™ et le marché du carcinome hépatocellulaire

2.3.4.1. Pathologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe à partir des cellules du foie (hépatocytes) et représente 85% des cancers primitifs du foie. Dans la très grande majorité des cas (> 90%), c'est sur un foie anormal (cirrhotique) que le CHC va apparaître. Les facteurs de risques sont bien connus :

- l'infection par les virus de l'hépatite (B et C) est à l'origine de 80% des cancers du foie. C'est ce qui explique que les zones où l'infection est endémique, comme l'Asie, soient les plus touchées par le CHC ;
- la consommation d'alcool en grande quantité, de par son implication dans la cirrhose, est également un facteur de risque du CHC, davantage contributif dans les pays occidentaux que dans les pays asiatiques ;
- il peut y avoir aussi des cas de prédisposition génétique, telles que des mutations sur la protéine p53.

La plupart des CHC sont diagnostiqués à un stade avancé car la tumeur est d'évolution lente et sans manifestations cliniques visibles dans les stades précoces. En outre, lorsque les premiers symptômes apparaissent, ils ne sont pas spécifiques du CHC et peuvent évoquer d'autres pathologies métaboliques.

2.3.4.2. Epidémiologie

L'incidence du CHC 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 (Est Asiatique, incidence 2002 : 373.436 patients - mortalité : 354.531 patients ; Sud est Asiatique, incidence 2002 : 45.000 patients - mortalité : 42.000 patients), en raison d'une plus forte incidence d'hépatites virales (VHB et VHC).

Le cancer primitif du foie connaît de façon globale une augmentation de 8 % par an dans les pays occidentaux et l'incidence du CHC dans les pays en développement est de deux à trois fois supérieure à celle des pays développés.

Le CHC, avec un taux de survie à cinq ans de moins de 5 % sans traitement, est l'une des maladies à plus forte mortalité¹¹. En Europe (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne), l'incidence est estimée à 21.900 cas en 2010 avec une projection à 27.200 cas en 2020. Aux Etats-Unis, l'incidence est estimée à 18.500 cas en 2010 et 27.700 cas en 2020. Parmi les pays développés, c'est le Japon qui enregistre le plus grand nombre de cas incidents (47 900 en 2010), mais à la différence des pays occidentaux, ce pays est entré dans une phase de diminution de son incidence depuis la fin des années 90, si bien que la projection pour 2020 donne moins de 36.000 nouveaux cas.

2.3.4.3. Marché et concurrents en présence

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

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 CHC, les tumeurs sont souvent volumineuses et nombreuses et seulement 20 à 30 % des patients peuvent subir une telle intervention chirurgicale. Quant à la transplantation, elle est extrêmement limitée du fait de la rareté des greffons et des règles d'attribution strictes qui l'encadrent.

Chez les patients qui ne peuvent bénéficier ni de l'une ni de l'autre technique, il existe quatre thérapies alternatives :

- 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 ; et la chimio-embolisation : une 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 chimio-embolisation, entraînant une hospitalisation plus longue pour 30 % de ces patients ;
- la radiofréquence : il s'agit d'obtenir la nécrose thermique (par courant électrique) de la tumeur, mais cette technique est limitée à des tumeurs uniques et ne dépassant pas 4 cm.
- le sorafenib (Nexavar®, Onyx / Bayer), un produit issu des biotechnologies actif sur des cibles multiples de kinases (RAF kinase, VEGFR Kinases), est indiqué dans le traitement du CHC (ainsi que dans le cancer rénal). Il a présenté des résultats positifs sur la survie à l'ASCO en 2007, dans l'indication de cancer primitif du foie en comparaison au 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. Le dossier du Sorafenib (Nexavar™), déjà approuvé pour le cancer du rein, a été également approuvé en Europe et aux USA dans l'indication cancer primitif du foie fin 2007.

¹¹ Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

Les difficultés de traitement du CHC 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.

La résistance des cancers, qu'elle soit spontanée ou acquise, représente un enjeu majeur de la lutte contre ce genre de pathologie. Actuellement, la multi-résistance aux médicaments est la cause principale d'échec des traitements chimiothérapeutiques. La multi-résistance 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 multi-résistance aux médicaments est l'apparition d'une famille de protéines dites de transport transmembranaire. Ces protéines sont activées sous l'influence du gène de multi-résistance 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.

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 CHC.

Dans le domaine de la lutte contre 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 multi-résistance 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).

Enfin, une autre voie de contournement des phénomènes de résistance aux molécules cytotoxiques est le développement des thérapies moléculaires ciblées. Outre Nexavar® qui en fut le précurseur dans le CHC, les candidats actuellement en phase III sont : l'éverolimus (Afinitor®, Novartis), déjà approuvé dans le cancer du rein ; l'erlotinib (Tarceva®, Bayer), déjà indiqué dans le cancer bronchique et le cancer du pancréas ; le brivanib de BMS et le linifanib d'Abbott. A noter que Pfizer a arrêté son essai de phase III du sunitinib (Sutent®) suite à une incidence élevée d'effets indésirables et également en raison de résultats insuffisants par rapport au comparateur Nexavar®.

2.3.4.4. Le Produit BioAlliance Pharma : Doxorubicine Transdrug™ ou Livatag®

Le principal produit du programme Transdrug™ de la Société est Livatag® (doxorubicine Transdrug™) (BA003). Ce produit contient de la doxorubicine sous forme de nanoparticules lyophilisées de PIHCA, administrée par voie intra-artérielle hépatique.

Cette approche thérapeutique nouvelle permet de surmonter la résistance aux médicaments en court-circuitant les mécanismes de multi-résistance, par un masquage de l'anticancéreux qui évite son rejet à l'extérieur de la cellule et permet d'assurer un ciblage direct des cellules ou des tissus. La technologie permet également une libération contrôlée du principe actif afin d'obtenir une activité prolongée.

En ciblant spécifiquement les cellules tumorales du foie et en surmontant la résistance aux médicaments, Livatag® constituerait une avancée significative dans le traitement de divers cancers. Le produit vise en première indication le cancer primitif du foie, cinquième cancer dans le monde et troisième cause de mortalité liée à un cancer.

L'efficacité de la Livatag® sous forme nanoparticulaire a été démontrée dans des modèles de cancers résistants *in vivo*, avec une supériorité établie par comparaison avec la doxorubicine libre. Ce traitement a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis.

Le 16 Juillet 2008, BioAlliance Pharma a annoncé la suspension de son essai de phase II concernant Livatag® (doxorubicine Transdrug™) dans le cancer primitif du foie, se conformant à l'avis des Comités indépendants de sécurité (*Drug Safety Monitoring Board*) et de pilotage (*Steering Committee*) qui avaient suivi en continu le déroulement de cet essai. Ces comités ont constaté, au vu de résultats préliminaires, un bénéfice clinique mais des intolérances pulmonaires aiguës en fréquence et plus élevées en gravité qu'attendues. Ils ont recommandé la suspension de l'essai compte tenu de l'incidence de ce type d'effet.

Ce type de lésion pulmonaire aiguë avait été observé dès la phase I/II à 35mg/m² (dose limitante de toxicité) mais n'avait pas été observé à 30mg/m², dose choisie pour les administrations répétées dans la suite du développement.

Dans cet essai de phase II, Livatag® (doxorubicine Transdrug™) avait été évaluée en comparaison avec la pratique clinique standard existante « *standard of care* » (groupe contrôle recevant une chimio-embolisation intra- artérielle). Les critères de jugement portaient sur l'efficacité et la tolérance de Livatag® (doxorubicine Transdrug™) administrée par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées, l'efficacité étant jugée sur le temps sans progression à trois mois.

Le suivi des patients inclus dans cet essai s'est poursuivi au cours des années 2009 et 2010, ce qui a permis de mettre en évidence des résultats positifs en termes de survie : BioAlliance Pharma a annoncé en décembre 2009 un taux de survie de 88,9% après 18 mois de traitement chez les malades ayant reçu les trois injections de Livatag® (doxorubicine Transdrug™) par voie artérielle hépatique telles que prévu dans le protocole. Ce résultat est clairement plus élevé que le taux de 54,5% observé chez les malades ayant reçu le traitement standard.

Sur la base de ces résultats de survie, BioAlliance Pharma a poursuivi des études visant à mieux maîtriser les effets secondaires respiratoires observés en 2008. En mars 2011, la Société a annoncé l'actualisation de ses résultats préliminaires positifs concernant la survie des patients, avec une survie médiane de 32 mois comparée à 15 mois pour les patients ayant reçu un traitement de référence (chimioembolisation transartérielle avec un produit cytotoxique). Cette augmentation significative de survie de 17 mois renouvelle considérablement l'intérêt pour ce produit. De plus, la Société a mis au point chez l'animal un nouveau schéma d'administration validé permettant de réduire de manière significative les effets secondaires pulmonaires aigus qui avaient conduit à la suspension de l'essai. Ce nouveau schéma d'administration ainsi que le bénéfice de survie observé seront présentés à l'Agence Française du médicament au deuxième trimestre 2011. La Société prévoit de communiquer l'ensemble de ces résultats lors d'un congrès international spécialisé.

2.3.5. Clonidine Lauriad™ et le marché de la mucite

2.3.5.1. Pathologie

La mucite orale correspond aux lésions érythémateuses et ulcératives de la muqueuse buccale qui touchent les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Les risques de la mucite sont directement liés à l'intensité et au type de chimiothérapie et/ou au protocole de radiothérapie administré.

La mucite orale, qui peut être très douloureuse, est traitée par des antalgiques puissants comme les morphiniques. Elle compromet l'ingestion des aliments, nécessitant en complément une alimentation parentérale. Les infections associées à la mucite peuvent engendrer des septicémies durant les périodes de profonde immunosuppression, notamment chez les patients atteints de pathologies hématologiques qui doivent recevoir une transplantation de cellules hématopoïétiques.

En conséquence, la qualité de vie des patients est affectée, les périodes inter-cure allongées ainsi que les doses de traitement diminuées, conduisant à une hospitalisation prolongée et un traitement moins efficace (Lalla RV., 2008).

2.3.5.2. Epidémiologie

Des études récentes ont montré que 29 à 66% des patients traités par radiothérapie pour des cancers de la tête et du cou souffraient de mucite orale sévère. 75 à 80% des patients recevant des doses élevées de chimiothérapie dans le cadre de transplantation de cellules hématopoïétiques développent des mucites orales cliniquement significatives. Il a été rapporté que 51% des patients atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie ont développé des mucites orale ou gastro-intestinales.

2.3.5.3. Marché et concurrents en présence

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour la mucite. A ce jour, le traitement est essentiellement palliatif. Il consiste à gérer la douleur à travers des agents topiques à base de lidocaïne souvent complétés par des antalgiques systémiques comme des opioïdes. Les suppléments alimentaires, l'alimentation liquide ou parentérale, la décontamination orale, le traitement des xérostomies et des saignements sont recommandés. La palifermin (Képivotance®), qui est un facteur de croissance, est actuellement indiqué et s'est montrée efficace chez les patients souffrant de mucite suite à des doses élevées de chimiothérapies avant la transplantation de cellules hématopoïétiques. Mais la sûreté de cette classe de facteurs de croissance a été questionnée chez les patients qui ont des pathologies malignes non hématologiques.

Dans les traitements sans molécule active mais à visée protectrice des muqueuses, on citera Caphosol® (EUSA Pharma), une solution d'ions calcium et phosphate, MuGard® (Access Pharmaceuticals), une solution formant un gel aqueux ; Gelclair® (Helsinn / EKR Therapeutics), un gel oral bioadhérent et Episil®, film liquide bioadhésif à base de lipides (technologie FluidCrystal®) développé par Camurus et licencié à IS Pharma pour exploitation commerciale en Europe.

2.3.5.4. Concurrents en développement

Parmi les produits identifiés, la plupart visent à soulager les patients des symptômes douloureux provoqués par la mucite. On retiendra notamment :

- Saforis® de MGI Pharma (racheté par Eisai), solution buvable à base de L-glutamine (phase III) ;
- SBG-1 de Biotec Pharmacon (phase III en 2009, mais avec des résultats décevants selon la société, qui réoriente son programme clinique dans la prise en charge des ulcères diabétiques) ;
- SCV-07 développé par Sciclone, qui a démarré début 2011 un essai de phase IIb ;
- CB-1400 (oltipraz), produit d'application locale développé par Canopus Biopharma dans la prévention et le traitement de la mucite orale (phase IIa).

2.3.5.5. Le produit BioAlliance Pharma : Clonidine Lauriad™

La Société développe clonidine Lauriad™ (BA028) pour le traitement de la mucite orale et a breveté cette nouvelle application thérapeutique de la clonidine.

La clonidine est classiquement utilisée comme antihypertenseur car elle stimule les récepteurs alpha2-adrénergiques dans le cerveau, diminuant la libération des catécholamines au niveau du centre régulateur de la pression artérielle. Il en résulte une diminution de la résistance périphérique et donc de la pression artérielle, une diminution de la fréquence cardiaque et de la résistance vasculaire rénale.

Mais la clonidine agit également comme un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques situés sur les leucocytes et les macrophages, entraînant une diminution de l'expression des gènes pro-inflammatoires et donc de la libération des cytokines IL6, IL1 β et TNF α . Cet effet a pour conséquence de diminuer les mécanismes pro-inflammatoires. Elle agit également sur les mécanismes anti-inflammatoires en augmentant la libération du TGF β .

Ainsi, la clonidine a des propriétés :

- antalgiques liés aux modifications de la réponse inflammatoire et à son action directe sur les nocicepteurs ;
- anti-inflammatoires par son action sur l'expression des gènes pro-inflammatoires et la conséquente libération des cytokines IL6, IL1 β et TNF α ainsi que par la libération du TGF β .

La Société a reçu en décembre 2009 l'accord de l'AFSSaPS pour un essai clinique de phase II de clonidine Lauriad™ dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie. Le recrutement des premiers patients a débuté en avril 2010, il se poursuit en France, en Allemagne et en Espagne. La Société a présenté son essai de phase II en juin 2010 à un congrès international dédié aux soins de support chez les patients atteints de cancer¹².

2.3.6. Fentanyl Lauriad™ et le marché de la douleur chronique des patients cancéreux

2.3.6.1. Pathologie

L'analyse des besoins médicaux insatisfaits pour les patients fragilisés, en particulier dans la douleur chronique, a montré un besoin de produits antidouleur présentant une variabilité réduite et une administration facilitée.

Les produits existants dans ce secteur, en particulier les patchs cutanés de fentanyl, atteignent une concentration efficace variable après 12 à 18 heures suivant les patients et le fentanyl est encore présent 17 heures après avoir enlevé le patch, ce qui pose des problèmes éventuels de surdosage. La variabilité observée avec les patchs cutanés peut être liée en particulier à l'état de la peau sous jacente et ne couvre pas tous les besoins des malades. Le fentanyl Lauriad™ est conçu pour répondre à un cahier des charges de maniabilité accrue pour le médecin traitant la douleur chronique.

2.3.6.2. Épidémiologie

Cancer et douleur sont souvent associés. Redoutée depuis toujours par le patient, reconnue actuellement par le médecin, cette douleur a de nombreuses causes : envahissement tumoral, geste thérapeutique ou diagnostic, toxicité des traitements médicamenteux et physiques. Le pourcentage de patients cancéreux ressentant une douleur lors de l'évolution de la maladie varie de 30 à 45 % lors du diagnostic et de l'évolution initiale, pour dépasser 75 % au stade avancé de la maladie.

Prévalence du symptôme de la douleur en cancérologie selon le type de cancer : Tête et Cou : 75 % ; Tube digestif : 75 % ; Appareil respiratoire : 70 % ; Sein : 80 % ; Appareil génito-urinaire : 72 % ; Hémopathie : 32 % ; Peau : 57 %.

Parmi les patients ressentant une douleur modérée ou intense, à peine la moitié se disent calmés suffisamment. Pourtant, calmer environ 90 % des patients par des méthodes simples semble possible. Ce ne sont que les 10 % des patients présentant des douleurs incontrôlables qui relèvent de la prise en charge de structures spécialisées.

2.3.6.3. Marché et concurrents en présence

La plupart des médicaments existants pour soigner la douleur aiguë ou chronique du cancer sont des opioïdes. Ils peuvent être administrés de manières diverses : par voie orale, par injection, sous la langue (sublinguale), par voie rectale, par voie transdermale 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™.

¹² Poster présenté au *Symposium International 2010 MASCC/ISOO* à Vancouver (Canada), 24 au 26 juin 2010

Les ventes de fentanyl dans les cinq grands pays européens et les Etats-Unis s'élevaient à 0,9 milliard d'euros en 2009 (données IMS). La forme transdermale (patches), dédiée au traitement des douleurs chroniques, représente l'essentiel des ventes. Par ailleurs, Nycomed a commercialisé son propre patch de fentanyl sous le nom Matrifen® en 2006, avec un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros au CMA de septembre 2008.

L'autre segment correspond aux formes orales à libération immédiate qui visent à traiter les pics douloureux survenant sur fond de douleur chronique. Ses ventes s'élèvent à 452 millions d'euros (CMA 09/2008) et les deux principaux produits sont Actiq® et Fentora® de Cephalon.¹³ Les formes à libération immédiate sont strictement destinées aux douleurs aiguës et sont sans effet sur les douleurs chroniques.

2.3.6.4. Concurrents en développement

Dans le marché du fentanyl, on trouve un certain nombre de sociétés développant de nouvelles formes galéniques mais toutes ciblent la douleur aiguë ou les pics douloureux survenant sur fonds de douleur chronique. Ces produits n'entrent donc pas directement dans le champ concurrentiel du produit développé par BioAlliance Pharma qui cible lui la douleur chronique.

On peut citer :

- Breakyl® / Onsolis®, de Meda et BioDelivery Sciences International, Inc, produit développé sur la technologie BEMA™, système BioErodible MucoAdhésif à délivrance accélérée (*24th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine - Orlando, Florida*. Janvier 2008). Il présente des concentrations rapides de fentanyl intéressantes par rapport à celles de l'Actiq™. Le produit a obtenu son AMM en 2009 aux Etats-Unis où il est déjà commercialisé et en 2010 en Europe. Fentanyl TAIFUN®, développé par AkelaPharma, en partenariat avec Janssen-Cilag pour l'Europe, est une forme inhalée de la molécule (phase III) ;
- NasalFent® d'Archimedes, spray nasal de fentanyl, comparable, par son mode d'administration, à Instanyl® de Nycomed, déjà commercialisé.

2.3.6.5. Le produit BioAlliance Pharma : Fentanyl Lauriad™

Le patch cutané, unique forme pharmaceutique de fentanyl disponible dans les douleurs chroniques, présente deux inconvénients qui sont sa variabilité et son délai d'action retardé. Cette variabilité observée, qui limite la maniabilité du patch et lui confère des risques de surdosage, fait apparaître un besoin médical pour de nouvelles approches de délivrance retardée.

BioAlliance Pharma, dans le cadre de la stratégie de déploiement de son savoir-faire muqueux muco-adhésif Lauriad™, a sélectionné le fentanyl Lauriad™ (BA041) pour l'indication du traitement des douleurs chroniques sévères en cancérologie, avec l'objectif de diminuer la variabilité actuelle des patches cutanés de fentanyl. Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique cent fois plus puissant que la morphine. La recherche d'une forme de fentanyl ayant une administration simple et une libération prolongée est particulièrement adaptée aux formes de douleur chronique, les patients cancéreux développant souvent une résistance aux autres formes de traitements de la douleur. Ce contexte a amené la Société à étudier l'utilisation des systèmes muco-adhésif Lauriad™ pour proposer une application adhésive du fentanyl en transmuqueux pour le traitement de cette indication.

BioAlliance Pharma a réalisé fin 2009 son premier essai clinique de phase I de fentanyl Lauriad™, pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de fentanyl Lauriad™ chez des sujets volontaires sains.

¹³ Statistiques publiées sur le site de la société Céphalon 2006.

La Société a annoncé en mars 2010 les résultats préliminaires positifs de cet essai monocentrique, randomisé, mené chez des volontaires sains, qui a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 2 formulations muco-adhésives différentes de fentanyl Lauriad™. Le fentanyl a été détecté rapidement dans le plasma après l'application des 2 formulations et les concentrations plasmatiques sont restées stables pendant 24 heures avec une faible variabilité interindividuelle, notamment pour l'une des deux formules qui sera retenue dans la suite du développement. La tolérance locale de ces formulations gingivales muco-adhésives a été bonne.

Ces premiers résultats permettent d'espérer qu'une seule application par jour de fentanyl Lauriad™ permettra d'obtenir un traitement efficace des douleurs chroniques sévères chez les patients atteints de cancer. La Société prévoit de réaliser une deuxième étude de pharmacocinétique avec des doses répétées.

2.3.7. AMEP® et le marché du mélanome

2.3.7.1. Pathologie

Il existe trois types de cancers de la peau : le carcinome basocellulaire, le plus fréquent, ne produit jamais de métastases et son ablation au cabinet du dermatologue assure sa guérison ; le carcinome spinocellulaire est également guéri par la chirurgie mais peut s'étendre aux ganglions ; le mélanome est le plus grave des cancers de la peau, en raison notamment de sa capacité à métastaser. Il n'est guérissable que lorsqu'il est traité de façon précoce, avant dissémination.

Le mélanome est directement lié aux expositions solaires, d'autres facteurs moins bien connus intervenant également. C'est l'une des tumeurs dont l'incidence a le plus augmenté ces 25 dernières années : le nombre de cas a plus que triplé pendant cette période.

2.3.7.2. Epidémiologie

L'incidence¹⁴ du mélanome a doublé en 10 ans, elle est de 10 pour 100.000 habitants en Europe et 25 pour 100.000 habitants en Australie, dont le taux est le plus élevé avec la Nouvelle Zélande. Si l'on raisonne en termes de risque, on estime que le risque de développer un mélanome s'élève à un 1 sur 34 pour un américain. L'incidence du mélanome dans les 7 principaux marchés (top 5 Europe + Etats-Unis + Japon) est de l'ordre de 115.000 cas en 2009 et devrait atteindre les 200.000 cas en 2019, avec un peu plus de la moitié des cas aux Etats-Unis. La mortalité devrait elle restée à peu près stable, autour de 20.000 décès par an, en raison des stratégies de dépistage et de diagnostic précoce qui ont permis – et permettront encore – un allongement significatif de la survie globale.

2.3.7.3. Marché et concurrents en présence

Seuls l'aldesleukin (Proleukin® Chiron / Novartis / Prometheus) et la dacarbazine (DTIC-DOME, Bayer et Deticene®, Sanofi Aventis) sont approuvés dans le mélanome métastatique (aux Etats-Unis uniquement pour Proleukin®). Le temozolomide (Temodar®, Schering-Plough) est également largement utilisé mais en dehors de ses indications approuvées. Ces molécules présentent de nombreux effets secondaires (forte toxicité) et leur efficacité est très variable, si bien que les besoins médicaux restent globalement non satisfaits dans ce domaine.

Le marché cible était estimé à 359 millions de dollars en 2009 et devrait croître de plus de 15% par an les prochaines années pour atteindre 1.420 millions de dollars en 2017. Les principaux moteurs de cette forte croissance attendue sont l'augmentation de l'incidence et la mise sur le marché de produits innovants (source GlobalData).

¹⁴ Données Globocan 2008

2.3.7.4. Concurrents en développement

Datamonitor a identifié 8 candidats actuellement en phase III ou en pré-enregistrement dans le mélanome malin : ipilimumab (Medarex / BMS), dont la demande d'enregistrement est en cours d'examen par la FDA avec une réponse attendue en mars 2011 ; Abraxane® (nanoparticules de paclitaxel liées à de l'albumine, Abraxis / Celgene) Taxoprexin® (Luitpold Pharmaceuticals), un complexe de paclitaxel et de DHA ; Allovectin-7® (velimogene aliplasmid, Vical Inc), agent immunothérapeutique ; oblimersen sodium (Genasense®, Genta) qui vise à augmenter l'efficacité de la dacarbazine ; astuprotimut-R (ou MAGE -A3 antigen vaccine, GSK), un vaccin visant à stimuler la réponse immunitaire contre les tumeurs exprimant l'antigène MAGE-A3 ; anticancérex ; OncoVex GM-CSF (BioVex), un virus d'herpes simplex modifié pour cibler uniquement les cellules cancéreuses et induire une réponse immunitaire et le RG7204 (ex PLX4032, Plexxikon / Roche), une molécule qui inhibe la protéine BRAF lorsque celle-ci est activée par une mutation particulière.

En décembre 2010, Lilly a suspendu son essai de phase III dans le mélanome avec le tasisulam.

2.3.7.5. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe une biothérapie innovante, AMEP® (BA015) pour le traitement du mélanome avancé et métastatique, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des traitements, pour lequel de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues. L'AMEP® se lie à des récepteurs cellulaires, les intégrines, présentes à la fois sur les cellules endothéliales des néovaisseaux et sur certaines cellules tumorales. AMEP® présente un mécanisme d'action original en ciblant des récepteurs spécifiques, les intégrines $\alpha\beta 3$ (alpha-v-beta-3) and $\alpha 5\beta 1$ (alpha-5-beta-1), impliqués à la fois dans la croissance tumorale et dans l'angiogénèse tumorale.

Les études *in vitro* que la Société a présentées à l'ESGCT¹⁵ en octobre 2007 montrent que l'AMEP® inhibe à la fois la prolifération et l'invasion des cellules endothéliales responsables de la formation des néo-vaisseaux. Il inhibe également la prolifération et la migration des cellules de mélanome.

Les résultats présentés à l'ASGT¹⁶ à Boston, en juin 2008, montrent l'efficacité de l'AMEP® par voie générale intramusculaire chez l'animal : l'AMEP® induit 53% d'inhibition de la croissance tumorale (preuve de concept établie dans un modèle de mélanome).

De nouveaux résultats présentés au congrès de l'ESGCT¹⁷ en 2009 montrent que l'administration de la biothérapie AMEP® dans un modèle de xénotransgreffe humain de mélanome permet de réduire fortement la croissance et l'angiogénèse tumorales, jusqu'à une régression complète de la tumeur. De plus, l'efficacité d'AMEP® est significativement supérieure à celle du témozolomide, la chimiothérapie de référence utilisée pour le traitement du mélanome métastatique.

Les études réglementaires de toxicologie montrent que quatre administrations d'AMEP® répétées à sept jours d'intervalle sont bien tolérées et n'induisent pas d'effets toxiques majeurs.

BioAlliance Pharma a initié en décembre 2009 un essai clinique de phase I AMEP® dans le mélanome invasif en France, au Danemark et en Slovénie. Ce projet est co-financé par OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle qui soutient les projets de rupture technologique.

L'essai a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la biothérapie AMEP® administrée par électrotransfert intratumoral chez des patients souffrant d'un mélanome avancé ou métastatique. Il est mené dans trois centres spécialisés : au Danemark à l'hôpital Herlev de Copenhague, en France à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif et en Slovénie à l'Institut d'Oncologie de Ljubljana.

¹⁵ Résultats présentés au 15ème congrès de l'ESGCT – European Society of Gene and Cell Therapy, à Rotterdam (Hollande), 27-30 octobre 2007.

¹⁶ Résultats présentés au 11ème congrès de l'ASGT – American Society of Gene Therapy, à Boston (Etats Unis), 28 mai -1^{er} juin 2008.

¹⁷ Résultats présentés au congrès annuel de l'ESGCT – European Society of Gene and Cell Therapy, à Hanovre (Allemagne), 21-25 novembre 2009.

BioAlliance Pharma a présenté en novembre 2010¹⁸ des résultats précliniques et cliniques préliminaires de phase I prometteurs : ils montrent une tolérance satisfaisante de la biothérapie AMEP[®] avec une bonne acceptation de la nouvelle technologie d'électrotransfert.

2.3.8. Corticoïde Lauriad[™] et le marché de l'inflammation sévère de la bouche

2.3.8.1. Pathologie

Les inflammations chroniques sévères de la bouche sont particulièrement invalidantes pour le patient fragile ou immunodéprimé. Les étiologies qui peuvent être à l'origine d'une inflammation des muqueuses de la cavité orale sont nombreuses. Pour rester dans l'univers de la cancérologie et des soins de support qui sont au cœur de ses activités, la Société envisage le développement d'un corticoïde Lauriad[™] dans les manifestations sévères de la bouche.

2.3.8.2. Le produit BioAlliance Pharma

La Société a prévu de développer une formule (BA026) qui sera administrée une fois par jour pendant deux mois, en application locale, dans la même logique de déploiement de son savoir-faire muqueux muco-adhésif Lauriad[™].

Le choix de la molécule et de la dose tiennent compte de la dose efficace et du passage systémique ainsi que du profil de libération. A ce titre, la molécule-candidate retenue est le clobétasol, un corticoïde d'activité très forte (classe 1). Plusieurs formulations sont en cours de développement.

2.3.9. Irinotecan Trandrug[®] et le traitement du cancer par voie orale

La chimiothérapie par voie orale représente un véritable défi qui devrait modifier le traitement du cancer dans les prochaines années, en particulier en ambulatoire.

BioAlliance Pharma développe une technologie innovante de nanoparticules par voie orale qui offre une nouvelle perspective pour la chimiothérapie orale du cancer. Cette nouvelle formulation orale de nanoparticules à libération prolongée (*Sustained Released Nanoparticles*, SRN) permet une concentration optimale du produit et une exposition prolongée aux cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité et diminuant les effets indésirables.

La Société a présenté au Congrès annuel de l'AAPS¹⁹ en novembre 2009 les résultats de sa formulation d'irinotecan encapsulé dans des nanoparticules destinées à la voie orale (l'irinotecan, dérivé de la camptotecine, est actuellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif est le SN38.) Une étude de pharmacocinétique a montré une augmentation significative de la demi-vie plasmatique de l'irinotecan et de son métabolite actif SN-38 par rapport à celle de l'irinotecan administré par voie intraveineuse. La durée d'exposition à l'IRN et au SN-38 est ainsi prolongée.

Cette nouvelle formulation orale d'irinotecan SRN testée *in vivo* sur des modèles expérimentaux de tumeur du côlon montre une meilleure tolérance et une efficacité comparable sur l'inhibition de la croissance de la tumeur. La Société poursuit ses études précliniques sur ce produit pour envisager un traitement de cancers digestifs rares.

2.3.10. Inhibiteurs d'intégrase et le marché de l'infection à VIH

2.3.10.1. Epidémiologie

D'après Datamonitor, le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) estime qu'il y avait globalement environ 33 millions (30 à 36 millions) de personnes vivant avec le VIH en 2007, avec chaque année 2,7 millions de nouvelles infections et 2 millions de morts du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Aux Etats-Unis et en Europe occidentale, la prévalence - en augmentation - est estimée à 1,8 million de personnes, dont les deux tiers aux Etats-Unis.

¹⁸ Résultats présentés au Congrès "Electrochemotherapy 1st International Users' Meeting" à Bologne (Italie), 19-20 Novembre 2010

¹⁹ Congrès annuel de l'AAPS American Association of Pharmaceutical Scientists - Los Angeles 8-12 novembre 2009

Les facteurs qui expliquent l'augmentation du nombre de personnes infectées sont :

- l'allongement de l'espérance de vie dû à la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) ;
- l'immigration en provenance des zones de forte prévalence du VIH ;
- l'amélioration des méthodes dépistage et de diagnostic qui augmentent le taux de diagnostic ; et
- un nombre relativement stable de nouvelles infections chaque année dans les six principaux marchés.

2.3.10.2. Marché et concurrents en présence

Les médicaments anti-VIH peuvent être divisés en six classes principales: les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs d'entrée (IE) et les inhibiteurs de l'intégrase. Il existe également des combinaisons à doses fixes, qui associent au moins deux classes différentes. Les INTI constituent la plus ancienne et la plus grande classe, car ils ont traditionnellement constitué l'ossature de tous les schémas thérapeutiques de première ligne HAART.

En 2008, les ventes d'antirétroviraux à travers les Etats-Unis et les cinq grands marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) ont totalisé 10,5 milliards de dollars, avec un taux de croissance annuel moyen (TCAM) de 13,1% entre 2005 et 2008. Le marché américain domine les six pays en raison de sa population beaucoup plus importante de patients, représentant 65% des ventes totales.

L'élargissement de l'arsenal thérapeutique a contribué à alimenter l'expansion du marché, notamment avec les lancements de Truvada et Atripla. Les autres principaux contributeurs à la croissance ont été l'inhibiteur de protéase REYATAZ et l'anti-intégrase ISENTRESS.

Si un traitement curatif n'est pas encore à l'horizon, l'infection est néanmoins devenue gérable. Les deux dernières décennies et demie ont vu l'introduction de plusieurs classes de médicaments qui ralentissent considérablement la réplication du virus et la progression de la maladie.

Les inhibiteurs de l'intégrase figurent parmi les nouvelles classes d'antirétroviraux. Leur mode d'action consiste en l'inhibition de l'activité de l'enzyme intégrase virale. Cela empêche l'intégration du matériel génétique du virus dans l'hôte et bloque par conséquent la réplication virale. Il n'existe actuellement qu'un seul inhibiteur d'intégrase approuvé, ISENTRESS de Merck & Co. Le médicament a été approuvé pour les patients déjà traités par antiviraux en 2007 et a obtenu l'approbation de la FDA aux Etats-Unis pour les patients naïfs en Juillet 2009. Les ventes d'Isentress en 2008 étaient de 265 millions de dollars aux Etats-Unis et dans les cinq principaux pays d'Europe.

Dans son rapport d'octobre 2009 sur le marché du VIH, Datamonitor prévoit un quintuplement du chiffre d'affaires de la classe des anti-intégrases entre 2008 et 2018, passant de 265 millions de dollars à 1.379 millions de dollars.

2.3.10.3. Concurrents en développement

L'elvitegravir de Gilead est le seul inhibiteur de l'intégrase en essais de phase III, où son efficacité dans le traitement des patients pré-traités est comparée à celle d'Isentress.

Parmi les autres inhibiteurs de l'intégrase en développement figure le projet S/GSK1349572 de GlaxoSmithKline et Shionogi Pharmaceuticals, qui est en phase II, et le projet JKT-656 de Japan Tobacco qui est en phase I.

2.3.10.4. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe des inhibiteurs de l'intégrase, enzyme clé dans la réplication du VIH, responsable de l'intégration de l'ADN du virus dans l'ADN de la cellule infectée. Ces inhibiteurs (famille des styrilquinoléines) ont un mécanisme d'action original, car ils ciblent la phase précoce de l'intégration, contrairement aux molécules actuellement en développement qui ciblent les phases plus tardives de l'intégration (Semenova EA, Marchand C, Pommier Y. HIV-1 *integrase inhibitors: update and perspectives. Adv Pharmacol.* 2008;56:199-228). Ce mécanisme d'action original a permis d'identifier des molécules actives sur des souches multi-résistantes aux autres inhibiteurs du VIH.

Sur la base d'études de relation structure-activité, de nouvelles molécules dérivées de la série d'origine ont été synthétisées, les quinoléines. BioAlliance a présenté en février 2009²⁰ des résultats sur le nouveau mécanisme d'action des quinoléines et leur activité sur les virus résistants aux autres classes d'anti-retroviraux et au produit de Merck sur le marché (Isentress®, raltegravir) puis, en février 2010²¹, des résultats sur le mécanisme d'action des quinoléines et leur impact sur l'intégration de l'ADN viral dans le génome hôte.

La Société poursuit le développement préclinique de ce produit.

2.3.11. Programme « zyxine » et le marché des cancers invasifs

2.3.11.1. Pathologie

Parmi les nombreux cancers à fort potentiel invasif, c'est-à-dire qui ne restent pas confinés in situ mais dont les tumeurs peuvent se développer dans les tissus adjacents puis à distance (métastases), la Société a retenu ceux pour lesquels les besoins médicaux non satisfaits lui paraissent les plus grands : les cancers hématologiques résistants et les sarcomes.

Les cancers hématologiques résistants échappent aux thérapeutiques actuelles, la Société cible en particulier la leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Les sarcomes sont des tumeurs développées aux dépens des tissus dits de soutien, c'est-à-dire de la "charpente" de l'organisme. Ils peuvent donc se développer dans l'os (ostéosarcomes), les muscles (rhabdomyosarcomes), ou les tissus "conjonctifs" (sarcomes des parties molles). Les sarcomes sont des tumeurs rares dont les causes ne sont pas identifiées.

2.3.11.2. Épidémiologie

L'incidence des leucémies dans le monde est estimée à 350.000 nouveaux cas annuels, dont 95.000 cas dans les sept grands marchés mondiaux (Etats-Unis, Top 5 Europe et Japon, données Globocan 2008). Dans la forme leucémies aigües myéloïdes, l'incidence rapportée par Datamonitor est de 29.000 nouveaux cas par an.

Quant aux sarcomes, ils sont rares et représentent environ 1% des cancers chez l'adulte et 15% des cancers chez l'enfant. En se basant sur des données américaines du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*, <http://seer.cancer.gov>), Datamonitor estime le nombre de nouveaux cas annuels à 15 000 pour l'Europe (5 principaux pays) et 15 000 également pour les Etats-Unis. Environ 70% des sarcomes touchent les tissus mous.

Plus globalement, chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus²² 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.

²⁰ Résultats présentés à la 16ème Conférence sur les Retrovirus et Infections Opportunistes (CROI) à Montréal (Canada), du 8 au 11 février 2009

²¹ Résultats présentés à la 17ème Conférence sur les Retrovirus et Infections Opportunistes (CROI) à San Francisco (USA), du 16 au 19 février 2010

²² Data monitor 2007 - Source OMS.

2.3.11.3. Marché et concurrents en présence

Le marché mondial des traitements du cancer représentait 52 milliards de dollars en 2009²³, en augmentation de 8 %. La croissance de ce marché va rester forte car elle est alimentée par des besoins médicaux encore non satisfaits et donc par un flux continu de produits innovants. Pour les trois grands marchés mondiaux (Etats-Unis, Top 5 EU et Japon), qui pesaient à eux trois 38 milliards de dollars en 2008, Datamonitor estime que les ventes d'anticancéreux pourraient atteindre 70 milliards de dollars en 2018 (dont 45 milliards par les thérapies ciblées).

Les principaux traitements utilisés dans les LAM sont la cytarabine en association avec une anthracycline (idarubicine, daunorubicine) ou avec la mitoxantrone. Chez les patients qui ne supportent pas ces molécules, on peut prescrire l'azacitidine. Il faut noter que le Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin), une thérapie ciblée de Wyeth/Pfizer indiquée dans la LAM a été retirée du marché américain en juin 2010 suite à une demande de la FDA. Ce produit n'avait pas été autorisé en Europe.

En ce qui concerne les sarcomes, les molécules les plus utilisées sont la doxorubicine et l'ifosfamide, qui peuvent être associées à la dacarbazine et/ou au methotrexate. Récemment, Yondelis® (trabectedin de PharmaMar / J&J) a été approuvé pour les sarcomes avancés / métastatiques des tissus mous, en seconde intention après échec du traitement par doxorubicine ou ifosfamide. Dans les GIST (gastrointestinal stromal tumors) qui sont un type de sarcome avec une incidence assez forte, l'imatinib (Glivec®) et le sunitinib (Sutent®) sont devenus des traitements de référence en améliorant nettement le pronostic des patients.

2.3.11.4. Concurrents en développement

D'après Datamonitor, plus de 70 produits sont en développement dans les LAM, dont 5 en phase III :

AS1413 / amonafide (Antisoma plc, dans les LAM secondaires), la decitabine (Eisai/Johnson & Johnson), la clofarabine (Southern Research Institute / Genzyme), la midostaurin (Novartis) et le PR1 peptide antigen vaccine (The Vaccine Company).

Pour les sarcomes, on compte quatre molécules à un stade avancé de leur développement dans cette indication : Junovant® (liposomal mifamurtide, IDM Pharma/Millennium/Takeda, anciennement Mepact®) a obtenu son AMM en Europe dans l'ostéosarcome. Avastin® (bevacizumab, Genentech/Roche/Chugai), l'ombrabulin (Sanofi Aventis) et le deforolimus (ARIAD/Merck & Co) sont en phase III.

2.3.11.5. Le produit BioAlliance Pharma

Le programme « Zyxine » (BA016) de la Société recherche une réversion dans les cancers invasifs.

L'un des mécanismes conduisant à la transformation maligne des cellules est la modification du phénotype de la cellule normale. Cette modification est associée à la déstructuration du cytosquelette d'actine, elle-même corrélée à la sous-expression de la zyxine. BioAlliance Pharma a développé, en collaboration avec l'ENS Cachan, des tests permettant d'identifier des molécules agissant sur le cytosquelette d'actine et ayant des propriétés anti-tumorales par un mécanisme d'action non-cytotoxique : ces molécules sont actives en rétablissant le contact tissulaire et en diminuant la motilité des cellules invasives.

Sur la base de ces résultats pharmacologiques, une molécule « lead » agissant sur de nouvelles cibles du cytosquelette a été identifiée, pour laquelle la Société a établi une preuve de concept in vivo. Les indications cibles pourraient être les sarcomes ou les cancers hématologiques résistants.

Les projets AMEP® et Zyxine seront développés dans le cadre d'un programme collaboratif CAP (*Cancer Anti-invasive Program*) regroupant des entreprises innovantes et des centres académiques d'excellence. Le 16 mars 2009, ce consortium dont BioAlliance Pharma est le coordonnateur a obtenu une aide de 10 millions d'euros de la part d'OSEO, dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma. Cette aide sera versée sur 5 ans sous forme de subventions et d'avances remboursables.

²³ Datamonitor 2009 – Données IMS.

CHAPITRE 3. RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIERE

3.1. Rapport de gestion	45
3.1.1. Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe	45
3.1.2. Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma	50
3.1.3. Présentation des comptes du Groupe.....	52
3.1.4. Situation financière et principaux risques auxquels la Société est confrontée	53
3.1.5. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	55
3.1.6. Evolution du titre et autres informations concernant le capital	56
3.1.7. Bons de souscription d'actions, options de souscription d'actions et actions gratuites réservées au personnel salarié et aux dirigeants de la Société	61
3.1.8. Eléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique	63
3.1.9. Mandats sociaux et rémunération des mandataires sociaux	64
3.1.10. Conséquences sociales et environnementales de l'activité	66
3.2. Trésorerie et financement	72
3.2.1. Profil financier du Groupe.....	72
3.2.2. Financements.....	74

Situation financière historique

Les informations décrivant l'évolution de la situation financière et le résultat des opérations effectuées pendant les exercices correspondant aux informations financières historiques sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- le chapitre 3 « rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 43 à 68 du document de référence de l'exercice 2009 déposé auprès de l'AMF le 29 juin 2010 sous le numéro D.10-0572 ;
- le chapitre 3 « rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 40 à 66 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2009 sous le numéro D.09-0204.

CHAPITRE 3. RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIERE

3.1. RAPPORT DE GESTION

Le présent rapport est mis à la disposition des actionnaires. Il a notamment pour objet de présenter l'évolution de la situation financière de BioAlliance Pharma (dénommée ci-après la « Société ») et celle du groupe (dénommé ci-après le « Groupe »), conformément aux articles L.225-100, L.233-26 et L. 232-1 du Code de commerce, aux fins de permettre aux actionnaires réunis en assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2010 ont été établis suivant les mêmes modes de présentation et les mêmes méthodes d'évaluation que l'exercice précédent. Le Groupe présente des comptes consolidés établis suivant les normes IFRS depuis les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

3.1.1. Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice

3.1.1.1. Périmètre du Groupe

Le Groupe comprend la société BioAlliance Pharma SA et ses trois filiales :

- Laboratoires BioAlliance Pharma SAS, filiale d'exploitation française détenue à 100% ;
- SpeBio BV, joint venture à 50%, sans activité en 2010 ;
- BioAlliance Pharma Switzerland SA, filiale suisse à 100%, sans activité commerciale en 2010.

3.1.1.2. Evolution de l'activité et faits significatifs au cours de l'exercice

BioAlliance Pharma conçoit, développe et amène au marché des produits d'innovation pour le traitement du cancer et de ses pathologies associées, plus spécifiquement pour des maladies sévères ou rares, dans des marchés ciblés.

Dans ces domaines, la Société a pour objectif de répondre à des besoins médicaux non satisfaits et d'améliorer la qualité de vie des patients. Elle se focalise sur le ciblage (ciblage muqueux, ciblage cellulaire ou ciblage moléculaire) et sur les problèmes de résistance, pour lesquels le ciblage peut être un élément d'efficacité déterminant. Ciblage et résistance sont au cœur de ses approches thérapeutiques.

La Société détient des compétences clés pour identifier, développer et enregistrer des médicaments en Europe et aux Etats-Unis et confie leur commercialisation à un réseau de partenaires commerciaux internationaux implantés à l'hôpital.

Son portefeuille de produits comprend un premier médicament, Loramyc®/Oravig®, entièrement développé par la Société et amené jusqu'au marché en France, en Europe et aux Etats-Unis en 2010, dans le traitement de la candidose oropharyngée (maladie opportuniste touchant les patients fragilisés par le cancer ou l'immunodépression). La Société a capitalisé sur ce premier succès en développant un deuxième produit utilisant la même technologie de ciblage muqueux et finalisé le développement du Sitavir® dans l'herpès labial.

L'exercice 2010 a été porté par des succès exceptionnels, déterminants pour la croissance future de BioAlliance Pharma et la valeur de ses actifs :

- un nouveau partenariat en Europe pour la commercialisation de Loramyc®
- une AMM obtenue dans seize pays d'Europe pour le Setofilm®
- l'autorisation de mise sur le marché d'Oravig® aux Etats-Unis, ouvrant le marché américain
- un troisième produit en marche vers l'enregistrement, Sitavir® (acyclovir Lauriad™)
- la poursuite des programmes cliniques en cours.

BioAlliance Pharma est aujourd'hui l'une des rares PME française d'innovation à disposer d'un produit enregistré aux Etats-Unis.

A. Activité commerciale

Un nouveau partenariat en Europe pour la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm®

Loramyc®, déjà approuvé dans 12 pays de l'Union Européenne, a obtenu en mars 2010 l'autorisation de mise sur le marché dans treize nouveaux pays européens, selon une deuxième vague de procédure de Reconnaissance Mutuelle, avec la France comme pays rapporteur. Loramyc® est également enregistré en Suisse depuis août 2009 et indiqué dans les candidoses du patient immunodéprimé (notamment post radiothérapie et chimiothérapie).

En parallèle, Setofilm®, film fin à base d'ondansétron indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en post-opératoire chez l'adulte et l'enfant, a reçu l'approbation des agences réglementaires dans seize pays européens en mars 2010. C'est un produit destiné à des patients ayant des difficultés à avaler car le film se dissout sans eau en quelques secondes, par application directe sur la langue.

Dans ce contexte très favorable pour les deux produits les plus avancés du portefeuille, la Société a annoncé le 6 avril 2010 la signature d'un accord de partenariat exclusif avec le Groupe Therabel pour la commercialisation de Loramyc® et Setofilm® en Europe, incluant la France, et le transfert de l'activité commerciale française à une nouvelle entité, Therabel Hôpital Pharma.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance Pharma recevra de Therabel un montant total pouvant atteindre 48,5 millions d'euros dont 6,5 millions d'euros de paiements non conditionnels (4,5 millions d'euros versés à la signature et comptabilisés en chiffre d'affaires sur le premier semestre 2010 et deux paiements successifs de 1 million d'euros chacun fin 2011 et fin 2012). Trois millions d'euros seront liés à l'obtention d'accords de remboursement du Loramyc® dans trois pays européens et 33 millions d'euros supplémentaires seront liés à des étapes de ventes cumulées des deux produits. L'accord inclut des redevances significatives sur le chiffre d'affaires, en liaison avec l'état d'avancement des produits.

L'accord prévoit également que Therabel, en tant que partenaire stratégique, souscrive au capital de BioAlliance. Une première augmentation de capital d'un montant de 3 millions d'euros a été votée par les actionnaires lors de l'assemblée générale du 22 avril 2010. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 5,89 euros, soit une prime de 15% sur le cours moyen des 20 derniers jours de cotation précédant la signature de l'accord. Une seconde souscription au capital de 3 millions d'euros, incluant également une prime de 15% sur le cours des actions, interviendra sous réserve de l'accord de l'assemblée générale de 2011.

BioAlliance Pharma a ainsi reçu de Therabel un montant total de 7,5 millions d'euros au cours de l'exercice 2010, permettant de renforcer de manière significative la trésorerie de la Société.

Au cours du premier trimestre 2010, BioAlliance Pharma a continué à commercialiser en direct Loramyc® en France. Depuis le 1^{er} avril 2010, cette activité a été transférée au groupe Therabel, tout d'abord en France. Cette phase de transfert, de mise en place et de prise de connaissance du Loramyc® s'est traduite par le maintien du chiffre d'affaires. Therabel prévoit en 2011 une extension de la commercialisation en Allemagne, puis dans d'autres grands pays européens, en fonction des discussions de prix et de remboursement. Conformément à l'accord, BioAlliance Pharma reçoit des revenus récurrents sous forme de redevances sur le chiffre d'affaires réalisé par le groupe Therabel.

L'ouverture du marché américain a suivi l'autorisation de mise sur le marché d'Oravig®

Le 16 avril 2010, BioAlliance Pharma a obtenu l'autorisation de Mise sur le Marché d'Oravig® (nom de marque américain de Loramyc®) aux Etats-Unis dans le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. BioAlliance Pharma a été la première société d'innovation française à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. C'est un succès majeur qui lui ouvre les portes du premier marché mondial.

L'enregistrement d'Oravig® aux Etats-Unis a permis à la Société de recevoir un paiement de 20 millions de dollars (14,8 millions d'euros) de son partenaire commercial Strativa Pharmaceuticals (division du Groupe Par Pharmaceutical), conformément à l'accord de licence signé en juillet 2007. Ce

paiement a été comptabilisé en totalité en chiffre d'affaires sur le premier semestre 2010. L'accord de 2007 prévoit également des revenus récurrents sous forme de redevances sur le chiffre d'affaires.

Strativa Pharmaceuticals a initié la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis fin août 2010. Après une phase de mise en place initiale du produit auprès des grossistes, le démarrage de la commercialisation hospitalière étant progressif, les tendances montrent une croissance du même ordre que celle observée en France lors du lancement fin 2007. Strativa Pharmaceuticals fait preuve d'un fort engagement et a prévu des investissements importants en 2011 pour promouvoir le changement des habitudes de prescription et faire entrer progressivement Oravig® dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens hospitaliers.

BioAlliance Pharma fonde aujourd'hui ses revenus sur ses partenariats commerciaux. Au cours de l'exercice 2010, ils lui ont permis de recevoir près de 24 millions d'euros (22,5 de paiements d'étape exceptionnels et 1,6 de revenus récurrents sous forme de redevances liées aux ventes). Avec les groupes Therabel et Par/Strativa, BioAlliance Pharma dispose de structures commerciales expérimentées, à même de faire progresser le chiffre d'affaires.

B. Portefeuille de produits en développement

Sitavir® (acyclovir Lauriad™ BA021), un troisième produit en marche vers l'enregistrement, sur la base de l'étude de phase III réussie

Les autorités réglementaires européennes et américaine (FDA) ont donné leur accord pour un dépôt du dossier d'enregistrement du Sitavir® sur la base de l'essai clinique pivot de phase III acyclovir Lauriad™ dont BioAlliance Pharma a annoncé les résultats positifs fin 2009.

Sitavir®, deuxième produit BioAlliance Pharma de la gamme Lauriad™ comprimé muco-adhésif, est destiné au traitement de l'herpès labial récurrent. Le critère principal et les critères secondaires de l'essai ont été atteints, avec une efficacité marquée et une bonne tolérance. De plus, cette étude internationale a montré que Sitavir® a des effets à court terme, de prévention des lésions vésiculaires, et à long terme, en retardant les récurrences de l'infection. A court terme, Sitavir® a une action préventive sur l'apparition des vésicules et, quand celles-ci apparaissent, la cicatrisation est accélérée. A long terme, Sitavir® retarde significativement l'épisode suivant (56 jours de différence observés versus placebo sur neuf mois de suivi).

BioAlliance Pharma a annoncé qu'elle déposera Q3 2011 le dossier d'enregistrement européen de Sitavir®, qui fera l'objet d'une procédure européenne décentralisée. Les autorités réglementaires Américaines ont considéré également que les résultats positifs de l'étude pivot de phase III acyclovir Lauriad™ étaient suffisants pour supporter une demande d'autorisation d'enregistrement du produit aux Etats-Unis selon la procédure 505(b)(2). Le dépôt du dossier aux Etats-Unis est prévu fin 2011.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a annoncé en septembre 2010 la délivrance de son brevet acyclovir Lauriad™ en Europe. Il protège spécifiquement le comprimé muco-adhésif contenant de l'acyclovir, son procédé de fabrication ainsi que son application clinique et son effet original à court terme et moyen terme. Cette validation dans tous les pays européens, qui représente une étape importante, se poursuit dans les autres grandes régions du monde, Amérique et Asie.

Sitavir® permet un traitement de l'herpès labial récurrent avec un seul comprimé appliqué dès les premiers signes de l'infection : BioAlliance Pharma recherche activement le partenaire commercial adéquat (marché de ville) pour cette innovation. L'accord des autorités réglementaires en Europe et aux Etats-Unis sur un calendrier prévisionnel de dépôt du dossier d'enregistrement pour 2011 ainsi que l'obtention des brevets sont des éléments clés dans ce processus.

Poursuite des programmes les plus avancés

Capitalisant sur sa technologie Lauriad™ brevetée et validée pour Loramyc® et Sitavir®, BioAlliance Pharma a adopté une stratégie de déploiement de son savoir-faire sur le comprimé muco-adhésif Lauriad™. La Société développe trois autres produits Lauriad™ : clonidine Lauriad™ (BA028) dans le traitement des mucites, fentanyl Lauriad™ (BA041) dans la douleur chronique sévère des patients cancéreux et corticoïde Lauriad™ (BA026) dans le traitement des inflammations sévères de la bouche.

D'autre part, BioAlliance Pharma s'est engagée dans un nouvel axe de développement, celui du traitement des cancers invasifs, par des programmes ambitieux de rupture technologique. La Société est le coordinateur d'un consortium qui a obtenu en mars 2009 une subvention d'OSEO ISI de 10 millions d'euros sur cinq ans pour un programme CAP (Cancer Anti-invasive Program), dont 6,4 millions d'euros sont attribués à BioAlliance Pharma pour le développement de deux de ses produits thérapeutiques très innovants, AMEP® (BA015) et zyxine (BA016).

Essai de phase I AMEP® dans le mélanome invasif.

L'AMEP®, biothérapie anti-invasive, est destinée au traitement du mélanome métastatique ou invasif, cancer avancé de la peau résistant à la plupart des traitements. Par son mécanisme d'action original, AMEP® cible des récepteurs spécifiques (intégrines) particulièrement exprimés sur les cellules de mélanome, impliqués à la fois dans la croissance tumorale et l'angiogénèse tumorale. Cet essai a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la biothérapie AMEP® administrée par électrotransfert intratumoral chez des patients souffrant d'un mélanome avancé ou métastatique. Il est mené dans trois centres spécialisés : au Danemark à l'hôpital Herlev de Copenhague, en France à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif et en Slovénie à l'Institut d'Oncologie de Ljubljana.

BioAlliance Pharma a présenté en novembre 2010²⁴ des résultats précliniques et cliniques préliminaires de phase I prometteurs : ils montrent une tolérance satisfaisante de la biothérapie AMEP® avec une bonne acceptation de la nouvelle technologie d'électrotransfert.

Essai de phase II clonidine Lauriad™ dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie.

Clonidine Lauriad™ utilise la technologie mucoadhésive innovante Lauriad™ caractérisée par une diffusion muqueuse d'un actif biologique. Ce nouveau produit en cours de phase II est destiné à la prévention et au traitement de la mucite orale, une inflammation de la muqueuse buccale très fréquente chez les patients atteints de cancers traités par radiothérapie et chimiothérapie.

Le recrutement des malades est en cours en France, en Allemagne et en Espagne. La Société a présenté son essai de phase II en juin 2010 à un congrès international dédié aux soins de support chez les patients atteints de cancer²⁵.

Premier essai clinique de phase I de fentanyl Lauriad™ dans les douleurs chroniques sévères

BioAlliance Pharma a annoncé en mars 2010 les résultats préliminaires positifs de son essai clinique pilote de phase I de fentanyl Lauriad™, qui évalue les paramètres pharmacocinétiques de fentanyl Lauriad™ chez des sujets volontaires sains. Fentanyl Lauriad™ couvre 24 heures et vise à diminuer la variabilité observée avec les traitements actuels de la douleur chronique (patchs cutanés ou morphiniques par pompe).

Par ailleurs, la Société continue à développer son savoir-faire de ciblage nanotechnologique Transdrug™ pour l'administration des chimiothérapies dans le traitement des cancers (phase II).

Le programme doxorubicine Transdrug™ (BA003), doxorubicine vectorisée en nanoparticules administrées par voie intra-artérielle, qui a obtenu le statut de médicament orphelin, est destiné au traitement du cancer primitif du foie. Un taux de survie de 89% (contre 55% pour le traitement standard de chimioembolisation) a été observé chez les patients qui avaient reçu trois injections du produit. Sur la base de ces résultats, BioAlliance Pharma poursuit des études visant à diminuer les effets secondaires respiratoires observés en 2008, qui avaient conduit à la suspension de l'essai. En fonction de la poursuite de l'analyse de la survie et de l'identification de facteurs réduisant le risque pulmonaire, une reprise du développement clinique est envisagée en 2011, sous réserve de l'accord des agences.

²⁴ Résultats présentés au Congrès "Electrochemotherapy 1st International Users' Meeting" à Bologne (Italie) les 19 et 20 Novembre 2010

²⁵ Poster présenté au Symposium International 2010 MASCC/ISOO à Vancouver (Canada), 24 au 26 juin 2010

C. Financement de la Société et nouveaux projets collaboratifs

Après avoir reçu une subvention d'OSEO ISI de 6,4 millions d'euros permettant le financement de deux programmes cliniques sur cinq ans en mars 2009, la Société a continué à rechercher des financements alternatifs non dilutifs pour ses actionnaires.

BioAlliance Pharma a reçu au cours du second semestre 2010 un financement ANR (Agence Nationale de la Recherche) destiné au développement du comprimé muco-adhésif Lauriad™ contenant un siRNA (petit ARN interférent ciblant le récepteur des androgènes) pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. Le projet est mené en partenariat avec la société SeleXel qui développe cette molécule biologique. Cette preuve de concept pourra être étendue à des molécules biologiques similaires.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a obtenu une co-labellisation par les pôles de compétitivité Medicen Paris Région et Atlanpôle en vue de nouvelles applications muco-adhésives Lauriad™. Le projet « Fluriad » sera mené avec différents centres académiques (les Universités de Paris XI et Lyon 1, et le CHU de Nice) et des partenaires industriels (Sogeval, spécialisée dans les produits vétérinaires, et le Gredeco, développant des modèles de pénétration muqueuse). Le consortium, pour lequel BioAlliance est le porteur de projet, souhaite mettre au point des vaccins administrables par voie muqueuse en bénéficiant des propriétés innovantes du système muco-adhésif Lauriad™ et en évitant les ingestions.

Ces labellisations par les pôles sont les premières étapes pour de nouvelles opportunités d'aides publiques significatives pour les PME.

D. Gouvernance

Modification du mode d'administration de la Société

Au cours de l'exercice 2010, la Société a souhaité accompagner l'évolution de son modèle économique et stratégique par une simplification de son mode de gouvernance. L'assemblée générale mixte du 22 avril 2010 a adopté le principe du changement de mode d'administration de BioAlliance Pharma et nommé un Conseil d'administration de huit membres, dont cinq appartenaient précédemment au Conseil de surveillance.

Ce Conseil d'administration fonctionne avec un Président non exécutif, André Ulmann, également Président du Comité des rémunérations. Dominique Costantini a été nommée Directeur général et Gilles Avenard Directeur général délégué. Les autres membres indépendants sont Michel Arié, également Président du Comité d'audit, Gilles Marrache et Catherine Dunand, nouvellement nommée. Le Conseil comprend en outre deux représentants des actionnaires, ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval, et AGF Private Equity devenue IDInvest Partners, représentée par Rémi Droller. A la fin de l'exercice 2010, IDInvest Partners a confié la gestion de sa participation au capital de BioAlliance Pharma à la société Kurma Life Science Partners et démissionné du Conseil en sa faveur. Le Conseil d'administration en date du 16 décembre 2010 a coopté Kurma Life Science Partners, toujours représentée par Rémi Droller.

Evolution au sein de la Direction Générale

La Direction générale de BioAlliance Pharma a évolué avec la démission, en date du 4 août 2010, de Gilles Avenard de ses mandats de membre du Conseil d'administration et de Directeur général délégué, en charge de la R&D. Par ailleurs, Pierre Attali, en charge des Affaires médicales au sein de BioAlliance Pharma depuis plusieurs années, a été nommé en qualité de Directeur général délégué.

3.1.2. Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma

Les comptes annuels de la société BioAlliance Pharma que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

3.1.2.1. Examen des comptes et résultats

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 1.653 milliers d'euros contre 913 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2009. Ce chiffre d'affaires correspond principalement aux ventes de produits finis Loramyc® à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma et aux partenaires en licence Par/Strativa et Therabel, ainsi qu'aux redevances calculées sur les ventes de Loramyc® faites par ces partenaires et à des prestations de service intra-groupe.

Les autres produits totalisent 21.037 milliers d'euros contre 6.807 milliers d'euros pour l'exercice 2009. Ce poste se compose pour l'essentiel de paiements non récurrents reçus des partenaires en licence et comptabilisés immédiatement en produits sur l'exercice :

- Un montant de 20 millions de dollars (14,8 millions d'euros) en contrepartie de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'Oravig® aux Etats-Unis,
- Un montant de 4,5 millions d'euros reçu à la signature de l'accord européen avec le groupe Therabel.

Comme en 2009, la Société a continué à comptabiliser en autres produits une quote-part des paiements reçus à la signature des autres accords de partenariat :

- le solde du montant à la signature de l'accord Par Pharmaceutical, soit 828 milliers d'euros. Le montant initial de 11.039 milliers d'euros (équivalent de 15 millions de dollars US), avait été étalé sur 33 mois du 1^{er} juillet 2007 au 31 mars 2010 (obtention de l'AMM le 16 avril 2010) ;
- Une quote-part des montants à la signature des accords Handok et NovaMed, étalés sur une durée totale respective de 30 et 45 mois, pour un montant total de 153 milliers d'euros. Au 31 décembre 2010, le solde - soit 314 milliers d'euros - est différé et inscrit en produits constatés d'avance ;

Les charges d'exploitation de l'exercice écoulé ont atteint la somme de 20.965 milliers d'euros contre 19.041 milliers d'euros pour l'exercice 2009. Cette variation provient d'un effet combiné de la baisse des dépenses de R&D liée notamment à la fin de l'étude de phase III de Sitavir® et de l'augmentation des achats de marchandises en raison des commandes de Par/Strativa pour le lancement d'Oravig® aux Etats-Unis. Par ailleurs la Société a versé un paiement d'étape de 1.250 milliers d'euros à la société APR en contrepartie de l'obtention de l'approbation réglementaire de Setofilm®. Au cours de l'exercice 2010, BioAlliance Pharma a maintenu un contrôle strict de ses dépenses d'exploitation et a notamment optimisé plusieurs postes de frais généraux.

Le montant des charges d'exploitation comptabilisé en 2010 s'explique principalement par les éléments suivants :

- les dépenses de R&D reflétant les programmes de développement préclinique, clinique et industriel pour les produits en portefeuille : 8.563 milliers d'euros ;
- le paiement d'étape à la société APR : 1.250 milliers d'euros ;
- d'autres charges externes incluant notamment des honoraires divers ainsi que des « *success fees* » payés dans le cadre de la négociation des accords de partenariat, des frais marketing non spécifiquement liés au Loramyc®, ainsi que divers frais généraux et administratifs : 4.196 milliers d'euros.

Eu égard aux revenus exceptionnels non récurrents comptabilisés, le résultat d'exploitation est un bénéfice de 2.170 milliers d'euros, contre une perte de (10.649) milliers d'euros pour l'exercice 2009.

Le résultat financier fait apparaître un bénéfice de 160 milliers d'euros, provenant essentiellement de gains de change, contre une perte de (13.589) milliers d'euros pour l'exercice 2009. Cette dernière provenait essentiellement de la dépréciation des titres de participation de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

Le résultat courant avant impôts est bénéficiaire à hauteur de 2.330 milliers d'euros contre une perte (24.238) milliers d'euros pour l'exercice 2009.

Compte tenu du montant des produits exceptionnels de 117 milliers d'euros et des charges exceptionnelles pour un montant de 72 milliers d'euros, le résultat exceptionnel fait ressortir un gain de 45 milliers d'euros.

Après enregistrement d'un crédit d'impôt de 1.456 milliers d'euros (crédit d'impôt-recherche), le résultat de l'exercice se solde par un bénéfice de 3.831 milliers d'euros contre une perte de (22.398) milliers d'euros au titre de l'exercice 2009.

3.1.2.2. Affectation du résultat

Nous vous proposons d'affecter le bénéfice de l'exercice qui s'élève à 3.831.450 euros, en totalité au compte « Report à nouveau » débiteur, qui sera ainsi porté de 88.681.159 euros à 84.849.709 euros.

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'aucun dividende n'a été distribué au titre des trois exercices précédents.

3.1.2.3. Dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions des articles 223 quater du Code général des impôts, nous vous précisons que durant l'exercice écoulé, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

Par ailleurs, aucun frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinquies du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial n'a été exposé.

3.1.2.4. Tableau des résultats financiers

Au présent rapport est joint en annexe un tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices, conformément à l'article R. 225-102 al 2 du Code du commerce.

3.1.2.5. Prise de participations et prise de contrôle à la clôture de l'exercice

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une société ayant son siège social en France.

3.1.2.6. Mention relative aux délais de paiement

Conformément aux dispositions de l'article L.441-6-1 du Code de commerce, nous vous indiquons dans le tableau ci-après les délais de paiement des fournisseurs de la Société pour les deux derniers exercices clos.

	31/12/2010		31/12/2009	
Solde dettes fournisseurs	2 943 230		2 500 819	
Dont provisions pour factures non parvenues	1 284 893		1 357 522	
Dont dettes fournisseurs	1 658 338	100%	1 143 297	100%
- Factures échues	987 875	60%	647 283	57%
<i>dont intragroupe</i>	23 956	1%	12 532	1%
<i>dont litiges</i>	404 320	24%	272 700	24%
- Factures payables à moins de 15 jours	528 640	32%	116 418	10%
- Factures payables entre 15 et 30 jours	141 823	9%	379 597	33%
<i>dont intragroupe</i>	4 617	0%		

3.1.3. Présentation des comptes du Groupe

Les comptes consolidés du groupe BioAlliance Pharma que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux normes Internationales d'Information Financière (IFRS).

Les comptes consolidés de notre Groupe font apparaître un chiffre d'affaires de 22.532 milliers d'euros contre 7.536 milliers d'euros en 2009. Les charges d'exploitation s'établissent à 19,962 milliers d'euros et incluent un versement de 1.250 milliers d'euros à la société APR. En dehors de cet élément, les charges d'exploitation courantes s'élèvent à 18,713 milliers d'euros, en diminution de 19% par rapport à 2009 (23,213 milliers d'euros). Cette évolution provient pour l'essentiel de la diminution de la sous-traitance scientifique avec la fin des études cliniques de Phase III en cours en 2009 ainsi que de la diminution des frais de promotion liée au transfert du réseau de la force de vente à Therabel fin mars 2010. Le résultat net est un bénéfice de 2.809 milliers d'euros contre une perte de (15.383) milliers d'euros pour l'exercice précédent.

La contribution des sociétés consolidées au résultat d'ensemble se présente comme suit :

- BioAlliance Pharma est le principal contributeur avec un chiffre d'affaires hors groupe de 21.998 milliers d'euros, constitué pour l'essentiel de paiements détaxés non récurrents reçus dans le cadre des accords de licences internationaux concernant le produit Loramyc®/Oravig®. Ce chiffre d'affaires permet à la société de dégager un bénéfice consolidé de 4.304 milliers d'euros.
- Laboratoires BioAlliance Pharma a généré un chiffre d'affaires hors groupe de 985 milliers d'euros provenant pour l'essentiel de la commercialisation du Loramyc® en France et a majoritairement comptabilisé des coûts de promotion et de marketing liés au produit. Depuis avril 2010, l'activité commerciale française a été transférée au groupe Therabel, dans le cadre de l'accord de partenariat conclu pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe. La perte consolidée de cette société se monte à 1.010 milliers d'euros.
- N'ayant plus d'activité depuis le mois de mars 2009, la société SpeBio n'a contribué que marginalement au résultat consolidé, avec une perte consolidée de 253 milliers d'euros.
- BioAlliance Pharma Switzerland n'a pas démarré son activité au 31 décembre 2010.

Les principaux impacts liés au retraitement des comptes du Groupe en normes IFRS sont les suivants :

- une charge de 202 milliers d'euros liée à la prise en compte des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites émises ;
- les plus-values latentes sur les placements de la Société pour un montant de 41 milliers d'euros.

Nous soumettons ces comptes à votre approbation (art. L. 225-100, L. 233-16 et R.225-102 du Code de commerce).

3.1.4. Situation financière et principaux risques auxquels la Société est confrontée

3.1.4.1. Situation financière au regard du volume et de la complexité des affaires

Le Groupe dispose d'une trésorerie qui s'établit à 20.947 milliers d'euros à la clôture de l'exercice et n'a contracté aucune dette financière, à l'exception des aides remboursables OSEO d'un montant de 1.130 milliers d'euros. Comme prévu dans l'accord de licence signé en 2010 avec Therabel, le Groupe recevra un total de 4 millions d'euros complémentaires au plus tard le 31 décembre 2011, 3 millions d'euros en apport en numéraire à l'occasion d'une augmentation de capital réservée devant être approuvée par les actionnaires en 2011 et 1 million d'euros à titre de paiement non conditionnel.

3.1.4.2. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

La description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société et le Groupe pourraient être confrontés est détaillée au chapitre 5 du document de référence 2010. Pour mémoire, les principaux risques sont listés ci-après :

Risques financiers

Les risques financiers sont essentiellement des risques liés à la trésorerie de la Société tant que celle-ci ne génère pas de chiffre d'affaires suffisant pour assurer son développement. Eu égard au niveau de trésorerie disponible à la clôture de l'exercice, aux ressources prévisibles dans le cadre d'accord de licences déjà signés et à ses objectifs de croissance comprenant notamment la mise en place de nouveaux accords de licence sur ses produits et projets, la Société dispose de ressources suffisantes pour assurer son développement à court et moyen terme. Toutefois, elle ne peut garantir qu'elle n'aura pas besoin de lever des fonds dans les années qui viennent, en raison de facteurs tels que l'incapacité à établir des accords de licence sur les produits de son portefeuille dans les délais prévus, un retard ou un succès insuffisant dans la commercialisation de ses produits, des opportunités imprévues en termes de développement ou d'acquisition, des coûts plus élevés dans les développements en cours ou pour se défendre en matière de propriété intellectuelle.

Risques liés à l'activité de la Société

Les risques opérationnels de la Société peuvent être résumés aux risques portant sur le développement, l'obtention des enregistrements, la commercialisation et la vie des produits en tant que médicaments, en particulier sur les aspects du ratio « bénéfices – risques pour les patients », apprécié par les agences d'enregistrement. Le risque d'un échec ou d'un retard substantiel dans le développement des produits non enregistrés existe au stade des essais précliniques, des essais cliniques, ainsi que dans la réponse des autorités réglementaires aux dossiers déposés.

Concernant la structure et la stratégie de la Société, les risques les plus importants sont liés aux ressources et à la taille de la Société qui doit attirer et fidéliser le personnel clef, externaliser et sous-traiter ses productions et réussir un lancement de produit avec ses partenaires. De plus, il existe un risque concurrentiel pour tous les produits développés par la Société.

Risques juridiques et réglementaires

Les risques juridiques sont essentiellement liés à la propriété intellectuelle, aux accords et licences et aux contrefaçons, dès lors que les produits sont sur le marché. Par ailleurs, la Société est soumise aux exigences réglementaires en matière d'enregistrement et d'obtention du prix des médicaments et elle ne peut garantir que les exigences réglementaires ne viendront pas modifier les délais ou les modalités d'enregistrement, qu'il n'y aura pas de modification du prix de ses médicaments, notamment en raison de changement dans les politiques de remboursement.

Assurance et couverture des risques

La Société estime disposer d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités et notamment de la couverture requise par la loi pour les essais cliniques, en France et dans le reste du monde. 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.

3.1.4.3. Principaux litiges en cours

Litige avec Eurofins à propos d'une technologie de diagnostique de la résistance du VIH

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et l'une de ses filiales Viralliance Inc. (« Eurofins ») contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants, dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à la société Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

La société Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés, et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, la société Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts. La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations ainsi que la compétence du tribunal et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. En septembre 2009, le juge fédéral a accueilli favorablement la demande de dessaisissement présentée par la société BioAlliance Pharma. La société Eurofins a interjeté appel de cette décision. En octobre 2010, une Cour d'appel fédérale a confirmé le rejet, sans examen au fond par le juge fédéral.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles de mise en place de l'activité de phénotypage aux Etats-Unis, BioAlliance Pharma l'a assignée devant le Tribunal de Commerce de Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts. La procédure est en cours.

Comme au 31 décembre 2009, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2010.

Litige avec SpeBio/SpePharm

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009, en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

La procédure s'est poursuivie sur des questions de forme et de compétence au cours de l'exercice 2010.

Comme au 31 décembre 2009, le risque dans le cadre de ce litige ne peut pas être évalué de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2010.

3.1.5. Evolution prévisible et perspectives d'avenir

BioAlliance Pharma va poursuivre au cours des prochaines années sa stratégie de création de valeur fondée sur les revenus récurrents issus de ses accords de partenariat commerciaux avec ses produits les plus avancés. La Société va également poursuivre le développement de ses innovations thérapeutiques pour des maladies sévères, rares et/ou des maladies orphelines pour lesquelles elle pourrait, à moyen terme, revenir en direct sur le marché en Europe ou qu'elle pourrait licencier à des partenaires industriels. Les produits « orphelins » sont caractérisés par un statut particulier protégé, un temps de développement réduit, des délais d'obtention des prix et remboursements raccourcis et une force de vente spécialisée pour des prescripteurs dédiés à ces maladies..

Dans cette double perspective, la Société s'engagera en 2011 sur les axes suivants :

- suivre et consolider ses alliances pour assurer des revenus indirects. En particulier, accompagner le groupe Therabel pour le déploiement commercial de Loramyc® et Setofilm® en Europe ; suivre les partenariats existants aux Etats-Unis, en Asie du Sud Est et en Chine et rechercher d'autres partenaires dans les régions non encore pourvues ;
- finaliser le dossier de Sitavir®, pour permettre un dépôt auprès des autorités en Europe et aux Etats-Unis fin 2011, et mettre en place un accord de partenariat pour la commercialisation du produit dans un territoire significatif, générant de nouveaux revenus ;
- parallèlement, poursuivre les développements en cours, notamment des trois produits potentiellement « orphelins », en phase avec les priorités stratégiques :
 - poursuivre le recrutement des patients dans les essais initiés fin 2009 : clonidine Lauriad™ (phase II) et AMEP® (phase I) ;
 - évaluer la stratégie de reprise du développement de doxorubicine Transdrug™ en fonction de la survie des patients et des facteurs prédictifs identifiés ;
- identifier des acquisitions ciblées potentielles dans le domaine des cancers sévères et orphelins ;
- capitaliser sur le savoir-faire et les propriétés innovantes de la technologie muco-adhésive Lauriad™ en l'appliquant aux produits biologiques (SiRNA et produits vaccinaux).

BioAlliance Pharma estime que, compte tenu de ses activités actuelles, 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 2010, jusqu'à la date de dépôt du document de référence 2010.

Principaux investissements pour l'avenir, politique de financement à venir

Les principaux investissements de la Société concerneront les dépenses de recherche et de développement. Eu égard au niveau de trésorerie disponible fin 2010 et en tenant compte des paiements d'étape prévus dans le cadre des accords de partenariat, la Société pourra financer son développement et, éventuellement, recourra au marché pour financer sa croissance.

Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

Renforcement de la Direction générale de la Société

BioAlliance Pharma a annoncé le 2 mars 2011 le renforcement de son équipe de Direction avec la nomination de Judith Greciet au poste de Directeur Général Adjoint en charge des opérations et de la R&D, avec le mandat de Directeur général délégué.

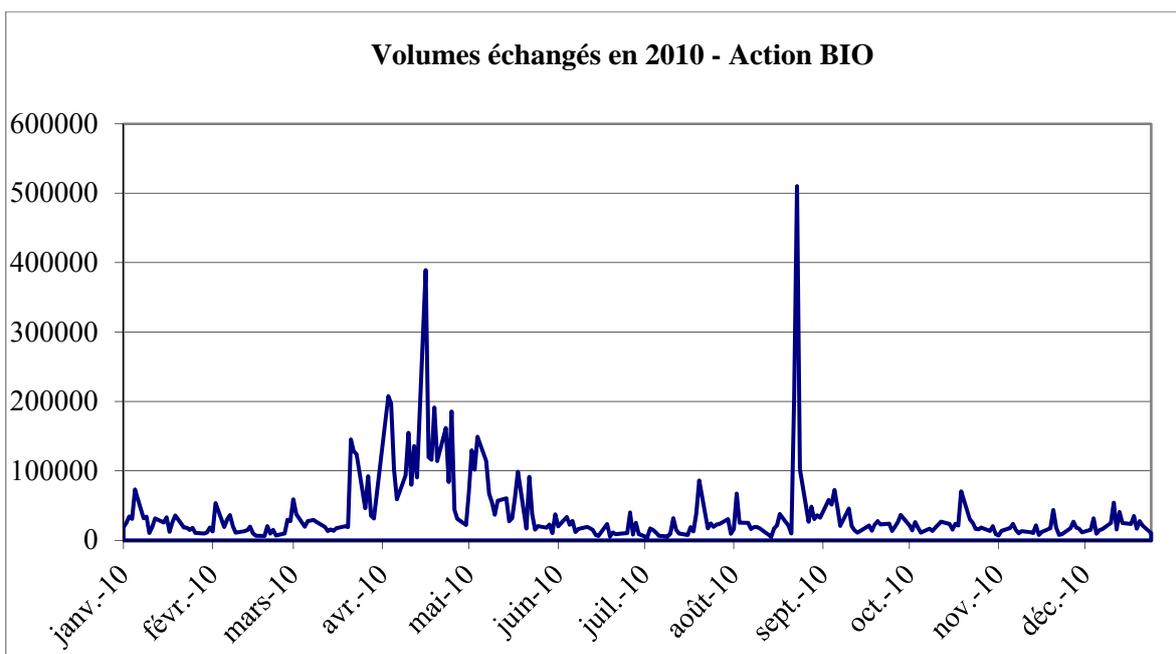
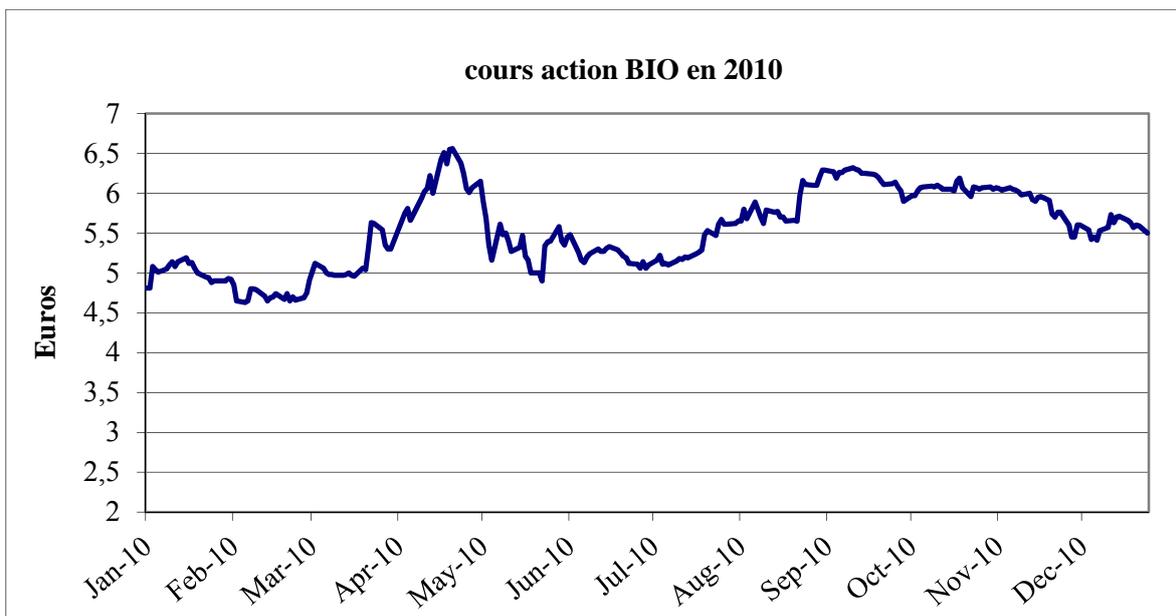
3.1.6. Evolution du titre et autres informations concernant le capital

Les actions de la Société ont été introduites sur le marché Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005. Auparavant, elles ne faisaient l'objet d'aucune cotation sur une place financière française ou étrangère.

Au cours de l'exercice 2010, le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 4,63 euros le 8 février 2010 pour clôturer à 5,50 euros le 31 décembre 2010. Le cours le plus haut a été atteint à 6,56 euros le 23 avril 2010.

3.1.6.1. Evolution des cours et volumes de transaction

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution des cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2010 et le 31 décembre 2010 (cours NYSE Euronext Paris).



3.1.6.2. Opérations réalisées sur le capital social au cours de l'année 2010 et capital social au 31 décembre 2010

Le capital social au 31 décembre 2009 était de 3.224.583,50 euros. Trois augmentations de capital ont été effectuées au cours de l'exercice 2010, qui résultent, d'une part, de l'entrée au capital d'un partenaire commercial et d'autre part, de l'acquisition définitive d'actions attribuées gratuitement ainsi que de la souscription de bons de souscription d'actions.

La première augmentation de capital a été réalisée consécutivement à la décision prise par l'assemblée générale extraordinaire du 22 avril 2010, dans sa vingt-deuxième résolution, d'augmenter le capital de 127.334,50 euros et de réserver la souscription de la totalité des 509.338 actions nouvelles à la société Therabel Pharma N.V., avec laquelle BioAlliance Pharma a signé le 31 mars 2010 un accord de partenariat stratégique pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe. Cet accord prévoit l'entrée de Therabel Pharma au capital de BioAlliance Pharma pour un montant total 6 millions d'euros : une première tranche de 3 millions d'euros a été votée par les actionnaires lors de l'assemblée générale extraordinaire du 22 avril 2010, assortie de conditions de lock-up. Une deuxième tranche est prévue dix-huit mois après la première, soit au plus tôt le 22 octobre 2011, sous réserve de l'approbation des actionnaires à l'occasion d'une nouvelle assemblée générale, à tenir en 2011.

- l'assemblée générale du 22 avril 2010 a constaté une augmentation de capital réservée au profit d'une personne dénommée, la société Therabel Pharma N.V., d'un montant nominal de 127.334,50 euros, par l'émission au pair de 509.338 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, intégralement libérées en numéraire par versement en espèces. Le capital social a été porté de 3.224.583,50 euros à 3.351.918 euros.

La deuxième augmentation de capital résulte de l'acquisition définitive, le 1^{er} août 2010, des actions attribuées gratuitement le 1^{er} août 2008. Le conseil d'administration a constaté la réalisation de la condition de présence dans la Société par 34 salariés et l'atteinte des conditions de performance initialement définies par le Directoire.

- le Conseil d'administration du 25 août 2010 a constaté une augmentation de capital d'un montant nominal de 30.225 euros, par l'émission de 120.900 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, intégralement libérées en numéraire par incorporation de primes d'émission. Le capital social a été porté de 3.351.918 euros à 3.382.143 euros.

La dernière augmentation de capital résulte de l'exercice de 7.500 bons de souscription d'action entre le 25 août 2010 et le 31 décembre 2010, soit la souscription de 7.500 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune.

- le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté une augmentation de capital d'un montant nominal de 1.875 euros au 31 décembre 2010, par l'émission de 7.500 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, intégralement libérées en numéraire par versement en espèces, résultant de l'exercice de 7.500 BSA au cours du second semestre 2010. Le capital social a été porté de 3.382.143 euros à 3.384.018 euros au 31 décembre 2010.

Au 31 décembre 2010, le capital social s'élève à 3.384.018 euros, divisé en 13.536.072 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

Participation croisées et action d'autocontrôle

Nous vous informons que notre Société n'a réalisé aucune des opérations prévues aux articles L. 233-29 et L. 233-30 du Code de commerce.

3.1.6.3. Acquisition par la Société sur ses propres actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010

Objectifs du programme de rachat et utilisation des titres rachetés

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social. Cette autorisation lui a été conférée pour une durée de dix-huit mois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 29 avril 2009 aux termes de sa dixième résolution puis renouvelée pour une durée de dix-huit mois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 22 avril 2010 aux termes de sa seizième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le Directoire a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'assemblée du 29 avril 2009 puis, à compter du 23 avril 2010, le programme autorisé par l'assemblée du 22 avril 2010, identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

1. 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 la charte de déontologie de l'AMAFI reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
2. 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 ;
3. attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;
4. 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. 3332-18 et suivants du Code du travail ;
5. achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe dans la limite de 5 % du capital social ;
6. remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
7. annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la onzième résolution de la présente assemblée.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions, comprenant le bilan du programme ayant pris fin le 22 avril 2010, est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site internet.

Mise en œuvre du programme de rachat

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2010, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société, par un prestataire de services d'investissement. Dans le respect de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, 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 marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers.

La somme de 400.000 euros a été affectée au compte de liquidité (250.000 euros initialement puis 150.000 euros supplémentaires au 8 octobre 2008). Ce contrat a été mis en œuvre à compter du 2 janvier 2007 et est encore en vigueur à la date de dépôt du document de référence 2010.

Dans le cadre du programme de rachat d'actions, la Société a procédé, entre la date d'ouverture et la date de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

- Nombre d'actions achetées : 770.692 au cours moyen de 5,62 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année)
- Nombre d'actions vendues : 776.535 au cours moyen de 5,66 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année)
- Frais de négociation: 27.000 euros par an.

La Société détenait 30.038 actions en propre au 31 décembre 2010, d'une valeur nominale de 7.509,50 euros et d'une valeur de 166.225,95 euros évaluée au cours d'achat des actions.

	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	0	0	0	0	0	0
Contrat de liquidité						
Janvier 2010	34 671	35 757	5,02	5,03	34 795	0,27%
Février 2010	40 108	44 657	4,74	4,75	30 246	0,23%
Mars 2010	76 601	68 912	5,23	5,22	37 935	0,29%
Avril 2010	139 121	143 934	6,03	6,14	33 122	0,25%
Mai 2010	115 137	113 596	5,38	5,38	34 663	0,26%
Juin 2010	41 770	37 907	5,27	5,26	38 526	0,29%
Juillet 2010	29 040	46 422	5,27	5,36	21 144	0,16%
Août 2010	107 365	101 072	5,88	6,00	27 437	0,20%
Septembre 2010	72 632	58 499	6,17	6,20	41 570	0,31%
Octobre 2010	35 647	35 626	6,00	6,05	41 591	0,31%
Novembre 2010	38 877	25 031	5,79	5,93	55 437	0,41%
Décembre 2010	39 723	65 122	5,52	5,59	30 038	0,22%
Total	770 692	776 535	5,62(1)	5,66(1)		

(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.

3.1.6.4. Répartition du capital social au 31 décembre 2009 et modifications intervenues au cours de l'exercice

Au 31 décembre 2010, le capital de la Société est constitué à hauteur de 78 % d'actionnaires au porteur et de 22 % d'actionnaires inscrits au nominatif.

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital, c'est à dire possédant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote au 31 décembre 2010.

<u>Actionnaires</u>	<u>Actions</u>		<u>Droits de vote</u>	
	<u>Nombre d'actions</u>	<u>% du capital social</u>	<u>Nombre de droits de vote</u>	<u>% du capital social</u>
Groupe Financière de la Montagne	1 249 185	9,2 %	1 249 185	9,2 %
ING Belgique	1 128 550	8,3%	1 128 550	8,3%
IDInvest Partners	742 889	5,5%	742 889	5,5%
Groupe Therabel	505 705	3,74%	505 705	3,74%
Dominique Costantini (Cofondateur)	404 555	3,0%	404 555	3,0%
CDC Entreprise Valeurs Moyennes	351 122	2,6%	351 122	2,6%
Total principaux actionnaires	4 382 006	32,37%	4 382 006	32,37%
Autres	9 154 066	67,63%	9 154 066	67,63%
Total 31/12/2010	13 536 072	100 %	13 536 072	100 %

Alors que l'on avait observé des changements importants dans le capital entre 2007 et 2009, avec une augmentation significative du nombre d'actionnaires personnes physiques (leur pourcentage de détention était passé de 28% fin 2008 à plus de 40% fin 2009), l'actionnariat est resté relativement stable au cours de l'exercice 2010. Les dix premiers actionnaires continuent à représenter 37% du capital, le nombre d'actionnaires reste supérieur à 8.000 et la détention par les personnes physiques de l'ordre de 40% (fondateurs compris).

3.1.6.5. Opérations effectuées par les dirigeants sur les titres de la Société

Conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, nous vous indiquons ci-après les opérations réalisées (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) par les dirigeants, membres du Directoire, membres du Conseil de surveillance ou membres du Conseil d'administration de la Société, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2010 :

Néant.

3.1.7. Bons de souscription d'actions, options de souscription d'actions et actions gratuites réservées au personnel salarié et aux dirigeants de la Société

3.1.7.1. Bons de souscription d'action et bons de créateurs d'entreprise

Les assemblées générales de la Société des 7 novembre 2005, 16 mai 2006 et 29 avril 2008 ont autorisé l'émission de BCE et BSA au profit des salariés, dirigeants, mandataires sociaux et consultants scientifiques de la Société.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, 7.500 BSA ont été exercés par d'anciens membres du Conseil de surveillance. Par ailleurs, 45.900 BSA et BCE représentant 183.600 actions sont arrivés à expiration, sans que leurs bénéficiaires puissent les exercer compte tenu du cours de l'action.

Au 31 décembre 2010 :

- il n'existe plus de BCE en cours de validité au sein de l'entreprise ;
- les BSA en circulation attribués à des membres du Conseil de surveillance et consultants scientifiques de la Société s'élèvent à un total de 56.000 bons représentant 56.000 actions. Sur ce total, 11.000 ont été attribués à Pierre Attali en 2007, alors consultant scientifique, devenu depuis salarié de la Société en 2008 puis Directeur général délégué en 2010.

3.1.7.2. Options de souscription d'actions

L'assemblée générale de la Société en date du 16 mai 2006 a autorisé l'émission de 630.000 options de souscription d'actions au profit de ses dirigeants et salariés. Le Directoire a procédé à quatre attributions au cours des exercices 2006, 2007 et 2008. Ces options ont été attribuées accompagnées de règles d'acquisition définitive étalée sur quatre ans (*vesting*) conditionnée par le maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions.

Au cours de l'exercice 2010, aucune levée d'option n'a eu lieu et 139.000 options ont été annulées de plein droit pour cause de départ de salariés. En conséquence, au 31 décembre 2010, 304.000 options SO 2006 restent en circulation.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 22 avril 2010, dans ses vingtième et vingt-et-unième résolutions, a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir des options donnant droit chacune à une action, en deux plans distincts, un plan « Salariés » pour un nombre maximum de 150.500 options et un plan « Dirigeants » pour un nombre maximum de 25.000 options.

Au cours de l'exercice 2010, le Conseil d'administration a procédé à trois attributions, deux pour les salariés et une pour les dirigeants. Les attributions en faveur des salariés sont assorties d'un échancier d'exercice sur 4 ans, selon lequel les options attribuées sont exerçables par tranche de 25% aux dates anniversaires de leur attribution. Les options des dirigeants ne sont exerçables qu'à compter d'un délai de 4 ans, sous réserve de la réalisation de conditions de performance :

- le Conseil d'administration du 25 août a attribué 120.800 options SO Salariés 2010(1) et le Conseil d'administration du 16 décembre 2010 a attribué 16.200 SO Salariés 2010(2). Aucune levée n'a eu lieu et 4.400 options ont été annulées de plein droit pour cause de départ de salariés ;
- le Conseil d'administration du 25 août a attribué un total de 25.000 options SO Dirigeants 2010 au Directeur général et au Directeur général délégué. Aucune levée ni annulation n'ont eu lieu.

En conséquence, au 31 décembre 2010, 132.600 options SO Salariés 2010 et 25.000 options SO Dirigeants 2010 restent en circulation.

Au 31 décembre 2010 :

- les options attribuées à des salariés autres que les deux dirigeants s'élèvent à un total de 376.600 représentant le même nombre d'actions, soit 2,79% du capital social ;
- les options attribuées aux deux membres de la Direction générale s'élèvent à un total de 85.000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,62% du capital social.

3.1.7.3. Droits à Actions Gratuites

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008 a conféré au Directoire l'autorisation d'attribuer gratuitement un nombre maximum de 260 000 actions, au bénéfice des dirigeants et du personnel salarié de BioAlliance Pharma S.A. ou de toute filiale détenue à 100%, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

242.500 Droits à Actions Gratuites ont été attribués en deux attributions, respectivement le 1^{er} août 2008 (AGA 2008(1)) et le 1^{er} avril 2009 (AGA 2008(2)).

Au cours de l'exercice 2010, 120.900 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(1) ont été définitivement acquis le 1^{er} août et transformés en actions gratuites. Le Conseil d'administration a constaté la réalisation de la condition de présence dans la Société par 34 salariés et l'atteinte des conditions de performance initialement définies par le Directoire.

Au 31 décembre 2010 :

- les droits à actions gratuites attribués à des salariés autres que les deux membres de la Direction générale s'élèvent à un total de 39.700 représentant le même nombre d'actions, soit 0,29% du capital social ;
- les droits à actions gratuites attribués aux deux membres de la Direction générale s'élèvent à un total de 8.000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,06% du capital social.

3.1.7.4. Capital susceptible d'être souscrit par les salariés et les dirigeants et capital dilué

Désignation du Plan	Bénéficiaires	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration	Nombre d'actions en circulation au 31/12/10	% de dilution sur le capital social	% CUMULE
BSA-L1	Membres du CS et du C. scientifique	2,95 €	17/12/13	12 000	0,09%	0,33%
BSA-L2		2,41 €	05/04/14	8 000	0,06%	
BSA-L3		5,34 €	21/10/14	6 000	0,04%	
BSA - K3		11,18 €	10/10/12	19 000	0,14%	
BSA - K3	Dirigeants	11,18 €	10/10/12	11 000	0,08%	0,77%
SO 2006 (1)		12,74 €	30/10/11	60 000	0,44%	
SO 2010 Dir.		5,70 €	25/08/20	25 000	0,18%	
AGA (2008) 2			01/04/11	8 000	0,06%	
SO 2006 (1)	Salariés	12,74 €	30/10/11	131 000	0,97%	3,08%
SO 2006 (2)		12,55 €	05/04/12	67 000	0,49%	
SO 2006 (3)		11,18 €	10/10/12	17 000	0,13%	
SO 2006 (4)		7,06 €	25/04/13	29 000	0,21%	
SO 2010 Sal. (1)		5,70 €	25/08/20	116 400	0,86%	
SO 2010 Sal. (2)		5,64 €	16/12/20	16 200	0,12%	
AGA (2008) 2			01/04/11	39 700	0,29%	
TOTAL				565 300	4,18%	4,18%

Au 31 décembre 2010 :

- les actions susceptibles d'être acquises par des salariés autres que les deux membres de la Direction générale (par levée d'options ou acquisition d'actions gratuites) représentent 3,08% du capital social de la Société et celles susceptibles d'être acquises par les deux membres de la Direction générale représentent 0,77% du capital social de la Société ;
- le total des actions susceptibles d'être souscrites s'élève à 4,18% du capital social de la Société.

Le capital dilué au 31 décembre 2010 intègre le capital social au 31 décembre 2010 (13.536.072 actions) plus le nombre d'actions susceptibles d'être émises à raison des plans d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (565.300) . Il s'élève à 14.101.372 actions, soit une dilution potentielle de 4.18%.

3.1.7.5. Participation des salariés au capital social

Conformément à l'article L. 225-102 du Code de commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2010, les salariés de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective.

3.1.8. Exposé et explication des éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique :

- la structure du capital de la Société ne comporte pas de caractéristique susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ni de clauses figurant dans des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L.233-11 du Code de commerce ;
- aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L.233-12 du Code de commerce ne fait état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de titres comportant des droits de contrôle spéciaux ;
- il n'existe pas de système d'actionnariat du personnel ;
- la Société n'a pas connaissance d'accords entre actionnaires qui pourraient entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote ;
- aux termes de l'article 14 des statuts de la Société, les membres du Conseil d'administration sont nommés pour une durée de quatre années par l'assemblée générale ordinaire. En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire, qui sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. Les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire ;
- le Conseil d'administration bénéficie de délégations qui sont décrites dans le « Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale au Conseil d'administration » annexé au présent document ;
- la Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. Il s'agit notamment des contrats de collaboration et de licences concernant les Nouvelles Entités, qui prévoient une clause exigeant un accord préalable du contractant en cas de changement de contrôle de BioAlliance ;
- il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les membres de la Direction générale ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.

3.1.9. Mandats sociaux et rémunération des mandataires sociaux

3.1.9.1. Mandats sociaux

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce, nous vous communiquons ci-après la liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toutes sociétés françaises ou étrangères par chacun des mandataires sociaux de la Société durant l'exercice. Cette description est étendue aux cinq dernières années pour satisfaire à l'annexe I du règlement (CE) n° 809/2004 qui régit la rédaction des documents de référence.

Nom ou dénomination sociale et mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice écoulé et au cours des cinq dernières années
André Ulmann Président du Conseil d'administration, Administrateur indépendant	22 avril 2010 (auparavant membre du CS. 1 ^{ère} nomination : 21 octobre 2009)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	André Ulmann est également : – Président du Conseil de surveillance de HRA Pharma depuis 2009 après en avoir été Président-Directeur Général de 1996 à 2009 ; – Président du Directoire de Celogos depuis 1996 – Président du Conseil de Surveillance d'Advicenne Pharma depuis 2009 – administrateur de Biofront depuis 2010 – gérant des Sarl AmmTek, Cemag et Linepharma.
Michel Arié Administrateur indépendant	22 avril 2010 (auparavant membre du CS. 1 ^{ère} nomination : 17 décembre 2008)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Michel Arié était également en 2010 : – Directeur financier au sein du groupe CNIM ; – Membre du Directoire de CNIM SA (depuis septembre 2009) et mandataire social de filiales du Groupe CNIM. Ces mandats et fonction ont pris fin au 31/12/2010.
Catherine Dunand Administrateur indépendant	22 avril 2010	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Catherine Dunand est également : – administrateur du groupe Altavia – Présidente du Conseil d'administration de Kalibox – Présidente du Comité de surveillance de Gemology – Présidente de la SAS Promontoires – administrateur de la SAS Yxene. <u>Mandats échus occupés au cours des cinq dernières années</u> : Présidente de "Thermes de Bagnoles de l'Orne" et de "Thalie Spa", Directeur Général de "France Thermes" et "Financière de Millepertuis", administrateur du CNETh, syndicat professionnel du thermalisme.
Gilles Marrache Administrateur indépendant	22 avril 2010 (auparavant membre du CS. 1 ^{ère} nomination : 29 avril 2008)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Gilles Marrache était également en 2010 : – Président d'AMGEN France (depuis 2006) et Vice-président d'AMGEN Inc. ; – Membre du Bureau et du Conseil d'Administration du LEEM et Président de l'AGIPHARM. Depuis le 1 ^{er} janvier 2011, Gilles Marrache est Vice Président Marketing Business and Operations - Amgen International.

Nom ou dénomination sociale et mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice écoulé et au cours des cinq dernières années
ING Belgique, Administrateur représentée par Denis Biju-Duval	22 avril 2010 (auparavant membre du CS. 1 ^{ère} nomination : 2003)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés : Environnement SA (France), MDXHealth SA (Belgique), Numeca SA (Belgique), Roller Grill SA (France) et Surf SA (France). Il est aussi administrateur de la société Belge Sogam SA (filiale d'ING Belgique) et son représentant permanent dans les sociétés : Bienca SA (Belgique), BNLFood Investment SARL (Luxembourg), Elysées GNI Finance S.A (France), Marnix Invest SAS (France) et Sodirdeux S.A (France).
Kurma Life Science Partners Administrateur représentée par Rémi Droller	16 décembre 2010 (cooptée suite à la démission d'IDInvest Partners précédemment AGF Private Equity)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Kurma Life Science Partners est administrateur des sociétés : Adocia, BMD, Domain Therapeutics, Erytech, Gentigel, Indigix, Integragen, Key Neurosciences, Meioigenics, Novagali Pharma et Sterispine.
Dominique Costantini Directeur général Administrateur	22 avril 2010 (auparavant Pdt du Directoire. 1 ^{ère} nomination : 19 décembre 1997)	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	<u>Mandats au sein du Groupe :</u> – Président des filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS et BioAlliance Pharma Switzerland <u>Mandats échus au sein du Groupe BioAlliance Pharma:</u> – administrateur de la filiale SpeBio BV
Gilles Avenard Directeur général délégué Administrateur	22 avril 2010 (auparavant membre du Directoire et Directeur général. 1 ^{ère} nomination : 19 décembre 1997)	4 août 2010	Gilles Avenard est également : – administrateur d'InnaVirvax SAS depuis juin 2009 – administrateur d'Hemarina SA depuis octobre 2007 <u>Mandats échus au sein du Groupe BioAlliance Pharma:</u> – administrateur des filiales SpeBio BV et BioAlliance Pharma Switzerland – administrateur d'EVI Inc. de 2005 à mars 2010 <u>Autres mandats échus occupés au cours des cinq dernières années :</u> – administrateur d'Hemosystem S.A. et membre du Conseil de surveillance de Gemac SA
Pierre Attali Directeur général délégué	22 juillet 2010	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Pierre Attali est également : – administrateur de Cerba European Lab – administrateur de Quantificare – administrateur d'Advicenne Pharma – Président du Directoire d'Urogene – Gérant des SARL Selexel, 2LC Pharma, BioInvest Consulting et de la SCI Attali Invest – Président de groupe Coopératif: Get(n)a.
Judith Greciet Directeur général délégué	3 mars 2011	AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013	Judith Greciet a été Président d'Esai France SAS d'octobre 2008 à février 2011.

3.1.9.2. Rémunération des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010

Les informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010 sont décrites dans le chapitre consacré au gouvernement d'entreprise, à la section 5.2 du présent document de référence.

3.1.10. Informations sur les conséquences sociales et environnementales de l'activité

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1, R. 225-104 et R. 225-105 du Code de commerce, nous portons à votre connaissance les informations relatives à la manière dont la Société et le Groupe prennent en compte les conséquences sociales et environnementales de l'activité.

3.1.10.1. Informations Sociales (article R 225-104)

L'existence d'une Unité Economique et Sociale entre BioAlliance Pharma SA et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS a été reconnue par le tribunal d'instance du XV^e arrondissement en date du 6 octobre 2006. L'Unité Economique et Sociale relève de la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique, depuis l'accord collectif signé le 11 juillet 2007. Par ailleurs, le Groupe respecte toutes les exigences légales en matière d'information et de consultation des partenaires sociaux et maintient une concertation et un dialogue permanents.

Les données sociales sont présentées ci-après :

Effectif total au 31 décembre 2010 :

- **de la Société :** l'effectif total en équivalent temps plein est de 56,4 salariés (54,4 CDI, 2 CDD et 0 apprenti). Il comprend 46,7 Cadres, 9,7 Non Cadres.
- **du Groupe :** l'effectif total en équivalent temps plein est de 56,4 salariés (54,4 CDI, 2 CDD et 0 apprenti). Il comprend 46,7 Cadres, 9,7 Non Cadres.

En effet, la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma n'a plus de salariés depuis le transfert d'activité au groupe Therabel au 31 mars 2010 (voir note ci-dessous)

Mouvement de Personnel au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 :

- **Au niveau de la Société :**
 - Embauches : 3 salariés : 2 CDI, 1 CDD.
 - Départs : 11 salariés : 3 démissions, 1 fin de CDD, 3 ruptures conventionnelles, 3 licenciements, 1 fin de contrat d'apprentissage.
- **Au niveau du Groupe :**
 - Embauches : 3 salariés : 2 CDI, 1 CDD.
 - Départs : 33 salariés : 5 démissions, 1 fin de CDD, 3 ruptures conventionnelles, 3 licenciements, 1 fin de contrat d'apprentissage, 20 transferts de contrat.

Cette situation fait suite à l'accord de partenariat stratégique signé le 31 mars 2010 entre la société BioAlliance Pharma et la société Therabel Pharma, pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, incluant le territoire français. En conséquence, le contrat de licence exclusif conclu entre BioAlliance Pharma et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour la commercialisation du Loramyc® a été partiellement résilié en date du 31 mars 2010 et la force de vente de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma automatiquement transférée au groupe Therabel, en application de l'article L.1224-1 du Code du travail.

Organisation du temps de travail et absentéisme :**- Au niveau de la Société :**

Aux termes de l'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 2 février 2002, le temps de travail dans la Société est annualisé, à hauteur de 218 jours par an pour tous les cadres et sur la base de 36 heures 45 minutes pour les non cadres.

2 salariés bénéficient d'un temps partiel à 80%, 1 salarié bénéficie d'un temps partiel à 90%.

Les motifs d'absence ont été principalement pour maladie et congé maternité (2 personnes pendant 3 mois, 1 personne pendant 1 mois). 1 personne était en congé parental pendant 7 mois.

- Au niveau du Groupe :

Les attachés scientifiques dont l'activité relève de la visite médicale bénéficiaient d'un forfait de 213 jours annuel.

Rémunérations, évolution, égalité professionnelle homme-femme

La masse salariale de la Société a diminué en raison des départs de salariés au cours de l'exercice. En ce qui concerne la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, la masse salariale est désormais nulle.

La répartition homme-femme entre les salariés est la suivante : 78% de femmes et 22% d'hommes.

Attribution de titres donnant accès au capital

Au cours de l'exercice 2010, 120.900 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(1) ont été définitivement acquis le 1^{er} août et transformés en actions gratuites. Le Conseil d'administration a constaté l'atteinte des conditions de performance initialement définies par le Directoire et la réalisation de la condition de présence dans la Société par 34 salariés bénéficiaires.

Par ailleurs, l'assemblée générale du 22 avril 2010, dans ses vingtième et vingt-et-unième résolutions, a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir des options de souscription d'action donnant droit chacune à une action, en deux plans distincts, un plan « Salariés » pour un nombre maximum de 150.500 options et un plan « Dirigeants » pour un nombre maximum de 25.000 options.

Au cours de l'exercice 2010, le Conseil d'administration a procédé à trois attributions, deux pour les salariés, qui totalisent 137.000 options attribuées à 54 bénéficiaires et une pour les dirigeants, à hauteur de 25.000 options pour 2 bénéficiaires. Les attributions en faveur des salariés sont assorties d'un échéancier d'exercice sur 4 ans, celles des dirigeants ne sont exerçables qu'à compter d'un délai de 4 ans, sous réserve de la réalisation de conditions de performance.

Relations professionnelles et bilan des accords collectifs

Le dialogue social est mené par la Direction avec les représentants du personnel. Douze réunions de délégués du personnel et quatorze réunions du Comité d'Entreprise (dont 2 réunions exceptionnelles) ont été organisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Représentants du personnel : Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, 1 membre titulaire du collège cadre a quitté l'entreprise, ce qui a mis fin à son mandat. Conformément à la réglementation en vigueur, il a été procédé à des élections partielles pour le collège cadre qui n'était plus représenté. 2 membres titulaires ont été élus à cette occasion. La Délégation unique du personnel comprend donc 2 membres titulaires du collège cadre et 1 membre titulaire du collège non-cadre.

Hygiène et sécurité : la Société s'est dotée d'un service Hygiène et Sécurité qui assure la prévention des risques professionnels et la mise en place des actions destinées à garantir la santé et la sécurité des salariés. Les principales actions menées en matière d'Hygiène et Sécurité concernent (1) la prévention et la gestion des risques liés aux activités de recherche et développement :

- formation du personnel en matière de risques chimiques et biologiques ;
- gestion et suivi des produits utilisés ;
- mise en place, entretien et utilisation de moyens de protection collectifs et individuels adaptés ;

(2) la gestion de la sécurité liée aux locaux (incendie, installations électriques) et (3) l'évaluation annuelle des risques via le Document Unique.

Au cours de l'exercice, quatre réunions du Comité d'Hygiène de Sécurité et des Conditions de Travail (créé le 18 décembre 2008 avec 3 représentants du personnel) ont eu lieu. Deux membres du CHSCT ont quitté l'entreprise, respectivement en août et en octobre 2010. Il a été procédé à un renouvellement partiel au mois de septembre 2010, conformément à la réglementation en vigueur ; en revanche, le deuxième départ étant intervenu moins de deux mois avant la fin du mandat, il n'a pas donné lieu à un renouvellement. Suite à l'expiration du mandat des représentants du personnel le 18 décembre 2010, trois représentants du personnel ont été élus au CHSCT.

Principaux accords : Les principaux accords collectifs en vigueur au sein de l'Unité Economique et Sociale sont les suivants :

- l'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 2 février 2002 ;
- une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés, conclue le 17 mars 2006 afin d'encourager les innovations, cœur de métier de la Société ;
- l'accord collectif d'entreprise en date du 11 juillet 2007 sur le changement de la Société de la Convention Collective des Industries Chimiques à celle de l'Industrie Pharmaceutique à compter du 1^{er} octobre 2007 ;
- l'accord collectif d'entreprise en date du 11 juillet 2007 sur la prévoyance et les frais de santé.

Formation : La politique de formation conduite par la Société et par le Groupe permet une adaptation continue des compétences de l'ensemble des salariés aux évolutions des activités et des nouveaux métiers du Groupe.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, 1.084 heures ont été consacrées à la formation technique (24 salariés formés) et 48 heures ont été consacrées au droit individuel à la formation (DIF).

L'importance de la sous-traitance : Le Groupe BioAlliance Pharma concentre son activité et ses ressources humaines sur son savoir-faire en matière de développement et d'enregistrement de médicaments innovants. A ce titre, il organise une sous-traitance scientifique, de production et de différents services supports tels que l'informatique, l'accueil, le nettoyage et la maintenance.

3.1.10.2. Informations "environnementales" (Article R. 225-105)

La fabrication des produits étant sous-traitée, le Groupe ne dispose pas de site industriel mais de deux laboratoires de R&D et de bureaux. De ce fait, l'impact de l'activité sur l'environnement est limité.

La Société et le Groupe ont une attitude responsable et citoyenne qui vise à minimiser les impacts potentiellement négatifs de l'activité sur l'environnement et respectent les grands principes destinés à garantir la protection de la santé et de l'environnement.

Les principales actions menées pour réduire l'impact sur l'environnement sont :

Pour les activités de laboratoire :

- L'activité de R&D au sein des laboratoires ne génère pas de rejet gazeux. Des mesures de confinement ont été mises en place : les deux laboratoires de la Société sont dotés d'un système de traitement d'air (laboratoires en dépression - filtration de l'air entrant et sortant) qui empêche la sortie de contaminants vers l'extérieur.
- Les procédures d'élimination des déchets toxiques et contaminants sont conformes à la réglementation et aucun rejet n'est effectué à l'extérieur. Tous les déchets liquides et solides sont récoltés dans des contenants adaptés, triés en fonction de la nature de leurs risques et éliminés conformément à la réglementation en vigueur par des prestataires spécialisés.
- Le Groupe s'est assuré de la mise en conformité de ses pratiques avec le règlement européen REACH (« *Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals Regulation* »). En tant qu'utilisateur de substances chimiques, BioAlliance Pharma :
 - respecte les conditions de sécurité édictées dans les Fiches de Données de Sécurité (FDS) fournies par les fabricants et établit ses propres FDS pour les produits développés en interne ;
 - fait part à ses fournisseurs d'éventuelles informations sur la dangerosité des produits ;
 - s'assure que son utilisation est bien celle prévue par le fournisseur.

Pour les activités de bureau :

- contrôle de la consommation des ressources : au cours de l'exercice 2010, une communication de rappel a été effectuée vers l'ensemble du personnel pour optimiser la régulation thermique des locaux (chauffage et climatisation) et réduire ainsi les effets sur l'environnement ;
- gestion des déchets : depuis 2008, des contenants spécialisés sont mis à disposition du personnel pour récupérer tous les déchets recyclables, essentiellement papier et emballages recyclables.

Annexe 1 au rapport de gestion

RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Nature des indications	2006	2007	2008	2009	2010
<u>Capital en fin d'exercice</u>					
Capital social	2 169 086	3 115 473	3 224 208	3 224 583	3 384 018
Nombre des actions ordinaires existantes	8 676 343	12 461 894	12 896 832	12 898 334	13 536 072
Nombre des actions à dividende prioritaire existantes					
<u>Nombre maxi d'actions futures à créer :</u>					
Par conversion d'obligations					
Par exercice du droit de souscription					
<u>Opérations et résultats de l'exercice</u>					
Chiffres d'affaires hors taxes	826 676	1 153 066	1 084 062	913 000	1 653 357
Résultat avant impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)	(8 847 030)	3 636 579
Impôt sur les bénéfices	359 968	1 085 083	(2 253 575)	(1 829 922)	(1 456 276)
Participation des salariés due au titre de l'exercice					
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)	(22 398 410)	3 831 450
Résultat distribué					
<u>Résultats par action</u>					
Résultat après impôt, participation des salariés, mais avant amortissements et provisions	-1,24	-1,23	-1,01	-0,54	0,38
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-1,27	-1,26	-1,13	-1,74	0,28
Dividende attribué à chaque action					
<u>Personnel</u>					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	47	53	75	65	61
Montant de la masse salariale de l'exercice	2 978 149	3 275 570	4 788 434	4 308 010	4 695 184
Sommes versées au titre des avantages sociaux	1 362 762	1 492 593	2 384 799	2 063 429	2 085 017

Annexe 2 au rapport de gestion**TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE
ACCORDEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE AU CONSEIL D'ADMINISTRATION***Exercice clos le 31 décembre 2010*

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce, nous vous rendons compte dans le cadre du présent document des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires au Conseil d'administration, en matière d'augmentation de capital, et l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

En Euros	Date de l'AGE	Date d'expiration de la délégation	Montant nominal maximum autorisé	Augmentation réalisée les années précédentes	Augmentation(s) réalisée(s) au cours de l'exercice	Montant résiduel au jour de l'établissement du présent tableau
Programme de rachat d'actions Articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce	22/04/2010 Réso. 16	18 mois (10/2011)	10% du capital	N/A	Utilisation uniquement dans le cadre d'un contrat de liquidité	Voir le rapport de gestion
Autorisation d'augmenter le capital toutes valeurs mobilières confondues, avec maintien du DPS Article L. 225-129 à L. 225-129-4, L. 225-134 et L. 228-91 et suivants du Code de commerce	22/04/2010 Réso. 18	26 mois (06/2012)	500.000 € ou 2 millions d'actions soit 15% du capital au 31/12/2009	N/A	Aucune	La totalité de l'autorisation
Autorisation d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, par une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier	22/04/2010 Réso. 19	26 mois (06/2012)	325.000 € ou 1,3 million d'actions soit 10% du capital au 31/12/2009 (s'impute sur le plafond de la 18 ^{ème} résolution)	N/A	Aucune	La totalité de l'autorisation
Autorisation de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions à l'ensemble des salariés Articles L. 225-177 à L.225-184 du Code de commerce	22/04/2010 Réso. 20	38 mois (06/2013)	37.625 € ou 150.500 options soit 1,2% du capital au 31/12/2009	N/A	137.000 options attribuées. Aucun exercice donc aucune augmentation de capital	La totalité de l'autorisation
Autorisation de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions aux dirigeants mandataires sociaux de la Société Articles L. 225-177 à L.225-184 du Code de commerce	22/04/2010 Réso. 21	38 mois (06/2013)	6.250 € ou 25.000 options soit 0,2% du capital au 31/12/2009	N/A	25.000 options attribuées. Aucun exercice donc aucune augmentation de capital	La totalité de l'autorisation

3.2. TRÉSORERIE ET FINANCEMENT

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés au chapitre 4 du présent document de référence et en particulier, avec le tableau des Flux de Trésorerie et le tableau des Capitaux Propres.

3.2.1. Profil financier du Groupe

Le modèle économique choisi par le Groupe BioAlliance Pharma est celui d'un laboratoire pharmaceutique disposant de produits commercialisés sur des marchés où la prescription est initiée par des spécialistes à l'hôpital.

A court et moyen terme, sur ces marchés de niche, le Groupe 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 certaines Nouvelles Entités 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, ainsi que de redevances sur les ventes des médicaments qui auraient obtenu l'AMM. Pour certains produits dans le domaine des cancers rares et sévères et des maladies orphelines, BioAlliance Pharma pourrait également décider une commercialisation en propre en Europe, la rentabilité élevée de tels produits justifiant la constitution d'une force de vente réduite et très focalisée.

Ces différents paramètres permettent au Groupe d'envisager à terme une rentabilité élevée permettant de générer des flux positifs de trésorerie à même de financer les dépenses de développement de nouveaux produits, issus du portefeuille de la société ou acquis auprès de sociétés tierces.

Même si les ventes de Loramyc® en France ont dépassé les 2 millions d'euros pour la deuxième année pleine de commercialisation, l'essentiel des recettes de la Société en 2010, comme lors des années précédentes, a été constitué par les revenus provenant des accords de licence signés pour Loramyc® depuis 2007 (5,1 millions d'euros). Ces recettes ont contribué au financement des dépenses de recherche et développement qui sont le premier poste de dépense du Groupe, condition essentielle pour construire le portefeuille de produit qui pourra générer les revenus futurs.

3.2.1.1. Dépenses de recherche et développement

L'évolution des dépenses de recherche et développement au cours de cinq dernières années, présentée dans le tableau ci-dessous, reflète l'avancée des programmes cliniques (avec notamment plusieurs études de Phase III entre 2007 et 2009) et le développement de nouveaux projets :

Dépenses de R&D	En milliers d'euros
2006	7 012
2007	11 865
2008	13 073
2009	9 007
2010	8 563

Les principaux coûts de recherche et développement sont liés aux essais cliniques ainsi qu'au développement industriel des médicaments.

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 leur 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.

La phase de développement industriel permet de reproduire à grande échelle, en prévision de la commercialisation du produit, les processus de production mis au point au cours des essais précliniques et cliniques. Cette phase n'est en général engagée que quand les produits ont fait la preuve de leur efficacité. La Société s'appuie sur des sous-traitants qualifiés pour effectuer ces changements d'échelle et, en fonction des accords avec ces sous-traitants, elle est susceptible de prendre en charge des investissements spécifiques.

3.2.1.2. Besoin en fonds de roulement (BFR)

Eu égard au démarrage des ventes de Loramyc®/Oravig® au niveau international, le poids des créances clients dans le BFR est encore modeste. Depuis l'exercice 2007, la Société étale la reconnaissance en résultat des paiements reçus à la signature des accords de licence du produit Loramyc®. Le montant non rapporté au résultat au 31 décembre 2010 s'élève à 314 milliers d'euros, contre 1.295 à la clôture précédente. Sous l'effet de ces revenus différés ainsi que des dettes courantes représentatives des dépenses d'exploitation du Groupe, le BFR consolidé est stable et ressort négatif à hauteur de 2.382 milliers d'euros au 31 décembre 2010, contre un montant négatif de 2.422 milliers d'euros au 31 décembre 2009.

Les nouveaux accords de licence que la Société sera amenée à signer sur ses produits au cours des prochaines années influenceront l'évolution du BFR, avec l'étalement des montants reçus à la signature mais également avec la croissance des créances clients en ligne avec le développement des ventes des partenaires.

3.2.1.3. Investissements

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 2010, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 1.632 millier d'euros.

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

3.2.2. Financements

Depuis la création de la Société, la croissance de BioAlliance Pharma a été financée par des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et des personnes physiques. A compter de l'exercice 2006, la Société a bénéficié de l'exercice de bons de souscription d'actions et de bons de souscription de créateur d'entreprise émis précédemment. Etant données l'ampleur et la croissance des dépenses de recherche et développement, le crédit d'impôt-recherche constitue également une source importante de financement. La Société bénéficie en outre de subventions et d'avances publiques.

3.2.2.1. Levées de fonds – Apports en capitaux propres

Le tableau ci-dessous récapitule l'historique des augmentations de capital effectuées par la Société pour un montant total de 107,6 millions d'euros à fin décembre 2010. Trois levées de fonds privées ont eu lieu en 1999, 2000 et 2003-2004, apportant à la Société 27 millions d'euros. La Société s'est introduite en bourse en décembre 2005 sur le compartiment C du marché Euronext Paris, levant à cette occasion 30 millions d'euros. Au mois d'août 2007, au travers d'un placement privé réservé à des investisseurs qualifiés, la Société a reçu un montant complémentaire de 40 millions d'euros. Enfin, le groupe Therabel est entré au capital de BioAlliance Pharma à hauteur de 3 millions d'euros fin avril 2010, dans le cadre du partenariat stratégique mis en place pour la commercialisation des produits Loramyc® et Setofilm® en Europe. A ces opérations s'ajoutent les augmentations de capital dont bénéficie la Société au travers de la conversion de bons émis.

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
31 décembre 2007.....	44,1
31 décembre 2008.....	1,1
31 décembre 2009.....	0,0
31 décembre 2010.....	3,0
Montant cumulé	<u>107,6</u>

Les apports en numéraires des actionnaires existants ou nouveaux ont jusqu'à présent constitué le financement privilégié de la Société, toutefois cette dernière n'exclut pas dans le futur de recourir à d'autres types de financement, notamment des emprunts, en fonction de besoins particuliers et à la condition qu'ils présentent un avantage compétitif et optimisé.

3.2.2.2. Crédit d'impôt-recherche

Eu égard au montant des dépenses de recherche et développement engagées, le crédit d'impôt-recherche (CIR) constitue un dispositif important pour la Société en termes de financement, même si son effet est différé en période déficitaire (le montant non imputé sur l'impôt est remboursé au bout de trois ans).

Entre 1999 et 2010, le montant total déclaré au titre du CIR s'élève à 9 825 milliers d'euros et se décompose comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	Avant 2006	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
CIR déclaré	2 841	337	1 108	2 254	1 829	1 456	9 825

La réforme du CIR introduite dans la Loi de Finances 2008, supprimant la part en accroissement et augmentant la part en volume de 10% à 30% de la base de dépenses éligibles, a permis d'augmenter l'efficacité de ce mécanisme de crédit d'impôt pour la Société.

Par ailleurs, comme en 2009 et en 2010, BioAlliance Pharma va bénéficier des dispositions spécifiques de la Loi de Finance Rectificative pour 2010 permettant aux entreprises de demander le remboursement immédiat de leur créance de CIR. La Société devrait ainsi recevoir un remboursement de 1.456 millier d'euros au cours du premier semestre 2011.

3.2.2.3. Subventions

Afin d'optimiser et de diversifier ses sources de financement, la Société a également recours à des subventions depuis l'année 1999. Il s'agit, soit de subventions définitivement acquises versées par divers organismes français ou européens, soit d'avances remboursables versées majoritairement par Oseo. D'une manière générale, les subventions obtenues par la Société sont versées en fonction de l'avancement des projets de recherche et développement, sur la base des dépenses réellement engagées. A ce titre, la Société soumet régulièrement aux organismes concernés des bilans financiers sur la base desquels les différentes tranches de financement sont versées. Dans le cas des avances remboursables, un échéancier de remboursement est établi en fonction de l'atteinte des jalons définis dans le cadre des programmes de recherche et développement financés. En cas d'échec total ou partiel, les sommes restent généralement acquises à la Société.

Entre 1999 et 2010, le montant des subventions et avances remboursables obtenues par la Société se décomposait comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	Total obtenu	Total versé	Total remboursé
Subventions	2 651	1 357	-
Avances remboursables	6 740	1 479	413

Afin de financer le développement de ses projets les plus risquées (BA015 AMEP™ et BA016 Zyxine), la Société a réuni un consortium regroupant deux autres entreprises innovantes (Oroxcell et Xentech) et des centres académiques d'excellence (l'Ecole Normale Supérieure de Cachan et l'Institut Gustave Roussy de Cancérologie). En mars 2009, ce consortium a obtenu une aide de 9,9 millions d'euros de la part d'OSEO, dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma. Cette aide sera versée sur 5 ans sous forme de subventions et d'avances remboursables. Par ailleurs, un autre consortium mis en place par la Société pour développer des applications biologiques de la technologie Lauriad™ (vaccin muqueux contre la grippe) a obtenu en mars 2011 un financement du Fond Unique Interministériel à hauteur de 2 millions d'euros, dont 0,7 millions d'euros pour BioAlliance Pharma.

CHAPITRE 4. ETATS FINANCIERS

4.1. Comptes consolidés 2010 du groupe BioAlliance Pharma	78
Note 1 : Evénements et transactions significatifs.....	82
Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables	83
Note 3 : Immobilisations incorporelles	90
Note 4: Immobilisations corporelles	90
Note 5 : Autres Actifs	91
Note 6 : Capitaux propres	93
Note 7 : Passifs non courants	96
Note 8 : Passifs courants	98
note 9 : Produits et charges opérationnels	99
Note 10 : Résultat financier.....	100
Note 11 : Impôt différé.....	100
Note 12 : Résultat par action.....	101
Note 13 : Engagements hors bilan.....	101
Note 14 : Bilan des BSA/BCE/SO au 31 Décembre 2010	102
Note 15 : Rémunérations des mandataires sociaux	104
Note 16 : Parties liées.....	104
4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	105
4.3. Comptes annuels 2010 de BioAlliance Pharma SA	107
1. Principes et méthodes comptables.....	111
2. Faits significatifs survenus au cours de l'exercice.....	113
3. Notes sur le bilan.....	114
4. Notes sur le résultat.....	117
5. Engagements hors bilan	118
4.4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels.....	134
4.5. Autres informations financières	135
4.6. Rapport financier annuel	136

CHAPITRE 4. ETATS FINANCIERS

Informations financières historiques

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 71 à 125 du document de référence de l'exercice 2009 déposé auprès de l'AMF le 29 juin 2010 sous le numéro D.10-0572 ;
- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 67 à 121 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2009 sous le numéro D.09-0204.

Informations financières pro forma

Non applicable.

4.1. COMPTES CONSOLIDES 2010 DU GROUPE BIOALLIANCE PHARMA

ETAT FINANCIER CONSOLIDE

ACTIF	31/12/2010	31/12/2009	Note
€			
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles	116 886	129 901	3
Immobilisations corporelles	1 632 131	1 919 070	4
Immobilisations financières	333 953	269 683	
Autres Actifs non courants	0	0	
<i>Total des actifs non courants</i>	2 082 970	2 318 654	
Actifs courants			
Stocks et en cours	37 725	21 152	
Clients et comptes rattachés	242 916	956 748	5
Autres créances	3 023 423	3 328 410	5
Valeurs mobilières de placement	20 170 142	13 898 788	5
Disponibilités	777 193	811 547	
<i>Total des actifs courants</i>	24 251 400	19 016 645	
TOTAL ACTIF	26 334 371	21 335 300	

PASSIF	31/12/2010	31/12/2009	Note
€			
Capitaux propres			
Capital social	3 384 018	3 224 584	6
Moins : actions détenues en propre	(165 209)	(174 023)	6
Primes	100 811 181	97 948 490	
Réserves	(87 986 809)	(72 854 951)	
Intérêts minoritaires	0	0	
Résultat	2 809 301	(15 382 885)	
<i>Total des capitaux propres</i>	18 852 482	12 761 216	
Passifs non courants			
Provisions	614 428	713 669	7
Autres dettes	1 130 507	1 066 789	7
<i>Total des passifs non courants</i>	1 744 935	1 780 458	
Passifs courants			
Emprunts et dettes financières à court terme	57 061	74 520	
Fournisseurs et comptes rattachés	3 241 849	2 920 996	8
Autres passifs	2 438 045	3 798 110	8
<i>Total des passifs courants</i>	5 736 954	6 793 626	
TOTAL PASSIF	26 334 371	21 335 300	

RÉSULTAT GLOBAL CONSOLIDÉ

€	31/12/2010	Exercice clos le 31/12/2009	Note
Chiffre d'affaires	22 531 840	7 536 312	9
Autres produits de l'activité	36 547	198 503	9
Achats consommés	(859 072)	(398 754)	
Charges de personnel	(7 391 637)	(8 891 703)	9
Charges externes	(9 180 774)	(12 703 524)	9
Impôts et taxes	(848 449)	(451 158)	
Dotations nettes aux amortissements	(472 283)	(454 261)	
Dotations nettes aux provisions	184 091	(172 274)	
Autres produits d'exploitation	0	0	
Autres charges d'exploitation	(1 407 752)	(141 386)	9
Résultat opérationnel	2 592 511	(15 478 244)	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	438 819	246 926	10
Autres produits financiers	6 866	15 332	
Charges financières	(228 789)	(166 899)	
Résultat courant avant impôt	2 809 406	(15 382 885)	
Charges d'impôt	(105)	0	11
Résultat net	2 809 301	(15 382 885)	
Capitaux propres	2 809 301	(15 382 885)	
Part des minoritaires			
Résultat par action	0,21	(1,19)	12
Résultat dilué par action	0,20	(1,19)	12

€	31/12/2010	31/12/2009	Note
Résultat de la période	2 809 301	(15 382 885)	
Autre résultat global			
Ecart de change survenant lors de la conversion des activités à l'étranger	0	0	
Pertes et Gains sur décomptabilisation d'actifs disponibles à la vente	0	0	
Couverture de flux de trésorerie	0	0	
Profits résultant de réévaluation d'immobilisations	0	0	
Gains et pertes actuariels sur régimes à prestations définies	0	0	
Quote-part des autres éléments du résultat global dans les entreprises associées	0	0	
Impôt relatif aux éléments du résultat global	0	0	
Autres éléments du résultat global de la période net d'impôts	0	0	
Résultat global total de la période	2 809 301	(15 382 885)	
Résultat global total attribuable aux			
Propriétaires de la société-mère	2 809 301	(15 382 885)	
Intérêts minoritaires	0	0	
	2 809 301	(15 382 885)	

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉ

En €	Capital	Réserves liées au capital	Actions propres	Réserves de conversion	Réserves et résultats consolidés	Total part du groupe	Minoritaires	TOTAL
Capitaux Propres au 31/12/2008	3 224 209	97 944 441	(155 723)	432	(73 793 626)	27 219 733	0	27 219 733
Résultat exercice					(15 382 885)	(15 382 885)		(15 382 885)
Augmentation de capital	375	4 050				4 425		4 425
Réduction de capital						0		0
Paiements fondés sur des actions					842 987	842 987		842 987
Actions propres			(18 300)		95 642	77 342		77 342
Réserves de conversion				1 102	(1 488)	(386)		(386)
Dividendes						0		0
Capitaux Propres au 31/12/2009	3 224 584	97 948 491	(174 023)	1 534	(88 239 370)	12 761 216	0	12 761 216
Résultat exercice					2 809 301	2 809 301		2 809 301
Augmentation de capital	159 434	2 862 690				3 022 124		3 022 124
Réduction de capital						0		0
Paiements fondés sur des actions					202 104	202 104		202 104
Actions propres			8 814		48 771	57 585		57 585
Réserves de conversion				9 833	(9 681)	152		152
Dividendes						0		0
Capitaux Propres au 31/12/2010	3 384 018	100 811 181	(165 209)	11 367	(85 188 875)	18 852 482	0	18 852 482

TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE NETTE CONSOLIDÉ

	31/12/2010	31/12/2009
Résultat net consolidé	2 809 301	(15 382 885)
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	374 666	656 342
-/+ Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	(4 887)	(3 146)
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	202 104	842 987
-/+ Autres produits et charges calculés	24 241	(107 127)
-/+ Plus et moins-values de cession	150 877	6 252
-/+ Profits et pertes de dilution		
+/- Quote-part de résultat liée aux sociétés mises en équivalence		
- Dividendes (titres non consolidés)		
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	3 556 302	(13 987 577)
+ Coût de l'endettement financier net	(64 118)	(103 778)
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	3 492 184	(14 091 355)
- Impôts versé		
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel) (1)	(63 837)	(3 438 107)
FLUX NET DE TRÉSORERIE GÉNÈRE PAR L'ACTIVITÉ	3 428 347	(17 529 462)
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(324 829)	(387 459)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	(1 948)	(2 151)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	150	48 309
+/- Incidence des variations de périmètre		
+ Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)		
+/- Variation des prêts et avances consentis		
+ Subventions d'investissement reçues		
+/- Autres flux liés aux opérations d'investissement		
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT	(326 627)	(341 301)
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital		
. Versées par les actionnaires de la société mère	3 022 124	4 425
. Versées par les minoritaires des sociétés intégrées		
+ Sommes reçues lors de l'exercice des stock-options		
-/+ Rachats et reventes d'actions propres	57 585	77 341
- Dividendes mis en paiement au cours de l'exercice		
. Dividendes versés aux actionnaires de la société mère		
. Dividendes versés aux minoritaires de sociétés intégrées		
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts		74 130
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)	(14 826)	(8 649)
- Intérêts financiers nets versés (y compris contrats de location financement)	64 118	103 778
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	6 133	639 448
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT	3 135 134	890 473
+/- Incidence des variations des cours des devises	152	-386
VARIATION DE LA TRÉSORERIE NETTE	6 237 006	(16 980 675)
Trésorerie initiale	14 710 329	31 691 004
TRÉSORERIE FINALE	20 947 335	14 710 329

(1) dont dotation IDR de 15677 euros

BFR	31/12/2010	31/12/2009	Variation
Stocks	37 725	21 152	16 573
Clients	242 916	956 748	(713 832)
Autres créances	3 023 423	3 328 410	(304 987)
	3 304 064	4 306 310	(1 002 246)
Dettes financières	6 406	9 039	(2 633)
Fournisseurs	3 241 849	2 920 996	320 853
Autres dettes	2 438 045	3 798 110	(1 360 065)
	5 686 300	6 728 145	(1 041 845)
Besoin en fond de roulement	(2 382 236)	(2 421 834)	39 598

ANNEXE AUX COMPTES CONSOLIDÉS CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2010**NOTE 1 : EVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS**

BioAlliance Pharma est une société qui conçoit, développe et commercialise des produits innovants destinés aux traitements et aux soins de support du cancer. Ses approches ciblées contribuent à lutter contre les résistances médicamenteuses et à améliorer la santé et la qualité de vie des patients.

1.1. INFORMATION CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE**• Autorisation de mise sur le marché et lancement d'Oravig® aux Etats-Unis**

Le 16 avril 2010, BioAlliance Pharma a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché d'Oravig® (nom de marque américain de Loramyc®) aux Etats-Unis dans le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. En contrepartie, la Société a reçu de son partenaire Strativa Pharmaceuticals un montant de 20 millions de dollars (14,8 millions d'euros), conformément à l'accord de licence signé en juillet 2007. Ce montant a été comptabilisé en totalité en chiffre d'affaires sur 2010. L'accord prévoit par ailleurs, en plus des redevances sur le chiffre d'affaires, le versement d'autres montants en fonction des ventes d'Oravig®.

Le lancement du produit par les équipes de Strativa Pharmaceuticals a eu lieu à la fin de mois d'août, permettant à BioAlliance Pharma de recevoir des redevances sur les premières ventes.

• Accord de licence majeur et nouvelles autorisations de mise sur le marché en Europe

La Société a annoncé le 6 avril 2010 la signature d'un accord de partenariat exclusif avec le Groupe Therabel pour la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® en Europe, incluant la France, et le transfert de l'activité commerciale française à une nouvelle entité, Therabel Hôpital Pharma.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance Pharma recevra de Therabel un montant total pouvant atteindre 48,5 millions d'euros dont 6,5 millions d'euros de paiements non conditionnels (4,5 millions d'euros versés à la signature et deux paiements successifs de 1 million d'euros chacun fin 2011 et fin 2012). Trois millions d'euros seront liés à l'obtention d'accords de remboursement du Loramyc® dans trois pays européens et 33 millions d'euros supplémentaires seront liés à des étapes de ventes cumulées des 2 produits. L'accord inclut des redevances significatives sur le chiffre d'affaires, en liaison avec l'état d'avancement des produits. Dans la mesure où Loramyc® et Setofilm® sont tous deux enregistrés en Europe, le montant de 4,5 millions d'euros reçus par BioAlliance Pharma à la signature a été comptabilisé immédiatement en chiffre d'affaires sur le premier semestre 2010.

L'accord prévoit également que Therabel, en tant que partenaire stratégique, souscrive au capital de BioAlliance. Une première augmentation de capital d'un montant de 3 millions d'euros a été votée par les actionnaires lors de l'Assemblée générale du 22 avril 2010. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 5,89 euros soit une prime de 15 % sur le cours moyen des 20 derniers jours de cotation précédant la signature de l'accord. Une seconde souscription au capital de 3 millions d'euros, incluant également une prime de 15% sur le cours des actions, interviendra sous réserve de l'accord de l'Assemblée générale de 2011.

Au total, BioAlliance Pharma a reçu un montant de 7,5 millions d'euros sur l'exercice 2010 au titre de l'accord avec Therabel, permettant de renforcer de manière significative la trésorerie de la Société.

Par ailleurs, en conséquence de l'approbation réglementaire de Setofilm®, le Groupe a versé un paiement d'étape contractuel à la société APR, propriétaire des droits du produit, pour un montant de 1,25 millions d'euros. Ce montant a été comptabilisé en charge sur l'exercice.

1.2. EVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2010

Aucun événement postérieur au 31 décembre 2010 pouvant avoir un impact significatif sur les comptes de l'exercice n'est à signaler.

NOTE 2 : PRINCIPES, RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES**2.1. BASE DE PRÉPARATION DES ÉTATS FINANCIERS**

Les états financiers consolidés de BioAlliance Pharma au 31 décembre 2010 ont été établis sous la responsabilité du Directeur général de BioAlliance Pharma et ont été arrêtés par le Conseil d'administration BioAlliance Pharma en date du 3 mars 2011.

Les états financiers ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation.

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2010 ont été établis suivant les normes comptables internationales édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board), en conformité avec les normes internationales telles que publiées par l'IASB au 31 décembre 2010, ainsi qu'avec les normes internationales telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2010.

Le référentiel adopté par la Commission européenne est consultable sur le site internet suivant http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm

Les principes et méthodes comptables appliqués pour les comptes consolidés au 31 décembre 2010 sont identiques à ceux utilisés dans les comptes consolidés au 31 décembre 2009, à l'exception des normes, amendements et interprétations IFRS tels qu'adoptés par l'Union européenne et l'IASB, d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2010 (et qui n'avaient pas été appliqués par anticipation par le Groupe), à savoir :

Normes	Libellé
IAS 27 Amendée	Etats financiers consolidés et individuels
Amendements IAS 39	Eléments éligibles à la couverture
IFRS 1 Révisée	Première adoption des IFRS
Amendements à IFRS 1	Exemptions additionnelles pour les premiers adoptants
Amendements à IFRS 2	Transactions intra-groupe dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en trésorerie
IFRS 3 Révisée	Regroupements d'entreprises
Améliorations annuelles des IFRS (publiées en mai 2008) - amendements IFRS 5 et IFRS 1	
Améliorations annuelles des IFRS (publiées en avril 2009)	
IFRIC 12	Accords de concessions de services
IFRIC 15	Accord pour la construction d'un bien immobilier
IFRIC 16	Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger
IFRIC 17	Distributions en nature aux actionnaires
IFRIC 18	Transferts d'actifs des clients

L'application de ces normes, amendements et interprétations n'a pas d'effets significatifs sur les états financiers consolidés du Groupe.

Par ailleurs, l'impact d'autres normes, amendements ou interprétations publiées respectivement par l'IASB et l'IFRIC (International Financial Reporting Interpretations Committee), et d'application non obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2010 et non appliquées par anticipation par le Groupe, est en cours d'analyse, à savoir :

IAS 24 Révisée	Informations relatives aux parties liées	Adoptée-application à compter du 1er exercice ouvert après le 31 décembre 2010
Amendements à IAS 32	Classement des droits de souscription émis	Adoptés-application à compter du 1er exercice ouvert après le 31 janvier 2010
Amendements à IFRS 1	Exemption limitée de l'obligation de fournir des informations comparatives selon IFRS 7 pour les premiers adoptants	Adoptés-application à compter du 1er exercice ouvert après le 30 juin 2010
Amendements à IFRS 7	Informations sur le transfert d'actifs financiers	Non adoptée par l'UE au 31 décembre 2010
Amendements IFRIC 14	Paiements anticipés des exigences de financement minimal	Adoptée-application à compter du 1er exercice ouvert après le 31 décembre 2010
IFRIC 19	Extinction de passifs financiers au moyen d'instruments de capitaux propres	Adoptés-application à compter du 1er exercice ouvert après le 30 juin 2010
Améliorations annuelles des IFRS (publiées en mai 2010)		Adoptés-application à compter du 1er exercice ouvert après le 30 juin 2011 ou le 31 décembre 2011

L'établissement des comptes consolidés conformément aux normes IFRS conduit la direction du Groupe à réaliser des estimations et émettre des hypothèses, qui peuvent avoir un impact sur les montants comptabilisés des actifs et passifs à la date de préparation des états financiers et avoir une contrepartie dans le compte de résultat. La direction a réalisé ses estimations et émis ses hypothèses sur la base de l'expérience passée et de la prise en compte des différents facteurs considérés comme raisonnables pour l'évaluation des actifs et passifs. L'utilisation d'hypothèses différentes pourrait avoir un impact significatif sur ces évaluations. Les principales estimations faites par la direction lors de l'établissement des états financiers portent notamment sur les hypothèses retenues pour le calcul des dépréciations et pertes de valeur, des engagements de retraite, des impôts différés et des provisions. L'information fournie au titre des actifs et des passifs éventuels existant à la date de l'établissement des états financiers consolidés fait également l'objet d'estimations.

Les comptes consolidés sont établis selon la convention du coût historique, à l'exception de certains actifs et passifs financiers évalués à la juste valeur.

2.2. PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes :

- **Laboratoires BioAlliance Pharma**, société par actions simplifiée, détenue à 100% par la société BioAlliance Pharma, consolidée en intégration globale.
- **SpeBio BV**, société de droit néerlandais établie à Amsterdam, Pays-Bas, détenue à 50%, conjointement avec la société SpePharm BV, consolidée en intégration proportionnelle.
- **BioAlliance Pharma Switzerland**, société de droit helvétique établie à Genève, Suisse, détenue à 100% par la société BioAlliance Pharma, consolidée en intégration globale.

Les transactions intragroupes et les soldes sur les opérations entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles du Groupe.

2.3. INFORMATION SECTORIELLE (IFRS 8)

Le Groupe n'a pas identifié de secteurs d'activités distincts à ce jour.

2.4. METHODE DE CONVERSION (IAS 21)

2.4.1. Etats financiers en devises

Les actifs et passifs dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro et dont aucune n'exerce ses activités dans une économie hyper inflationniste, sont convertis en euros aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année.

Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan au niveau des capitaux propres, pour la part du Groupe au poste « Réserves de conversion » et, pour la part revenant aux tiers au poste « Intérêts minoritaires ». Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion sont comptabilisées au compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

2.4.2. Opérations en devises

Les transactions libellées en monnaies étrangères sont converties en euro en utilisant les taux de change en vigueur aux dates des transactions. A la clôture, les liquidités et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et les gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

2.5. ACTIFS NON COURANTS

2.5.1. Immobilisations incorporelles (IAS 38)

- **LOGICIELS**

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.

Les logiciels sont amortis sur une période de douze mois en mode linéaire, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

- **BREVETS**

Les brevets créés par BioAlliance Pharma sont comptabilisés en charges ou activés conformément au traitement des frais de recherche et développement explicités ci-après :

En application des critères de la norme IAS 38, les brevets acquis à titre onéreux par BioAlliance Pharma sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par BioAlliance Pharma est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

- **FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT**

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Les frais de développement sont immobilisés lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies. La société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

- **ACCORDS DE LICENCE**

Les accords de licence par lesquels le Groupe acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent généralement un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de R&D et à ce titre, elles sont comptabilisées en charge en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé. Les paiements complémentaires ont la nature de redevance rémunérant le droit de commercialisation et à ce titre, ils sont comptabilisés en charge sur l'exercice où ils sont exigibles.

2.5.2. Immobilisations corporelles (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 est déterminé selon le mode linéaire.

Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont 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

2.5.3. Dépréciations d'actifs

Lorsque leur durée d'utilité est définie, les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée d'utilisation attendue par le Groupe. Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, elles ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

2.6. ACTIFS FINANCIERS

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IAS 39 sont classés, selon le cas, en actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat, en prêts et créances, en placements détenus jusqu'à leur échéance ou en actifs financiers disponibles à la vente. Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

Le Groupe détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

Les Actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, à savoir notamment :

- des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement ;
- des dépôts et cautionnements correspondant essentiellement aux loyers ;
- et la partie « en espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres (note 5.1).

Les Actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants et la trésorerie et équivalents de trésorerie :

- les autres actifs courants comprennent les créances correspondant au Crédit d'Impôt recherche (part à moins d'un an) ;
- la trésorerie comprend les liquidités en compte-courants bancaires ;
- les équivalents de trésorerie comprennent des SICAV de trésorerie et fonds communs de placement à faible volatilité et mobilisables à tout moment, ne présentant pas de risque de liquidité.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes :

- *Les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrés au coût amorti.*

Il n'existe pas à ce jour ce type de placement dans le Groupe.

- *Les actifs à la juste valeur par le résultat*

Les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat comprennent les instruments financiers désignés comme étant évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat dès leur comptabilisation initiale, conformément aux conditions d'application de l'option juste valeur qui peut trouver à s'appliquer à des éléments qui sont gérés, et dont la performance est évaluée, sur la base de la juste valeur.

Ce poste comprend les liquidités en comptes courants bancaires et les parts d'OPCVM de trésorerie, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Ces actifs sont classés au bilan sous la rubrique *Trésorerie et équivalents de trésorerie*.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en *Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie*.

- *Les prêts et créances*

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés, à paiements déterminés ou déterminables, qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Après leur comptabilisation initiale, les prêts et créances sont évalués suivant la méthode du coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué le cas échéant d'un montant de dépréciation.

Ce poste comprend les dépôts & cautionnements s'agissant des actifs non courants, et les créances commerciales (créances clients et autres actifs courants) s'agissant des actifs courants.

Les créances clients et comptes rattachés sont enregistrées initialement à leur juste valeur, et ultérieurement évalués au coût amorti. Elles font l'objet d'une actualisation lorsque leur ancienneté est supérieure à 1 an. L'écart entre la juste valeur et le montant comptabilisé au bilan est imputé en compte de résultat.

Ces actifs peuvent faire l'objet d'une dépréciation s'il existe une indication objective de perte de valeur. Le montant de la perte est égal à la différence entre la valeur comptable de l'actif et la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés (hors pertes de crédit futures qui n'ont pas été encourues), actualisée au taux d'intérêt effectif d'origine (c'est-à-dire au taux d'intérêt effectif calculé lors de la comptabilisation initiale).

La valeur comptable de l'actif est réduite via l'utilisation d'un compte de dépréciation. La perte de valeur est comptabilisée en résultat et est réversible si la valeur recouvrable était amenée à évoluer favorablement dans le futur : Si le montant de la dépréciation diminue au cours d'un exercice ultérieur, et si cette diminution peut être objectivement liée à un événement survenu après la comptabilisation de la dépréciation, la perte de valeur précédemment comptabilisée doit être reprise pour autant que la valeur comptable de l'actif ne devienne pas supérieure au coût amorti à la date de reprise de la dépréciation.

S'agissant des créances commerciales, une perte de valeur est constatée, lorsque les flux de règlement attendus estimés à la clôture de l'exercice sont inférieurs à la valeur comptable. L'analyse du risque est effectuée au cas par cas en tenant compte de critères tels que la situation financière du client (probabilité de faillite ou difficultés financières significatives), l'ancienneté de la créance ou l'existence d'un litige.

- *Les actifs financiers disponibles à la vente*

Les actifs financiers disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui sont désignés comme étant disponibles à la vente ou qui ne sont classés dans aucune des trois catégories précédentes. Après comptabilisation initiale, les actifs financiers disponibles à la vente sont évalués à la juste valeur et les gains et pertes y afférents sont comptabilisés directement en capitaux propres. Lorsqu'un actif disponible à la vente est décomptabilisé ou doit faire l'objet d'une dépréciation, le profit ou la perte cumulé(e) précédemment comptabilisé(e) en capitaux propres est enregistré(e) en résultat.

2.7. STOCKS

Les stocks sont évalués au plus bas de leur coût ou de la valeur nette de réalisation.

Le coût est déterminé à l'aide de la méthode du coût moyen pondéré. Le coût des produits finis et des travaux en cours englobe les coûts des matières premières, les coûts directs et les frais généraux de production.

La dépréciation est déterminée en comparant la valeur d'inventaire et le coût d'entrée.

2.8. 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 et qui ne sont acquis qu'au-delà du 1^{er} janvier 2005 font 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. L'évaluation est faite selon la méthode Black & Scholes. Si les instruments sont assortis de conditions de performance, la méthode binomiale est utilisée. La mise en œuvre de ces deux méthodes nécessite notamment de retenir des hypothèses sur le cours de l'action BioAlliance Pharma sous-jacente ainsi que sur sa volatilité.

L'acquisition définitive des BCE, options de souscription d'actions et actions gratuites attribués aux salariés du Groupe est soumise à une condition de présence à la date d'acquisition. En cas de départ d'un salarié avant cette date, la condition n'est plus remplie et le salarié perd le bénéfice de ses droits. Dans cette situation, le Groupe applique la méthode dite de « *forfeiture* » qui consiste à reprendre en résultat l'ensemble des charges antérieurement comptabilisées.

2.9. PASSIFS NON COURANTS

2.9.1. Engagements envers les salariés (IAS 19)

- **ENGAGEMENTS DE RETRAITE**

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provisions. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation prospective (*Projected Unit Credit Method Service Prorate*), qui s'appuie sur des hypothèses financières (taux d'actualisation, taux d'inflation) et démographiques (taux d'augmentation des salaires, taux de rotation du personnel).

Cette méthode, permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

- **AUTRES ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES**

Les autres engagements envers les salariés, notamment ceux relatifs aux médailles du travail, représentent un caractère non significatif.

2.9.2. Provisions litiges

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels le Groupe peut être confronté dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

2.10. PASSIFS FINANCIERS

Les emprunts bancaires et les instruments de dettes sont initialement enregistrés à la juste valeur, diminuée des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Postérieurement à la comptabilisation initiale, ils sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les profits et pertes sont enregistrés en résultat lorsque les dettes sont décomptabilisées, ainsi qu'au travers du mécanisme du coût amorti. La charge d'amortissement telle que déterminée en application de la méthode du taux d'intérêt effectif est comptabilisée en « *Résultat financier, Coût de l'endettement* ».

2.11. PASSIFS COURANTS

Les passifs courants sont évalués à leur juste valeur.

2.12. CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires du Groupe comprend les revenus de ventes de produits pharmaceutiques, les revenus générés par les accords de licence, ainsi que des facturations de prestations de services.

Les ventes de produits sont reconnues en chiffre d'affaires lors du transfert au client des risques et avantages liés à la propriété et sur la base du prix prévu dans le contrat de vente.

Les accords par lesquels le Groupe licencie à un tiers les droits de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Conformément à la norme IAS 18 :

- les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une seule fois, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication du Groupe ou des spécificités du contrat ;
- les paiements ultérieurs liés à la réalisation d'une condition sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où la condition est remplie.

Les redevances perçues sont enregistrées en produits en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et des taux de redevances contractuels.

2.13. SUBVENTIONS

Conformément à la norme IAS 20 « Comptabilité des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique », les subventions dont les montants sont rapportés au rythme des dépenses correspondantes, sont classés en diminution des charges correspondantes.

2.14. IMPÔTS DIFFÉRÉS

Un impôt différé actif est constaté pour le report en avant de pertes fiscales et de crédits d'impôt non utilisés dans le cas où il est probable de disposer de bénéfiques imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés pourront être imputés.

Un impôt différé passif est comptabilisé pour toutes les différences temporelles imposables.

NOTE 3 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

3.1. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Les frais de recherche et de développement engagés sur l'année 2010 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 8.563.160 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 et en conséquence, il n'y a pas eu d'immobilisation de frais de développement sur l'exercice.

3.2. BREVETS

En €	01/01/2010	Augmentation	Diminution	31/12/2010
Valeur brute	243 979		56 801	187 178
Amortissements	(236 119)	(1 612)	(56 801)	(180 930)
Valeur nette des brevets	7 860	(1 612)	-	6 248

3.3. LOGICIELS

En €	01/01/2010	Augmentation	Diminution	31/12/2010
Valeur brute	344 657	217 325	149 857	412 125
Amortissements	(222 616)	(103 407)	(24 537)	(301 486)
Valeur nette des logiciels	122 041	113 918	125 320	110 639

3.4. PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation incorporelle ne présente un indice de perte de valeur et à ce titre, aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 Décembre 2010.

NOTE 4: IMMOBILISATIONS CORPORELLES

4.1. VARIATION DU POSTE

En €	01/01/2010	Augmentation	Diminution	31/12/2010
Valeur brute	3 413 257	107 504	94 184	3 426 577
Amortissements	(1 259 952)	(390 760)	(68 628)	(1 582 084)
Subvention d'investissement	(299 717)		(36 699)	(263 018)
Crédit bail valeur origine	74 130			74 130
Crédit bail amortissement	(8 649)	(14 826)		(23 475)
Valeurs nettes des immobilisations corporelles	1 919 070	(298 082)	(11 143)	1 632 131

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, et de matériel informatique.

4.2. PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation corporelle ne présente un indice de perte de valeur et à ce titre, aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 Décembre 2009.

NOTE 5 : AUTRES ACTIFS

5.1. IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

En €	01/01/2010	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	Actualisation	31/12/2010
Créance rattachées à des participations	2 001					2 001
Dépôts et cautionnements	122 385	1 948	(150)		4 887	129 070
<i>Contrat de liquidité</i>	0					0
- Actions propres	0					0
- Espèces	145 297	289 397	(231 812)			202 882
Valeur nette des Immobilisations financières	269 683	291 345	(231 962)	0	4 887	333 953

5.2. STOCKS ET EN-COURS

La valeur totale des stocks est 37.725 euros et correspond essentiellement à des stocks de marchandises (produit fini Loramyc®) comme au 31 décembre 2009.

5.3. CRÉANCES CLIENTS

En €	31/12/2010	< 1 an	> 1 an	31/12/2009
Clients et comptes rattachés nets	242 916	134 928	107 988	956 748

Les créances clients correspondent pour l'essentiel aux redevances sur les ventes de Loramyc®/Oravig® faites par les partenaires internationaux Therabel et Par/Strativa ainsi qu'à des prestations de service facturées à la société Eurofins-VirAlliance Inc.

5.4. AUTRES CRÉANCES

En €	31/12/2010	< 1 an	> 1 an	31/12/2009
Personnel et comptes rattachés	500	500		(22)
Crédit impôt recherche	1 456 276	1 456 276		1 829 394
Autres créances fiscales	529 007	529 007		792 318
Autres créances	461 606	461 606		379 893
Charges constatées d'avance	576 034	576 034		326 826
Valeur nette des Autres créances	3 023 423	3 023 423	0	3 328 410

Le crédit d'impôt recherche (CIR) relatif à l'exercice 2010, à hauteur de 1.456.276 euros, est remboursable de façon anticipée conformément aux dispositions de la Loi de Finances Rectificative pour 2010 et il a donc été classé en totalité à moins d'un an.

Le crédit d'impôt recherche 2009, à hauteur de 1.829.394 euros, a été remboursé en totalité sur le premier semestre de façon anticipée conformément aux dispositions de la Loi de Finances Rectificative pour 2009.

Les autres créances fiscales sont relatives à de la TVA déductible ainsi qu'à un remboursement de TVA demandé pour un montant de 253.164 euros. Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance scientifique, ainsi qu'à des dépenses de loyers.

Conformément à la norme IAS 1, le CIR au titre de l'année 2010 d'un montant de 1.456.276 euros a été présenté en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

En €	31/12/2010
Diminution du poste personnel	426 909
Diminution des charges externes	965 819
Diminution des amortissements	63 548
Total Crédit Impôt Recherche	1 456 276

5.5. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

En €	Valeurs nettes au 31/12/2010	Valeurs nettes au 31/12/2009	Variation de trésorerie
Comptes bancaires courants	777 193	811 547	(34 354)
Titres de placement disponibles à la vente	20 170 142	13 898 782	6 271 360
Total Trésorerie Nette	20 947 335	14 710 329	6 237 006

Les comptes bancaires courants concernent des comptes en euros et dollars US ouverts auprès de Neuflyze-OBC et du Crédit du Nord.

Les titres de placement disponibles à la vente sont essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès des banques Neuflyze-OBC et Crédit du Nord, disponibles à tout moment et présentant une faible volatilité et un risque très faible de changement de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. L'impact de la variation de la juste valeur des titres de placement de BioAlliance Pharma est une augmentation du résultat à hauteur de 40.826 euros

La variation de trésorerie s'explique essentiellement par les paiements exceptionnels reçus des partenaires commerciaux : Strativa Pharmaceuticals pour un montant de 20 millions de dollars (15 millions d'euros) et Therabel pour un montant de 7,5 millions d'euros.

NOTE 6 : CAPITAUX PROPRES

6.1. CAPITAL SOCIAL

6.1.1. Composition du capital social

Valeur nominale des actions	0,25 euros
Droits et privilèges attachés aux actions	Néant
Actions propres	30.038
Actions réservées pour une émission dans le cadre d'options	Néant

6.1.2. Politique de gestion du capital

Depuis son démarrage en 1997, le Groupe a financé sa croissance essentiellement au moyen de levées de fonds privées et publiques. Le Groupe a notamment levé 30 millions d'euros lors de son introduction sur le marché Euronext Paris en décembre 2005 puis 40 millions d'euros à l'occasion d'un placement privé finalisé en août 2007. Même si BioAlliance Pharma poursuit une politique active d'accord et licences permettant des entrées de trésorerie précoces et significatives (47,7 millions d'euros reçu des partenaires depuis 2007), les apports en fonds propres représentent une source importante de financement du Groupe et ce levier doit lui permettre de disposer d'un niveau de trésorerie suffisant pour financer sa croissance, notamment à court terme pendant les années où le Groupe ne générera pas encore de revenus permettant de couvrir ses dépenses de développement.

Le Groupe souhaite également fidéliser des actionnaires et/ou des partenaires à long terme qui accompagneront le Groupe dans son développement international, en proposant un modèle économique attractif. Sur ce modèle, le groupe Therabel est entré au capital de BioAlliance Pharma au cours du deuxième trimestre 2010 à hauteur de 3,8%. Afin de réduire la volatilité du titre, le Groupe a aussi mis en place un contrat de liquidité avec un partenaire de premier plan.

Enfin, le Groupe entend fidéliser son personnel par des attributions régulières d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

6.1.3. Evolution de la composition du capital social

	Nominal	Nb Actions	€
Actions entièrement libérées au 31/12/2009	0,25	12 898 334	3 224 584
Assemblée générale mixte du 22/04/2010 (1)	0,25	509 338	127 335
Conseil Administration du 25/08/2010 (2)	0,25	120 900	30 225
Conseil Administration du 10/02/2011 (3)	0,25	7 500	1 875
Actions entièrement libérées au 31/12/2010	0,25	13 536 072	3 384 018

- (1) l'assemblée générale du 22 avril 2010 a constaté une augmentation de capital d'un montant nominal de 127.334,50 euros par l'émission au pair de 509.338 actions nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, intégralement libérées en numéraire par versements en espèces. Cette augmentation de capital a été réservée au groupe Therabel qui est ainsi devenu actionnaire à hauteur de 3,8%. Le capital social a été porté de 3.224.583,50 euros à 3.351.918 euros.
- (2) le Conseil d'administration du 25 août 2010 a constaté une augmentation de capital d'un montant nominal de 30.225 euros par l'émission de 120.900 actions nouvelles de la Société, d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, intégralement libérées en numéraire par incorporation de primes d'émission pour un montant total de 30.225 euros. Cette augmentation de capital est la conséquence de l'acquisition d'actions gratuites attribuées aux salariés en août 2008. Le capital social a été porté de 3.351.918 euros à 3.382.143 euros.
- (3) le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté une augmentation de capital d'un montant nominal de 1.875 euros au 31 décembre 2010, correspondant à l'émission de 7.500 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 7.500 BSA au cours du second semestre 2010. Le capital social a été porté de 3.382.143 euros à 3.384.018 euros au 31 décembre 2010.

6.1.4. Actions propres

Conformément à la norme IAS 32 §33, les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité signé avec CM-CIC Securities ont été portées en déduction des capitaux propres, pour un montant de 165.209 euros. Le boni sur rachat d'actions, d'un montant de 48.771 euros au 31 décembre 2010, a également été comptabilisé en capitaux propres en application de la norme.

6.1.5. Réserves

Les réserves, d'un montant de 87.987 milliers euros sont essentiellement constituées du report à nouveau à hauteur de 88.757 milliers d'euros.

6.2. PAIEMENTS EN ACTIONS

L'intégralité des informations concernant les plans de BCE, BSA et options de souscription d'actions attribués par le Groupe est jointe en Note 14 de cette annexe.

6.2.1. Bons de souscriptions

Le Conseil d'administration du 22 juillet 2010 a constaté l'annulation de plein droit en avril 2010 de 10.500 BSA-K2 non exercés à leur date de caducité, de 1.500 BSA-L1 non exercés à leur date de caducité, de 22.500 BSA-L1 non exerçables, du fait de l'expiration de mandats du Conseil de Surveillance (assemblée générale du 22 avril 2010).

Le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté l'annulation de plein droit au 31 décembre 2010 de 26.000 BSA-K1 non exercés au 22 octobre 2010 (six mois post assemblée générale du 22 avril 2010).

Le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté l'annulation au 31 décembre 2010 de 15.000 BCE-J3, 900 BCE-J4 et 5.000 BSA-J5, du fait du départ de salariés et membres, puis l'annulation de l'ensemble des BCE et BSA-J encore en circulation (45.900), devenus caducs le 7 novembre 2010 du fait de l'arrivée à expiration de leur durée de validité de 5 ans.

L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 31.875 euros.

6.2.2. Options de souscription d'actions

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 22 avril 2010 a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir des options donnant droit chacune à une action en deux plans distincts : un nombre maximum de 150.500 options aux salariés de BioAlliance Pharma et un nombre maximum de 25.000 options aux dirigeants de BioAlliance Pharma.

Le Conseil d'administration du 25 août 2010 a attribué 120.800 options SO Salariés 2010(1) et 25.000 options SO Dirigeants 2010. Le Conseil d'administration du 16 décembre 2010 a attribué 16.200 SO Salariés 2010(2). Aucune levée ni annulation n'ont eu lieu sur l'exercice.

La valorisation des options attribuées en 2010 est résumée ci-après :

Options de souscription d'actions	Valorisation selon la méthode Black & Scholes	
	SO SALARIES 2010-1	SO SALARIES 2010-2
Date d'attribution	25/08/2010	16/12/2010
Nombre d'options	120 800	16 200
Date d'exercice estimée	25/08/2020	16/12/2020
Prix d'exercice (€)	5,7	5,64
Volatilité	59,38%	42%
Taux de dividende	0%	0%
Taux sans risque	2,54%	3,40%
Charge totale (€)	506 711	53 920
Prix unitaire (€)	4,19	3,33
Charge sur l'exercice (€)	91 636	1 092

Le plan SO dirigeants 2010 étant assorti de conditions de performances qualitatives (avancée des projets de la société) et quantitatives (progression du cours de l'action), il a été valorisé selon la méthode binomiale, avec les paramètres suivants :

Date d'attribution : 25/08/2010

Date d'exercice possible : entre le 25/08/2014 et le 25/08/2020

Prix d'exercice : 5,7 euros

Volatilité : 36,4%

Taux sans risque : 2,87%

Dilution prise en compte liée à la création d'actions nouvelles par l'exercice des options et autres instruments dilutifs antérieurement attribués.

Décote liée aux conditions de performance qualitatives : 25%

La valorisation du plan SO dirigeants 2010 est de 13.500 euros, intégralement comptabilisés en charge sur l'exercice 2010.

Le Directoire du 2 avril 2010 a constaté, à la suite du transfert au sein du groupe Therabel Pharma des anciens salariés de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, l'annulation de plein droit de 2.500 options SO 2006(3) et de 15.000 options SO 2006(4).

Le Conseil d'administration du 22 juillet 2010 a constaté l'annulation de plein droit en janvier 2010 de 2.000 options SO 2006(1), de 5.000 options SO 2006(2) et de 10.000 options SO 2006(4) du fait du départ de salariés de la Société.

Le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté l'annulation de plein droit au 31 décembre 2010 de 62.000 options SO 2006(1), de 7.000 options SO 2006(2), de 20.500 options SO 2006(3), de 15.000 options SO 2006(4) et de options 4.400 SO Salariés 2010(1) du fait du départ de salariés de la Société..

L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 283.168 euros

6.2.3. Actions gratuites

Le directoire du 2 avril 2010 a constaté, à la suite du transfert au sein du groupe Therabel Pharma des anciens salariés de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, l'annulation de plein droit de 4.800 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(1) et de 16.800 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(2)

Le Conseil d'administration du 22 juillet 2010 a constaté l'annulation de plein droit en janvier 2010 de 2.400 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(1) et de 3.500 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(2) du fait du départ de la Société de leurs bénéficiaires.

Le Conseil d'administration du 10 février 2011 a constaté l'annulation de plein droit au 31 décembre 2010 de 3.600 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(2) du fait de leur départ de la Société de leurs bénéficiaires.

L'impact correspondant à ces annulations est la diminution de la charge de 77.195 euros.

6.2.4. Récapitulatif général des bons et options attribués

Le tableau ci-après récapitule la charge totale ainsi que la charge 2010 relative aux BCE, BSA, stock-options et actions gratuites attribuées par le Groupe :

	Charge totale	Charge 2010
Attribution de BSA et BCE du 30/01/2006	715 960	0
Attribution de BCE du 24/03/2006	281 522	0
Attribution de BSA du 09/06/2006	274 761	0
Attribution de BSA du 13/12/2006	66 991	-14 878
Attribution de SO du 30/10/2006	1 954 651	-38 243
Attribution de SO du 5/04/2007	579 071	19 081
Attribution de SO du 10/10/2007	206 031	-35 904
Attribution de BSA du 10/10/2007	191 657	18 960
Attribution de SO du 25/04/2008	210 019	-21 822
Attribution d'AGA du 01/08/2008	544 050	133 314
Attribution de BSA du 17/12/2008	31 926	-3 826
Attribution d'AGA du 01/04/2009	102 173	31 889
Attribution de BSA du 06/04/2009	10 200	3 052
Attribution de BSA du 22/10/09	15 377	7 591
Attribution de SO du 25/08/2010	488 254	88 298
Attribution de SO du 25/08/2010	13 500	13 500
Attribution de SO du 16/12/2010	53 920	1 092
TOTAL	5 740 063	202 104

NOTE 7 : PASSIFS NON COURANTS

7.1. PROVISIONS

En €	01/01/2010	Dotations	Reprises		31/12/2010
			utilisées	non utilisées	
Engagements retraite	400 669			24 241	376 428
Provision litige	313 000			75 000	238 000
Total provision pour risques et charges non courantes	713 669	-	-	99 241	614 428

7.1.1. Engagements de retraite (IAS 19)

La provision pour engagements de retraite s'élève à 376.428 euros contre 400.669 euros en 2009, soit une amélioration du résultat de 24.241 euros. La prise en compte de l'augmentation progressive de l'âge de départ à la retraite, en application des dispositions de la Loi du 10 novembre 2010 portant réforme des retraites a eu pour conséquence une diminution de l'engagement total d'un montant de 28.489 euros.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention Collective	CNN des Entreprises du Médicament
Age de départ en retraite	Entre 65 et 67 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites
Date de calcul	31/12/2010
Table de mortalité	INSEE 2009
Taux d'actualisation	4,68%
Taux de revalorisation des salaires	4%
Taux de turn over	Par structure d'âge : - 0,47% de 16 à 24 ans - 3,77% de 25 à 34 ans - 1,42% de 35 à 44 ans - 0,47% de 45 à 54 ans - 0,94% au-dessus de 55 ans
Taux de charges sociales	46% pour BioAlliance Pharma

7.1.2. Provisions pour litiges

Les provisions pour litige concernent d'anciens salariés et des fournisseurs.

Comme au 31 décembre 2009, les risques dans le cadre des litiges en cours avec les sociétés Eurofins et SpePharm ne peuvent pas être évalués de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2010.

- **Litige avec Eurofins à propos d'une technologie de mesure de la résistance du VIH**

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par des sociétés du groupe Eurofins contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants, dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés, et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts. La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations ainsi que la compétence du tribunal et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. En septembre 2009, le juge fédéral a accueilli favorablement la demande de dessaisissement présentée par la société BioAlliance Pharma. Eurofins a interjeté appel de cette décision. En octobre 2010, une Cour d'appel fédérale a confirmé le rejet, sans examen au fond par le juge fédéral.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma l'a assignée devant le Tribunal de Commerce de Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts. La procédure est en cours.

• Litige avec SpeBio/SpePharm

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009, en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

La procédure s'est poursuivie sur des questions de forme et de compétence au cours de l'exercice 2010.

7.2. AUTRES DETTES NON COURANTES

Ce poste correspond exclusivement à des avances OSEO pour certains produits développés par le Groupe, remboursables sous certaines conditions.

NOTE 8 : PASSIFS COURANTS

8.1. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

En €	31/12/2010	31/12/2009
Fournisseurs et comptes rattachés	3 241 311	2 920 996

8.2. AUTRES PASSIFS

En €	31/12/2010	31/12/2009
Dettes sociales	1 634 116	2 130 302
Dettes fiscales	345 151	225 002
Autres dettes	458 779	1 442 806
Autres dettes	2 438 045	3 798 110

Les autres dettes au 31 décembre 2010 comprennent essentiellement des revenus de licence différés à hauteur de 314 milliers d'euros. Ces revenus de licence sont étalés selon les modalités suivantes :

- sur une période fixée à 51 mois, à compter du 1^{er} avril 2008 pour l'accord Handok. Cette période préalablement fixée à 30 mois a été étendue à compter du 1^{er} janvier 2010 pour tenir compte des délais réglementaires ;
- sur une période fixée à 63 mois, à compter du 1^{er} juillet 2008 pour l'accord NovaMed. Cette période préalablement fixée à 45 mois a été étendue à compter du 1^{er} janvier 2010 pour tenir compte des délais réglementaires.

Le montant des revenus de licence différés repris en résultat 2010 et comptabilisés en chiffre d'affaires est détaillé ci-dessous :

En €	Solde au 31/12/2009	Augmentation	Reprise au résultat	Solde au 31/12/2010	< à 1an	de 1 à 5 ans	> à 5 ans
Par Pharmaceutical	827 936		827 936	-	-	-	-
Spebio	-		-	-			
Handok	210 810		84 324	126 486	84 324	42 162	-
NovaMed	256 156		68 242	187 914	68 332	119 582	-
Total	1 294 902	-	980 502	314 400	152 656	161 744	-

NOTE 9 : PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS

9.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

En €	31/12/2010	31/12/2009
Chiffre d'affaires	22 531 840	7 536 312

Le chiffre d'affaires comprend pour l'essentiel :

- un montant de 14,8 millions d'euros (20 millions de dollars) reçu du partenaire commercial américain Strativa Pharmaceuticals, en contrepartie de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'Oravig® aux Etats-Unis ;
- un montant de 4,5 millions d'euros correspondant au paiement à la signature de l'accord de licence avec le groupe Therabel pour la commercialisation de Loramyc® et Setofilm® en Europe ;
- d'autres revenus liés aux accords de licence signés par la Société à hauteur de 2,5 million d'euros comportant des ventes de produits et royalties sur ventes, ainsi qu'une quote-part de montants reçus à la signature étalés dans le temps conformément à la norme IAS 18 (voir ci-dessus § 8.2) ;
- le chiffre d'affaires facturé en direct par BioAlliance Pharma en France et dans certains pays d'Europe, avant transmission des opérations à Therabel, pour un montant de 0,7 million d'euros.

9.2. CHARGES DE PERSONNEL

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

En €	31/12/2010	31/12/2009
Salaires	5 337 117	5 885 102
Charges	2 348 445	2 714 438
Avantages au personnel (IFRS 2)	202 104	842 987
Crédit Impôt Recherche Imputé	(426 909)	(508 840)
Subventions d'exploitation Imputées	(69 119)	(41 984)
Total charges de personnel	7 391 637	8 891 703
Effectif	58	67

9.3. CHARGES EXTERNES

Les charges externes sont composées des postes suivants :

En €	31/12/2010	31/12/2009
Frais commerciaux et administratifs	6 181 323	9 164 381
Sous-traitance scientifique	3 965 270	5 054 292
Crédit Impôt Recherche Imputé	(965 819)	(1 515 149)
Total	9 180 774	12 703 524

La diminution de 28% des charges externes est liée pour l'essentiel à la diminution de la sous-traitance scientifique avec la fin des études cliniques en cours en 2009, à la diminution des frais de promotion liée au transfert du réseau de la force de vente à Therabel fin mars 2010.

Le montant des loyers 2010 résultant du bail de la location du siège social situé 49 boulevard du Général Martial Valin, Paris 15° est de 632.519 euros.

9.4. IMPÔTS ET TAXES

L'augmentation de 88% des impôts et taxes, qui totalisent 848.449 euros au 31 décembre 2010, est liée à l'exigibilité de taxes réglementaires annuelles américaines, imposées par la FDA en raison de l'obtention de l'AMM d'Oravig® et de sa commercialisation aux Etats-Unis. Ces taxes totalisent 295.926 euros sur l'exercice 2010.

9.5. AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION

Les autres charges d'exploitation se décomposent comme suit :

En €	31/12/2010	31/12/2009
Accord APR - Paiement d'étape contractuel	1 250 000	0
Autres	157 752	141 386
Total	1 407 752	141 386

NOTE 10 : RÉSULTAT FINANCIER

Les produits de trésorerie correspondent essentiellement aux gains de change réalisés et aux plus-values de cession des valeurs mobilières de placement réalisées par la société et tiennent compte de l'impact de la variation de la juste valeur des liquidités et immobilisations financières de BioAlliance Pharma à hauteur de 45.713 euros. Les charges financières sont essentiellement liées à des différences négatives de change à hauteur de 218.503 euros.

NOTE 11 : IMPÔT DIFFÉRÉ

Le groupe BioAlliance dispose de déficits reportables à hauteur de 106 millions d'euros au 31 décembre 2010. Bien que le Groupe ait dégagé un bénéfice de 2.809.406 euros au 31 décembre 2010, il ne prévoit pas de profit à court terme, en conséquence, aucun impôt différé actif n'a été constaté.

NOTE 12 : RÉSULTAT PAR ACTION**12.1. RÉSULTAT NET PAR ACTION**

En €	31/12/2010	31/12/2009
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	2 809 406	(15 382 885)
Nombre d'actions ordinaires	13 536 072	12 898 334
Nombre d'actions propres	30 038	35 881
Résultat net par action	0,21	(1,19)

12.2. RÉSULTAT DILUE PAR ACTION

En €	31/12/2010	31/12/2009
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	2 809 406	- 15 382 885
Nombre d'actions ordinaires	13 536 072	12 898 334
Effet de la dilution (1)	565 300	N/A
Nombre d'actions ajusté pour le résultat net dilué	14 101 372	
Résultat net dilué	0,20	N/A

NOTE 13 : ENGAGEMENTS HORS BILAN**13.1. CONTRATS DE LOCATION SIMPLE (IAS 17)**

La société a conclu un contrat de location immobilière correspondant à son siège social situé 49 boulevard du Général Martial Valin, Paris 15° et un contrat concernant la location de véhicules de sociétés. La charge future minimum est la suivante :

< 1 an	entre 1 et 5 ans	> 5 ans
787 766	3 059 434	667 955

13.2. DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

La loi du 4 mai 2004, ouvre pour les salariés des entreprises françaises un droit à formation d'une durée de 20 heures minimum par an cumulable sur une période de 6 ans. Les droits exercés pendant la période de préavis des salariés licenciés et les droits exercés par les salariés qui sont considérés comme non adapté aux besoins de leur employeur ou non professionnel par leur nature, sont assimilés à des avantages à court terme tels que définis par la norme IAS 19 et sont comptabilisés en conséquence. Tous les autres droits sont comptabilisés lorsqu'ils sont encourus puisque BioAlliance Pharma s'attend à recevoir un montant d'avantages économiques au titre de la formation qui excède les coûts à encourir à ce titre.

Le DIF représentait 3.930 heures pour une valorisation de 81.618 euros au 31 Décembre 2010.

13.3. ENGAGEMENT DANS LE CADRE D'UN CONTRAT AVEC UN TIERS

Dans le cadre d'un contrat conclu avec un consultant impliqué dans la négociation des accords de partenariat conclus avec la société, il a été prévu le versement d'honoraires spécifiques. Ces honoraires sont calculés sur la base du montant total des accords signés et ils sont payés au consultant au moment où BioAlliance reçoit ou verse les paiements d'étape prévus aux contrats. Etant donné que ces paiements sont soumis à la réalisation de conditions suspensives, le montant des honoraires postérieurs au 31 Décembre 2010 ne peut pas être évalué de manière fiable.

NOTE 14 : BILAN DES BSA/BCE/SO AU 31 DÉCEMBRE 2010**• Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2010**

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE Autorisés	BSA ou BSCPE Attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/09	BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/10 et le 31/12/10	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/10	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
BCE & BSA - J	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 (1)	Dirigeants Salariés Membres du CS	66 800 (2) tous vestés	0	0 caducité	0	10,64 €	07/11/2010
BSA - K	16 mai 2006 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du CS et du Conseil scientifique	66 500 (3) dont 51 500 vestés	0	30 000 (4) dont 22 500 vestés	0 0 22 500	12,51 € 11,80 € 11,18 €	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
BSA-L	29 avril 2008 Résolution #21	150 000	68 000 (5)	Membres du CS et du Conseil scientifique	57 500 dont 14 000 vestés	7 500	26 000 (6) dont 11 500 vestés	6 000 4 000 1 500	2,95 € 2,41 € 5,34 €	17/12/2013 05/04/2014 21/10/2014
TOTAL BONS					190 800 dont 66 800 + 65 500 vestés (7)	7 500	56 000 dont 34 000 vestés			
TOTAL ACTIONS						7 500 actions créées		34 000		

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

(2) Après déduction des annulations (23 606 + 31 350 post attribution du fait de départs de salariés)

(3) Après déduction de 20 000 BSA-K1 (Directoire du 31 décembre 2008) et de de 3 500 BSA-K2 (Directoire du 31 décembre 2009)

(4) Après déduction des annulations constatées pour l'exercice 2010 : 36 500 BSA-K1 et K2 (Conseil d'administration du 10 février 2011)

(5) Après déduction de 82 000 bons non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009.

(6) Après déduction des annulations constatées pour l'exercice 2010 : 24 000 BSA-L1 (Conseil d'administration du 22 juillet 2010)

(7) 66 800 bons donnant chacun droit à 4 actions et 65 500 bons donnant chacun droit à 1 action

• **Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2010**

Désignation du Plan	Nombre d'options Autorisées	Date d'attribution (Directoire ou Conseil d'administration)	Nombre d'options Attribuées	Bénéficiaires	Acquisition ou exercabilité par tranche de 25% à compter du ...	Nombre d'options annulées (1)	Options en circulation au 31/12/10	Options exerçables au 31/12/10	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
SO 2006 (1)		30/10/2006	352 000	dirigeants et salariés	30/10/2007	161 000	191 000	191 000	12,74	30/10/2011
SO 2006 (2)		05/04/2007	114 000	salariés	05/04/2008	47 000	67 000	50 250	12,55	05/04/2012
SO 2006 (3)		10/10/2007	55 000	salariés	10/10/2008	38 000	17 000	12 750	11,18	10/10/2012
SO 2006 (4)		25/04/2008	74 000	salariés	25/04/2009	45 000	29 000	14 500	7,06	25/04/2013
TOTAL SO 2006	630 000	(2)	595 000			291 000	304 000	268 500		
SO Salariés 2010 (1)	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	25/08/2011	4 400	116 400	0	5,70	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)		16/12/2010	16 200	salariés	16/12/2011	0	16 200	0	5,64	16/12/2020
SO Dirigeants 2010	25 000	25/08/2010	25 000	dirigeants	25/08/2014	0	25 000	0	5,70	25/08/2020
TOTAL SO 2010	175 500		162 000			4 400	157 600	0		
TOTAL SO	805 500		757 000			295 400	461 600	268 500		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Conseil d'administration du 10 février 2011 (2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées

• **Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2010**

Désignation du Plan	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive (conditions présence + performance)	Nombre de droits à actions gratuites annulés (1)	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/10	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises
AGA (2008) 1		01/08/2008	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/2010	27 600	0	120 900
AGA (2008) 2		01/04/2009	94 000	Dirigeants et salariés	01/04/2011	46 300	47 700	0
TOTAL	260 000 (2)		242 500			73 900	47 700	120 900

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Conseil d'administration du 10 février 2011

(2) Le Directoire du 6 avril 2009 a annulé 17 500 Droits à actions gratuites non attribués

NOTE 15 : RÉMUNÉRATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

Le tableau ci-dessous récapitule les rémunérations comptabilisées au 31 décembre 2010 pour les mandataires sociaux comprenant les deux membres du Directoire ainsi que les membres du Conseil de Surveillance jusqu'au changement de mode d'administration de la Société voté par l'assemblée générale mixte du 22 avril 2010, puis celles des membres du Conseil d'administration.

REMUNERATION MANDATAIRES SOCIAUX 2010

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations et avantages de toute nature					
	Rémunérations brutes en euros			BSA- BCE SO Actions Gratuites Attributions	Autres / Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
TOTAL	579 158	125 449	0		514 444	1 219 051

Les rémunérations des dirigeants prennent en compte la rémunération de Dominique Costantini (Directeur général), la rémunération de Gilles Avenard (Directeur général délégué) jusqu'au 4 août 2010, date de son départ de la Société, et la rémunération de P. Attali (Directeur général délégué) à compter de sa nomination le 22 juillet 2010. Gilles Avenard a perçu des indemnités d'un montant de 500 000 euros dans le cadre de son départ, incluses dans la colonne « autres » ci-dessus.

BioAlliance Pharma a mis en place un mode de rémunération de ses administrateurs au moyen de jetons de présence. L'assemblée générale du 22 avril 2010 a fixé le montant des jetons de présence à répartir entre les membres indépendants du Conseil de Surveillance puis du Conseil d'administration pour l'exercice en cours à 132.000 euros.

Le montant des indemnités retraites des mandataires sociaux s'élève à 114.476 euros.

NOTE 16 : PARTIES LIÉES

Les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe au sens du paragraphe 9 de la norme IAS 24 concernent exclusivement les sociétés incluses dans le périmètre de consolidation. Il s'agit pour l'essentiel de ventes de produits finis et de services, de facturations de redevances de licence de commercialisation ainsi que de prêts et emprunts intra-groupe dans le cadre de conventions de trésorerie.

en €	31/12/2010	31/12/2009
Actif	2 391 213	1 668 198
Passif	39 418	652 484
Produits	711 520	1 469 107
Charges	314 841	1 190

4.2. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES

Exercice clos le 31 décembre 2010

Aux 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 2010, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société BioAlliance Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. 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 d'exercice professionnel 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 vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point exposé dans la note 7.1.2 « Provisions pour litiges » de l'annexe aux états financiers concernant les litiges en cours avec les sociétés Spepharm et SpeBio, et avec la société Eurofins.

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 souscription d'actions et d'actions gratuites attribuées au personnel afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat, tel que cela est décrit dans la note 6.2 « Paiements en actions » de l'annexe aux états financiers. Nous avons apprécié les hypothèses retenues et le caractère raisonnable 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 d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi 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 5 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG Audit

OLIVIER BOCHET

FRANCK SEBAG

4.3. COMPTES ANNUELS 2010 DE BIOALLIANCE PHARMA SA

BILAN ACTIF	2010			2009
	Brut	Amort	Net	Net
Capital souscrit non appelé				
<u>immobilisations incorporelles</u>				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions, brevets et droits similaires	187 178	180 930	6 248	7 861
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles	412 124	301 486	110 638	122 040
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
<u>immobilisations corporelles</u>				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	733 736	475 981	257 755	268 034
Autres immobilisations corporelles	2 686 109	1 101 648	1 584 460	1 852 662
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
<u>immobilisations financières</u>				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	14 651 918	14 651 918		31 918
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés	165 209		165 209	174 023
Prêts				
Autres immobilisations financières	359 925		359 925	300 542
ACTIF IMMOBILISE	19 196 199	16 711 964	2 484 235	2 757 080
<u>Stocks</u>				
Matières premières, approvisionnements	824		824	824
En cours de production de biens				
En cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises	34 450	330	34 120	
Avances et acomptes versés sur commandes				
<u>Créances</u>				
Clients et comptes rattachés	269 850	25 368	244 482	263 009
Autres créances	5 017 413	2 310 652	2 706 761	3 075 111
Capital souscrit et appelé, non versé				
<u>Divers</u>				
Valeurs mobilières dont actions propres	19 583 361		19 583 361	13 352 833
Disponibilités	723 082		723 082	793 321
ACTIF CIRCULANT	25 628 980	2 336 350	23 292 630	17 485 097
<u>Comptes de régularisations</u>				
Charges constatées d'avance	573 116		573 116	272 575
TOTAL III	26 202 096	2 336 350	23 865 746	17 757 672
Frais d'émission d'emprunt à étaler				
Primes de remboursement des obligations				
Ecarts de conversion actif	473		473	6 070
TOTAL GENERAL	45 398 768	19 048 314	26 350 454	20 520 822

Intitulé	2010	2009
Capital social ou individuel Dont versé : 3 384 018	3 384 018	3 224 583
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	100 811 181	97 948 490
Ecart de réévaluation		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(88 681 159)	(66 282 749)
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	3 831 450	(22 398 410)
Subventions d'investissement	263 018	299 717
Provisions réglementées		
CAPITAUX PROPRES	19 608 507	12 791 631
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	1 130 507	1 066 789
AUTRES FONDS PROPRES	1 130 507	1 066 789
Provisions pour risques	473	6 070
Provisions pour charges	238 000	238 000
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	238 473	244 070
<u>Dettes financières</u>		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	14 560	21 773
Emprunts et dettes financières divers		612 083
<u>Dettes d'exploitation</u>		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 927 061	2 500 819
Dettes fiscales et sociales	1 955 098	1 840 852
<u>Dettes diverses</u>		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	16 169	
Autres dettes		3 431
<u>Comptes de régularisation</u>		
Produits constatés d'avance	458 778	1 439 374
DETTES	5 371 667	6 418 332
Ecart de conversion passif	1 300	
TOTAL GENERAL	26 350 454	20 520 822
Dettes à moins d'un an	5 185 239	6 418 332
Soldes créditeurs des banques	8 154	15 581

COMPTE DE RESULTAT (en liste)

	2010			2009
	France	Export	Total	
Vente de marchandises	414 022	768 528	1 182 550	232 296
Production vendue : - biens				(67 553)
Production vendue : - services	461 806	9 000	470 806	748 258
CHIFFRES D'AFFAIRES NETS	875 828	777 528	1 653 357	913 000
Production stockée				58 107
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			309 251	410 877
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			136 062	203 653
Autres produits			21 036 610	6 807 090
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION			23 135 279	8 392 727
Achat de marchandises (y compris droits de douane)			924 888	31 500
Variation de stock (marchandises)			30 718	(7 397)
Achat de matières premières et autres approvisionnements (y compris droits de douane)			118 539	315 807
Variation de stock (matières premières et approvisionnements)				
Autres achats et charges externes			9 534 660	11 003 423
Impôts, taxes et assimilés			832 288	347 425
Salaires et traitements			4 695 184	4 308 010
Charges sociales			2 085 017	2 063 429
Dotations d'exploitation				
sur immobilisations : dotations aux amortissements			491 005	512 811
sur immobilisations : dotations aux provisions				
sur actif circulant : dotations aux provisions			845 952	330 572
pour risques et charges : dotations aux provisions				
Autres charges			1 406 810	135 773
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION			20 965 061	19 041 353
RESULTAT D'EXPLOITATION			2 170 218	(10 648 626)
Opérations en commun				
Bénéfice attribué ou perte transférée				
Perte supportée ou bénéfice transféré				
Produits financiers				
Produits financiers de participations			19 436	150 076
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé				
Autres intérêts et produits assimilés			0	3 107
Reprises sur provisions et transferts de charges				401
Différences positives de change			371 449	106 923
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			19 754	907 517
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS			410 639	1 168 025
Charges financières				
Dotations financières aux amortissements et provisions			32 392	14 606 070
Intérêts et charges assimilées			975	167
Différences négatives de change			217 259	150 878
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
TOTAL DES CHARGES FINANCIERES			250 626	14 757 116
RESULTAT FINANCIER			160 013	(13 589 091)
RESULTAT COURANT			2 330 231	(24 237 716)

COMPTE DE RESULTAT (Suite)

	2010	2009
<u>Produits exceptionnels</u>		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		5 982
Produits exceptionnels sur opérations en capital	117 349	148 441
Reprises sur provisions et transferts de charges		
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	117 349	154 423
<u>Charges exceptionnelles</u>		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	3 828	7 988
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	68 578	59 051
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		78 000
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	72 407	145 039
RESULTAT EXCEPTIONNEL	44 943	9 384
Participation des salariés aux résultats		
Impôts sur les bénéfices	(1 456 276)	(1 829 922)
TOTAL DES PRODUITS	23 663 267	9 715 175
TOTAL DES CHARGES	19 831 817	32 113 585
BENEFICE ou PERTE	3 831 450	(22 398 410)

BioAlliance Pharma est une société qui conçoit, développe et commercialise des produits innovants destinés aux traitements et aux soins de support du cancer. Ses approches ciblées contribuent à lutter contre les résistances médicamenteuses et à améliorer la santé et la qualité de vie des patients.

1. PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2010 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.

1.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les frais de recherche et de développement sont directement inscrits en charges.

Les frais de développement 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.

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 sont 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 |

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.

Les sommes mises en jeu dans le cadre d'un contrat de liquidité géré par un Prestataire de Services d'Investissement (PSI) sont comptabilisées :

- au poste "Autres titres immobilisés" pour les actions propres (la partie investie en actions de la société) ;
- au poste "Autres immobilisations financières" pour la partie conservée en espèces.

1.4. STOCKS 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. Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur vénale des créances serait inférieure à la valeur comptable.

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 est 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.

1.8. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la société peut-être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

1.9. ACCORDS DE LICENCE

Licences consenties à des tiers

Les accords par lesquels la Société licencie à un tiers le droit de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature ainsi que des paiements ultérieurs et des redevances sur le chiffre d'affaires. Les paiements ultérieurs sont conditionnels et dépendent de l'atteinte de certains objectifs : enregistrement des produits, mise sur le marché des produits, obtention d'un prix et/ou atteinte de seuils de chiffre d'affaires (performances de ventes).

Les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une seule fois, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication de la société ou des spécificités du contrat.

En général, les paiements ultérieurs sont liés à la réalisation d'une condition représentant un fait générateur précis. Ils sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par la Société.

Licences acquises auprès de tiers

Comme dans le cas précédent, les accords de licence par lesquels la Société acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires ou commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de R&D et à ce titre, elles sont comptabilisées en charges en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé.

Les paiements complémentaires ont la nature de redevance rémunérant le droit de commercialisation et à ce titre, ils sont comptabilisés en charge sur l'exercice où ils sont exigibles.

1.10. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

2. FAITS SIGNIFICATIFS SURVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

2.1. INFORMATION CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE 2010

- **Autorisation de mise sur le marché et lancement d'Oravig® aux Etats-Unis**

Le 16 avril 2010, BioAlliance Pharma a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché d'Oravig® (nom de marque américain de Loramyc®) aux Etats-Unis dans le traitement de la candidose oropharyngée chez l'adulte. En contrepartie, la Société a reçu de son partenaire Strativa Pharmaceuticals un montant de 20 millions de dollars (14,8 millions d'euros), conformément à l'accord de licence signé en juillet 2007. Ce montant a été comptabilisé en totalité en chiffre d'affaires sur 2010. L'accord prévoit par ailleurs, en plus des redevances sur le chiffre d'affaires, le versement d'autres montants en fonction des ventes d'Oravig®.

Le lancement du produit par les équipes de Strativa Pharmaceuticals a eu lieu à la fin de mois d'août, permettant à BioAlliance Pharma de recevoir des redevances sur les premières ventes.

- **Accord de licence majeur et nouvelles autorisations de mise sur le marché en Europe**

La Société a annoncé le 6 avril 2010 la signature d'un accord de partenariat exclusif avec le Groupe Therabel pour la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, incluant la France, et le transfert de l'activité commerciale française à une nouvelle entité, Therabel Hôpital Pharma.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance Pharma recevra de Therabel un montant total pouvant atteindre 48,5 millions d'euros dont 6,5 millions d'euros de paiements non conditionnels (4,5 millions d'euros versés à la signature et deux paiements successifs de 1 million d'euros chacun fin 2011 et fin 2012). Trois millions d'euros seront liés à l'obtention d'accords de remboursement du Loramyc® dans trois pays européens et 33 millions d'euros supplémentaires seront liés à des étapes de ventes cumulées des 2 produits. L'accord inclut des redevances significatives sur le chiffre d'affaires, en liaison avec l'état d'avancement des produits. Dans la mesure où Loramyc® et Setofilm® sont tous deux enregistrés en Europe, le montant de 4,5 millions d'euros reçus par BioAlliance Pharma à la signature a été comptabilisé immédiatement en chiffre d'affaires sur le premier semestre 2010.

L'accord prévoit également que Therabel, en tant que partenaire stratégique, souscrive au capital de BioAlliance. Une première augmentation de capital d'un montant de 3 millions d'euros a été votée par les actionnaires lors de l'Assemblée générale du 22 avril 2010. Les nouvelles actions ont été émises au

prix de 5,89 euros soit une prime de 15 % sur le cours moyen des 20 derniers jours de cotation précédant la signature de l'accord. Une seconde souscription au capital de 3 millions d'euros, incluant également une prime de 15% sur le cours des actions, interviendra sous réserve de l'accord de l'Assemblée générale de 2011.

Au total, BioAlliance Pharma a reçu un montant de 7,5 millions d'euros sur l'exercice 2010 au titre de l'accord avec Therabel, permettant de renforcer de manière significative la trésorerie de la Société.

Par ailleurs, en conséquence de l'approbation réglementaire de Setofilm®, la société a versé un paiement d'étape contractuel à la société APR, propriétaire des droits du produit, pour un montant de 1,25 millions d'euros.

2.2. EVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2010

Aucun événement postérieur au 31 décembre 2010 pouvant avoir un impact significatif sur les comptes de l'exercice n'est à signaler.

3. NOTES SUR LE BILAN

3.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles se composent essentiellement des brevets, marques et logiciels acquis par l'entreprise.

Au cours de l'exercice 2010, aucune dépense de R&D n'a été immobilisée.

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 14.600.000 euros ;
- les titres détenus dans la joint venture Spebio pour un montant de 20.000 euros ;
- les titres détenus dans la filiale BioAlliance Pharma Switzerland pour un montant de 31.918,29 euros.

Les titres détenus dans la joint venture SPEBIO sont dépréciés pour 20.000 euros.

Les titres détenus dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma sont dépréciés pour 14.600.000 euros.

Les titres détenus dans la filiale BioAlliance Pharma Switzerland sont dépréciés pour 31.918,29 euros.

Dans le cadre du contrat de liquidité avec CM-CIC Securities, le montant des actions propres détenues était de 165.209,00 euros correspondant à 30.038 actions et les espèces non investies se montaient à 202.881,91 euros.

Sur l'année 2010 : 770.692 actions propres ont été achetées et 776.535 ont été vendues, le résultat de l'année est un boni de 48.771€.

3.4. STOCKS ET ENCOURS

Au 31 décembre 2010, les stocks de marchandises s'élèvent pour leur valeur nette à 34.120 euros. Il s'agit essentiellement de stocks de Loramyc® destinés à être revendus au partenaire européen THERABEL.

3.5. CLIENTS

Les créances clients représentent un montant net de 244.482 euros au 31 décembre 2010, comprenant principalement une créance sur les partenaires Par Strativa et Therabel à hauteur de 116.115 euros.

3.6. AUTRES CRÉANCES

Les autres créances représentent un montant net de 2.706.761 euros au 31 décembre 2010 et se décomposent comme suit :

- Crédit d'impôt recherche 2010 : 1.456.276 euros
- Remboursement de TVA demandé : 253.164 euros
- Avances de trésorerie accordées à la filiale BioAlliance Pharma Switzerland : 37.341 euros
- TVA déductible et sur FNP : 247.677 euros
- Produits à recevoir (subvention OSEO) : 214.605 euros
- Autres : 497.698 euros

Au cours de l'exercice 2010, une provision pour dépréciation du compte courant de Laboratoires BioAlliance Pharma a été constatée à hauteur de 100% du solde du compte courant soit 813.652 euros. Le compte courant de la filiale BioAlliance Pharma Switzerland a également été déprécié à hauteur de 22.000€, portant la provision pour dépréciation des comptes courants à un total de 2.310.652 euros.

Enfin, en raison de l'absence d'activité de la filiale, le compte courant de SPEBIO est déprécié à 100%.

3.7. CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2010 se montent à 573.116 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance, ainsi qu'à des dépenses de loyer.

3.8. VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement se composent de parts de SICAV de trésorerie acquises pour un montant de 19.583.361 euros, valorisées au 31 décembre 2010 à 20.170.100 euros.

3.9. CAPITAUX PROPRES

Entre le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010, le capital social évolue de 3.224.583,50 euros à 3.384.018,00 euros et les primes passent de 97.948.490,17 euros à 100.811.181,49 euros. Ceci est la conséquence de trois augmentations de capital qui se sont déroulées successivement de la manière suivantes :

- une augmentation qui marque l'entrée dans le capital de Therabel pour 3.000.000,82 dont 127334,50 euros en nominal et 2.872.666,32€ en prime d'émission. Cette augmentation a été constatée par l'assemblée du 22 avril 2010 par l'émission de 509.338 actions nouvelles à 0,25 € chacune ;
- une augmentation de capital par incorporation de réserves en date du 25 août 2010, suite à l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées aux salariés le 1^{er} août 2008, pour un montant global de 30.225 euros constatée par l'émission de 120.900 actions de 0.25€ en nominal chacune ;
- une dernière augmentation de capital résultant de l'exercice de 7.500 bons de souscription d'actions pour un montant global de 22.125 euros dont 1.875 euros en nominal et 20.250 euros en prime d'émission. 7.500 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0.25 € chacune ont été créées.

Au 31 décembre 2010, le capital s'élève donc à 3.384.018 euros, divisé en 13.536.072 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 € chacune, toutes de même catégories et entièrement libérées.

3.10. SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT

La subvention d'investissement correspond à la prise en charge par le bailleur d'une partie des travaux d'aménagement du nouveau siège social engagés en 2008 pour un montant brut de 367.000€. Le montant des amortissements au 31 décembre 2010 est de 103.982 euros.

3.11. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges représentent un montant de 238.000 euros correspondant à des litiges avec des fournisseurs et d'anciens salariés.

Comme au 31 décembre 2009, les risques dans le cadre des litiges en cours avec les sociétés Eurofins et SpePharm ne peuvent pas être évalués de manière fiable, aussi aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2010.

Litige avec Eurofins

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par des sociétés du groupe Eurofins contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants, dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés, et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts.

La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations ainsi que la compétence du tribunal et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. En septembre 2009, le juge fédéral a accueilli favorablement la demande de dessaisissement présentée par la société BioAlliance Pharma. Eurofins a interjeté appel de cette décision. En octobre 2010, une Cour d'appel fédérale a confirmé le rejet, sans examen au fond par le juge fédéral.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma l'a assignée devant le Tribunal de Commerce de Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts. La procédure est en cours.

Litige avec SpeBio/SpePharm

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

BioAlliance Pharma a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette action s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par BioAlliance Pharma à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009, en ce qu'elle confirme la volonté de BioAlliance Pharma de globaliser le litige avec ses anciens partenaires commerciaux devant la juridiction arbitrale et de se désister de sa précédente assignation.

SpePharm et SpeBio ont présenté des demandes de dommages et intérêts dans les procédures les opposant à BioAlliance Pharma.

La procédure s'est poursuivie sur des questions de forme et de compétence au cours de l'exercice 2010.

3.12. AUTRES FONDS PROPRES

Les avances conditionnées correspondent à des financements publics obtenus pour plusieurs produits en développement :

- la Société a bénéficié d'une aide d'OSEO remboursable, en cas de réussite technique ou commerciale, en plusieurs échéances jusqu'au 30 septembre 2015. Le solde au 31 décembre 2010 s'établit à 350.000 euros correspondant à une subvention attribuée en 2004, dans le cadre du programme clinique de doxorubicine Transdrug®. Le dernier versement a été reçu en décembre 2006 ;
- la Société a également bénéficié d'une subvention OSEO dans le cadre du programme Clonidine, remboursable en plusieurs échéances jusqu'en 2014 et dont le solde au 31 décembre 2010 est de 150.000 euros ;
- une subvention versée par OSEO-ISI pour le développement des programmes anti-invasifs dans le cancer AMEP™ et Zyxine, dont le solde au 31 décembre 2010 se monte à 630.507 euros.

3.13. DETTES

Les dettes fournisseurs évoluent de 2.500.819 euros au 31 décembre 2009 à 2.927.061 euros au 31 décembre 2010. La variation des dettes fournisseurs provient pour l'essentiel de la saisonnalité des dépenses de Recherches et Développement et de certains frais généraux.

3.14. PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Les produits constatés d'avance se composent essentiellement de paiements reçus à la signature des accords de licence du Loramyc®, dont la constatation en résultat est étalée sur plusieurs exercices. Le solde au 31 décembre 2010 soit 458.778 euros s'explique comme suit:

- accord avec la société Handok : 126.486 euros
- accord avec la société NovaMed : 187.914 euros
- autres : 144.379 euros.

4. NOTES SUR LE RÉSULTAT

4.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2010 d'un montant de 1.653.357 euros se décompose comme suit :

- vente de marchandises à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma et aux partenaires commerciaux : 1.182.550 euros
- prestations de services inter compagnies : 321.468 euros
- autres : 149.339 euros

4.2. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 309.251 euros et correspondent à une quote-part des dépenses engagées sur plusieurs produits en développement de la société.

4.3. AUTRES PRODUITS

Les autres produits correspondent à la reconnaissance en résultat des montants perçus dans le cadre des accords de Licence signés pour le produit loramyc® :

- paiement d'étape reçu à l'AMM d'Oravig® (PAR/Strativa) : 14.776.505 euros
- paiement à la signature de l'accord Therabel : 4.500.000 euros
- quote-part du paiement à la signature des autres accords de licence : 980.595 euros
- redevances sur le chiffre d'affaires des partenaires commerciaux : 674.089 euros
- autres : 105.421 euros.

4.4. CHARGES D'EXPLOITATION

Les charges d'exploitation évoluent de 19.041.353 euros au 31/12/09 à 20.965.061 euros au 31/12/10. Cette augmentation s'explique par les variations suivantes :

- diminution du poste "Autres achats et charges externes" liée à une réduction des dépenses de sous-traitance scientifique et clinique ;
- augmentation du poste "Achats de marchandises" suite à l'approvisionnement du partenaire PAR Strativa pour le lancement d'Oravig® aux Etats-Unis ;
- augmentation du poste "Autres charges" qui inclue le montant de 1.250.000 versé à la société APR.

4.5. RÉSULTAT D'EXPLOITATION

Le résultat d'exploitation est un bénéfice de 2.170.218 euros, à comparer à une perte de 10.648.626 euros au titre du 31 décembre 2009.

Cette augmentation s'explique essentiellement par la hausse des autres produits et plus particulièrement par la hausse de plus de 16.9 millions d'euros des redevances issues des partenariats commerciaux.

4.6. RÉSULTAT FINANCIER

Les produits financiers correspondent pour l'essentiel aux produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement qui s'élèvent à 19.754 euros, aux gains de change à hauteur de 371.449 euros, et aux produits sur les avances à court terme accordées aux filiales pour un montant de 19.436 euros.

Les charges financières correspondent essentiellement au montant des pertes de change constaté au cours de l'exercice soit 217.259 euros.

4.7. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel est un profit de 44.943 euros et correspond principalement à des boni sur le contrat de liquidité pour un montant de 48.771 euros.

4.8. IMPÔTS SUR LES BÉNÉFICES

La créance d'impôt de 1.456.276 euros correspond au montant du crédit d'impôt recherche.

Au titre du groupe d'intégration fiscale formé par BioAlliance Pharma, tête de groupe, et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma, le déficit reportable au 31 décembre 2010 s'élève à 105.940.979 euros et se décompose comme suit :

- 90.700.742 euros pour BioAlliance Pharma
- 15.240.237 euros pour Laboratoires BioAlliance Pharma

4.9. RÉSULTAT NET

Le résultat de 2010 est un bénéfice de 3.831.450 euros.

5. ENGAGEMENTS HORS BILAN

5.1. BSA BCE ET STOCK-OPTIONS

• **Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2010**

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE Autorisés	BSA ou BSCPE Attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/09	BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/10 et le 31/12/10	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/10	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
BCE & BSA - J	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 (1)	Dirigeants Salariés Membres du CS	66 800 (2) tous vestés	0	0 caducité	0	10,64 €	07/11/2010
BSA - K	16 mai 2006 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du CS et du Conseil scientifique	66 500 (3) dont 51 500 vestés	0	30 000 (4) dont 22 500 vestés	0 0 22 500	12,51 € 11,80 € 11,18 €	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
BSA-L	29 avril 2008 Résolution #21	150 000	68 000 (5)	Membres du CS et du Conseil scientifique	57 500 dont 14 000 vestés	7 500	26 000 (6) dont 11 500 vestés	6 000 4 000 1 500	2,95 € 2,41 € 5,34 €	17/12/2013 05/04/2014 21/10/2014
TOTAL BONS					190 800 dont 66 800 + 65 500 vestés (7)	7 500	56 000 dont 34 000 vestés			
TOTAL ACTIONS						7 500 actions créées		34 000		

(1)	Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.									
(2)	Après déduction des annulations (23 606 + 31 350 post attribution du fait de départs de salariés)									
(3)	Après déduction de 20 000 BSA-K1 (Directoire du 31 décembre 2008) et de de 3 500 BSA-K2 (Directoire du 31 décembre 2009)									
(4)	Après déduction des annulations constatées pour l'exercice 2010 : 36 500 BSA-K1 et K2 (Conseil d'administration du 10 février 2011)									
(5)	Après déduction de 82 000 bons non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009.									
(6)	Après déduction des annulations constatées pour l'exercice 2010 : 24 000 BSA-L1 (Conseil d'administration du 22 juillet 2010)									
(7)	66 800 bons donnant chacun droit à 4 actions et 65 500 bons donnant chacun droit à 1 action									

- **Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2010**

Désignation du Plan	Nombre d'options Autorisées	Date d'attribution (Directoire ou Conseil d'administration)	Nombre d'options Attribuées	Bénéficiaires	Acquisition ou exerçabilité par tranche de 25% à compter du ...	Nombre d'options annulées (1)	Options en circulation au 31/12/10	Options exerçables au 31/12/10	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
SO 2006 (1)		30/10/2006	352 000	dirigeants et salariés	30/10/2007	161 000	191 000	191 000	12,74	30/10/2011
SO 2006 (2)		05/04/2007	114 000	salariés	05/04/2008	47 000	67 000	50 250	12,55	05/04/2012
SO 2006 (3)		10/10/2007	55 000	salariés	10/10/2008	38 000	17 000	12 750	11,18	10/10/2012
SO 2006 (4)		25/04/2008	74 000	salariés	25/04/2009	45 000	29 000	14 500	7,06	25/04/2013
TOTAL SO 2006	630 000	(2)	595 000			291 000	304 000	268 500		
SO Salariés 2010 (1)	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	25/08/2011	4 400	116 400	0	5,70	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)		16/12/2010	16 200	salariés	16/12/2011	0	16 200	0	5,64	16/12/2020
SO Dirigeants 2010	25 000	25/08/2010	25 000	dirigeants	25/08/2014	0	25 000	0	5,70	25/08/2020
TOTAL SO 2010	175 500		162 000			4 400	157 600	0		
TOTAL SO	805 500		757 000			295 400	461 600	268 500		

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Conseil d'administration du 10 février 2011 (2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées

- **Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2010**

Désignation du Plan	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive (conditions présence + performance)	Nombre de droits à actions gratuites annulés (1)	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/10	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises
AGA (2008) 1		01/08/2008	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/2010	27 600	0	120 900
AGA (2008) 2		01/04/2009	94 000	Dirigeants et salariés	01/04/2011	46 300	47 700	0
TOTAL	260 000 (2)		242 500			73 900	47 700	120 900

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV du Conseil d'administration du 10 février 2011 (2) Annulation de 17 500 droits à AGA Directoire du 6 avril 2009

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 Entreprises du Médicament

Age de départ en retraite :

Non cadres : selon la table des âges, à l'initiative du salarié

Cadres : 64 ans à l'initiative du salarié

Date de calcul : 31/12/10

Table de mortalité : INSEE 2009

Taux d'actualisation : 4,68 %

Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 4 %

Taux de rotation (turn-over) : Par structure d'âge

- pour les salariés de 16 à 24 ans : 0,47 %
- pour les salariés de 25 à 34 ans : 3,77 %
- pour les salariés de 35 à 44 ans : 1,42 %
- pour les salariés de 45 à 54 ans : 0,47 %
- pour les salariés de 55 ans et plus : 0,94 %

Taux de charges sociales : 46 %

Au 31 décembre 2010, les engagements de retraite s'élèvent à 376.428 euros. L'impact de la loi portant réforme des retraites est une diminution de l'engagement de 28.489 euros.

5.3. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS BIOALLIANCE AU BÉNÉFICE DES SALARIÉS

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006 a conféré au Directoire l'autorisation de consentir un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action, aux salariés de BioAlliance Pharma et de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

Au total, 595 000 options SO 2006 ont été attribuées sur les 630 000 initialement autorisées. Au 31 décembre 2009, 443.000 options restaient en circulation dont 403.000 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

Au cours de l'exercice 2010, aucune levée d'option n'a eu lieu et 139 000 options ont été annulées de plein droit pour cause de départ de salariés. En conséquence, au 31 décembre 2010, 304 000 options SO 2006 restent en circulation, en totalité pour les salariés de BioAlliance Pharma.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 22 avril 2010 a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir des options donnant droit chacune à une action en deux plans distincts : un nombre maximum de 150 500 options aux salariés de BioAlliance Pharma et un nombre maximum de 25 000 options aux dirigeants de BioAlliance Pharma.

Au cours de l'exercice 2010 :

- le Conseil d'administration du 25 août a attribué 120 800 options SO Salariés 2010(1) et le Conseil d'administration du 16 décembre 2010 a attribué 16 200 SO Salariés 2010(2). Aucune levée n'a eu lieu et 4.400 options ont été annulées de plein droit pour cause de départ de salariés ;
- le Conseil d'administration du 25 août a attribué 25 000 options SO Dirigeants 2010. Aucune levée ni annulation n'ont eu lieu.

Au total, au 31 décembre 2010, 116 400 options SO Salariés 2010 restent en circulation pour les salariés de BioAlliance Pharma et 25 000 options SO Dirigeants 2010 pour la direction générale de la Société.

5.4. ATTRIBUTION GRATUITE D' ACTIONS

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008 a conféré au Directoire l'autorisation d'attribuer gratuitement un nombre maximum de 260 000 actions, au bénéfice des dirigeants et du personnel salarié de BioAlliance Pharma ou de toute filiale détenue à 100%, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

242 500 Droits à Actions Gratuites ont été attribués en deux attributions, respectivement le 1er août 2008 (AGA 2008(1)) et le 1er avril 2009 (AGA 2008(2)). Au 31 décembre 2009, du fait des annulations pour cause de départ de salariés, 199 700 restaient en circulation dont 173 400 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

Au cours de l'exercice 2010,

- 31 100 Droits à Actions Gratuites ont été annulés de plein droit pour cause de départ de salariés, dont 4 800 concernent des salariés de BioAlliance Pharma ;
- 120.900 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(1) ont été définitivement acquis par leurs bénéficiaires le 1er août 2010 et transformés en actions gratuites, exclusivement au bénéfice de salariés de BioAlliance Pharma.

Au total, au 31 décembre 2010, 47 700 Droits à Actions Gratuites AGA 2008(2) restent en circulation, en totalité pour les salariés de BioAlliance Pharma.

5.5. ATTRIBUTION DE BCE ET BSA

Au 31 décembre 2009, le montant des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) en circulation s'élève à 190 800 bons représentant 391 200 actions susceptibles d'être souscrites, dans l'hypothèse d'un vesting total.

Au cours de l'exercice 2010 :

- les BCE-J et BSA-J sont devenus caducs sans avoir été exercés, du fait d'un coût d'exercice supérieur à la valeur de l'action ;
- les BSA-K, autorisés par l'assemblée générale du 16 mai 2006, n'ont fait l'objet d'aucun exercice. Un total de 26 000 BSA-K1 et 10 500 BSA-K2 ont été annulés du fait du départ de leurs bénéficiaires, ce qui porte le nombre de BSA-K en circulation au 31 décembre à 30 000 bons, donnant chacun droit à 1 action ;
- en ce qui concerne les BSA-L autorisés par l'assemblée générale du 29 avril 2008 :
 - 7 500 BSA-L1 ont été exercés au cours du second semestre (4 500 en septembre et 3 000 en octobre). L'augmentation de capital correspondante a été constatée par le Conseil d'administration en date du 10 février 2011 ;
 - 24 000 BSA-L1 ont été annulés du fait du départ de leurs bénéficiaires, portant le nombre de BSA-L en circulation au 31 décembre à 26 000 bons, donnant chacun droit à 1 action.

Au total au 31 décembre 2010, le montant des bons de souscription d'actions (BSA) en circulation s'élève à 56 000 bons représentant 56 000 actions susceptibles d'être souscrites, dans l'hypothèse d'un vesting total.

5.6. ENGAGEMENT FINANCIER EN FAVEUR D'UN TIERS

Au 31 décembre 2010, l'engagement au titre de la location longue durée des véhicules de fonction des salariés se monte à 30.313 euros.

5.7. DROIT INDIVIDUEL À LA FORMATION (DIF)

Les droits acquis par les salariés sont de 3.930 heures et la valorisation de cet engagement s'élève à 81.617 euros.

5.8. CONTRAT DE LOCATION SIMPLE

Cet engagement concerne les baux de la Société. La valorisation de l'engagement s'élève à :

- à moins d'un an : 763.377,56 euros
- entre 1 et 5 ans : 3.053.510,24 euros
- à plus de 5 ans : 667.955,37 euros

5.9. RÉMUNÉRATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 1.219.051 euros.

Le montant de leurs indemnités de retraite représente 114.476 euros.

IMMOBILISATIONS

	Valeur brute début 2010	AUGMENTATIONS	
		Réévaluations 2010	Acquisitions 2010
Frais d'établissement et de développement Autres postes d'immobilisations incorporelles	588 635		217 325
TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	588 635		217 325
Terrains Constructions sur sol propre Constructions sur sol d'autrui Installations générales, agencements des constructions Installations techniques, matériel et outillages industriels Installations générales, agencements, aménagements divers Matériel de transport Matériel de bureau et mobilier informatique Emballages récupérables et divers Immobilisations corporelles en cours Avances et acomptes	661 440 2 128 270 567 357		80 177 7 941 19 387
TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	3 357 067		107 505
Participations évaluées par mise en équivalence Autres participations Autres titres immobilisés Prêts et autres immobilisations financières	14 651 918 174 023 300 542		(8 814) 59 383
TOTAL DES IMMOBILISATIONS FINANCIERES	15 126 483		50 569
TOTAL GENERAL	19 072 185		375 399

	DIMINUTIONS		Valeur brute fin 2010	Valeur d'origine
	Virements courant 2010	Cessions courant 2010		
Frais d'établissement et de développement Autres postes d'immobilisations incorporelles		206 658	599 302	
TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES		206 658	599 302	
Terrains Constructions sur sol propre Constructions sur sol d'autrui Installations générales, agencements des constructions Installations techniques, matériel et outillage industriels Installations générales, agencements, aménagements divers Matériel de transport Matériel de bureau et informatique, mobilier Emballages récupérables et divers Immobilisations corporelles en cours Avances et acomptes		7 881 36 846	733 736 2 136 210 549 898	
TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES		44 727	3 419 845	
Participations évaluées par mise en équivalence Autres participations Autres titres immobilisés Prêts et autres immobilisations financières			14 651 918 165 209 359 925	
TOTAL DES IMMOBILISATIONS FINANCIERES			15 177 052	
TOTAL GENERAL		251 384	19 196 199	

AMORTISSEMENTS

Situation et mouvements de l'exercice	Montant début 2010	Augmentations	Diminutions	Montant fin 2010
Frais d'établissement, de recherche et de dév. Autres postes d'immobilisations incorporelles	458 734	105 020	81 338	482 416
TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	458 734	105 020	81 338	482 416
Terrains Constructions sur sol propre Constructions sur sol d'autrui Installations générales, agencements des constr. Installations techniques, matériel et outillage indust.	393 405	90 457	7 881	475 981
Installations générales, agencements, aménagements	513 932	198 609		712 541
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	329 033	96 920	36 846	389 108
Emballages récupérables et divers				
TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	1 236 370	385 986	44 727	1 577 630
TOTAL GENERAL	1 695 104	491 006	126 065	2 060 046

Immobilisations amortissables	DOTATIONS			REPRISES			Mvt net des amortissements à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement, de recherche et de dév. Autres postes d'immobilisations incorporelles							
TOTAL DES IMMO. INCORPORELLES							
Terrains Constructions sur sol propre Constructions sur sol d'autrui Inst gén, agencements des constr. Inst tech, matériel et outillages ind. Inst gén, agencements, aménag. Matériel de transport Matériel de bureau et informatique Emballages récupérables et divers							
TOTAL DES IMMO. CORPORELLES							
Frais d'acquisition des titres de participation							
TOTAL GENERAL							

TOTAL GENERAL non ventilé				
Charges réparties sur plusieurs exercices	Montant début 2010	Augmentations	Dotations aux amortissements	Montant fin 2010
Frais d'émission d'emprunt à étaler Primes de remboursement des obligations				

PROVISIONS

Nature des provisions	Montant au début 2010	Augmentations Dotations de l'exercice	Diminutions			Montant à la fin 2010
			Utilisées au cours de l'ex	Non Utilisées au cours de l'ex	Reprises de l'exercice	
Provisions réglementées						
Provisions pour reconst. des aisements (mines. pétrole)						
Provisions pour investissement						
Provisions pour hausse des prix						
Amortissements dérogatoires						
Dont majorations exceptionnelles de 30%						
Provisions fiscales pour impl. à l'étranger (av.1.1.92)						
Provisions fiscales pour impl. à l'étranger (ap.1.1.92)						
Provisions pour prêts d'installation						
Autres provisions règlementées						
TOTAL DES PROVISIONS REGLEMENTEES						
Provisions pour risques et charges						
Provisions pour litiges						
Provisions pour garanties données aux clients						
Provisions pour pertes sur marchés à terme						
Provisions pour amendes et pénalités						
Provisions pour pertes de change	6 070	473			6 070	473
Provisions pour pensions et obligations similaires						
Provisions pour impôts						
Provisions pour renouvellement des immobilisations						
Provisions pour gros entretien et grandes révisions						
Prov. pour charges soc. et fisc. sur concoés à naver						
Autres provisions pour risques et charges	238 000					238 000
TOTAL DES PROV. POUR RISQUES ET CHARGES	244 070	473			6 070	238 473
Provisions pour dépréciation						
Sur immobilisations incorporelles						
Sur immobilisations corporelles						
Sur immobilisation de titres mis en équivalence						
Sur immobilisation de titres de participation	14 620 000	31 918				14 651 918
Sur autres immobilisations financières						
Sur stocks et en-cours	65 504				65 174	330
Sur comptes clients	15 068	10 300				25 368
Autres provisions dépréciations	1 475 000	835 652				2 310 652
TOTAL DES PROVISIONS POUR DEPRECIATION	16 175 572	877 870			65 174	16 988 268
TOTAL GENERAL	16 419 642	878 344			71 244	17 226 742
Dont dotations et reprises d'exploitation		845 952			71 244	
Dont dotations et reprises financières		32 392				
Dont dotations et reprises exceptionnelles						
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice						

ÉCHÉANCES DES CRÉANCES ET DES DETTES

ETAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	359 925	202 882	157 043
Clients douteux ou litigieux	25 368	25 368	
Autres créances clients	244 482	244 482	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	500	500	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	(1 527)	(1 527)	
Impôts sur les bénéfices	1 456 276	1 456 276	
Taxe sur la valeur ajoutée	500 841	500 841	
Autres impôts, taxes et versements assimilés			
Divers	63 718	63 718	
Groupe et associés (2)	2 347 993	2 347 993	
Débiteurs divers	649 613	649 613	
Charges constatées d'avance	573 116	573 116	
TOTAL DES CREANCES	6 220 304	6 063 261	157 043

(1) Montant des prêts accordés en cours d'exercice

(1) Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice

(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit à un an maxi	14 560	14 560		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit à + de un an				
Emprunts et dettes financières divers (1) (2)				
Fournisseurs et comptes rattachés	2 927 061	2 927 061		
Personnel et comptes rattachés	916 997	916 997		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	705 105	705 105		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	1 016	1 016		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	331 980	331 980		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	16 169	16 169		
Groupe et associés (2)				
Autres dettes				
Dette représentative de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	458 778	458 778		
TOTAL DES DETTES	5 371 667	5 371 667		

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice

(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice

(2) Montant des emprunts et dettes dus aux associés

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

Catégories de titres	Nombre de titres			Valeur nominale
	à la clôture de l'exercice	créés pendant l'exercice	remboursés pendant	
Actions ordinaires	13 536 072	637 738		0, 25
Actions amorties				
Actions à dividende prioritaire				
Actions préférentielles				
Parts sociales				
Certificats d'investissements				

PRODUITS À RECEVOIR

Nature des produits (créances)	Montant
<u>Immobilisations financières</u>	
- créances rattachées à des participations	
- autres immobilisations financières	
<u>Créances</u>	
- créances clients et comptes rattachés	116 115
- autres créances	471 002
<u>Valeurs mobilières de placement</u>	
<u>Disponibilités</u>	
<u>Autres</u>	
RRR à obtenir	
Subvention à recevoir	
Autres (IJSS)	
TOTAL	587 117

CHARGES A PAYER

Nature des charges	Montant
Emprunts obligataires convertibles	
Autres emprunts obligataires	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 406
Emprunts et dettes financières divers	
Avances et acomptes reçus sur commande en cours	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 278 913
Dettes fiscales et sociales	1 665 050
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	16 169
Autres dettes	
<u>Autres</u>	
TOTAL	2 966 538

CHARGES ET PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Nature des charges	2010	2009
Charges d'exploitation : CCA sur éléments d'exploitation	573 116	272 575
Charges financières :		
Charges exceptionnelles :		
TOTAL DES CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	573 116	272 575
Comparatif BILAN (Bilan Actif : 2050 rubrique CH)	573 116	272 575

Nature des produits	2010	2009
Produits d'exploitation : PCA sur éléments d'exploitation	458 778	1 439 374
Produits financiers :		
Produits exceptionnels :		
TOTAL DES PRODUITS CONSTATES D'AVANCE	458 778	1 439 374
Comparatif BILAN (Bilan Passif : 2051 rubrique EB)	458 778	1 439 374

TOTAL DES CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE	114 337	(1 166 799)
---	----------------	--------------------

VENTILATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES

Détail du chiffre d'affaires	2010			2009		
	France	Export	Total	France	Export	Total
Ventes de produits finis					(67 553)	(67 553)
Ventes de marchandises	414 022	768 528	1 182 550	232 296		232 296
Produits des activités annexes	461 806	9 000	470 806	748 258		748 258
TOTAL	875 828	777 528	1 653 356	980 554	(67 553)	913 001

CRÉDIT BAIL

IMMOBILISATIONS EN CREDIT-BAIL	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		de l'exercice	cumulées	
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel, outillage	74 130	14 826	23 475	50 655
Autres immobilisations corporelles				
Immobilisations en cours				
TOTAL	74 130	14 826	23 475	50 655

ENGAGEMENTS DE CREDIT-BAIL	Redevances payées		Redevances restant à payer				Prix d'achat résiduel
	de l'exercice	cumulées	jusqu'à 1 an	de 1 à 5 ans	plus de 5 ans	Total	
Terrains							
Constructions							
Installations techniques. ...	17 307	27 428	17 307	29 395		46 702	741
Autres immobilisations corporelles							
Immobilisations en cours							
TOTAL	17 307	27 428	17 307	29 395		46 702	741

EFFECTIF MOYEN

Catégories	Effectif moyen salarié		Effectif moyen mis à disposition		Total	
	2010	2009	2010	2009	2010	2009
Cadres	51	54			51	54
Agents de maîtrise						
Employés et techniciens	10	11			10	11
Autres :						
Total	61	65			61	65

LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS

Sociétés	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation des résultats	Quote-part du capital détenu (en %)	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés	Montant des cautions et avals donnés par la société	Chiffre d'affaires HT du dernier exercice clos	Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice
				Brute	Nette					
LABORATOIRES BIOALLIANCE PHARMA	100 000	488 105	100	14 600 000		813 652		1 288 325	(1 419 061)	
BIOALLIANCE PHARMA SWITZERLAND	79 974	(82 253)	100	31 918		59 341			(51 768)	
SPEBIO	40 000	(3 340 027)	50	20 000		1 475 000			(509 268)	

ENTREPRISES LIÉES ET PARTICIPATIONS

Postes	Montant concernant les entreprises	
	liées	avec lesquelles la société a un lien de participation
<u>Immobilisations financières</u>		
Avances et acomptes sur immobilisations		
Participations		
Créances rattachées à des participations		
Prêts		
<u>Créances</u>		
Avances et acomptes versés sur commandes		
Créances clients et comptes rattachés	17 572	25 368
Autres créances	37 341	
Capital souscrit appelé non versé		
<u>Passif</u>		
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	4 617	23 956
Autres dettes		
<u>Eléments financiers</u>		
Produits de participation		
Autres produits financiers	5 705	13 731
Charges financières	975	
<u>Autres</u>		
TOTAL	66 210	63 055

RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Nature des indications	2006	2007	2008	2009	2010
<u>Capital en fin d'exercice</u>					
Capital social	2 169 086	3 115 473	3 224 208	3 224 583	3 384 018
Nombre des actions ordinaires existantes	8 676 343	12 461 894	12 896 832	12 898 334	13 536 072
Nombre des actions à dividende prioritaire existantes					
<u>Nombre maxi d'actions futures à créer :</u>					
Par conversion d'obligations					
Par exercice du droit de souscription					
<u>Opérations et résultats de l'exercice</u>					
Chiffres d'affaires hors taxes	826 676	1 153 066	1 084 062	913 000	1 653 357
Résultat avant impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)	(8 847 030)	3 636 579
Impôt sur les bénéfices	359 968	1 085 083	(2 253 575)	(1 829 922)	(1 456 276)
Participation des salariés due au titre de l'exercice					
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)	(22 398 410)	3 831 450
Résultat distribué					
<u>Résultats par action</u>					
Résultat après impôt, participation des salariés, mais avant amortissements et provisions	-1,24	-1,23	-1,01	-0,54	0,38
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-1,27	-1,26	-1,13	-1,74	0,28
Dividende attribué à chaque action					
<u>Personnel</u>					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	47	53	75	65	61
Montant de la masse salariale de l'exercice	2 978 149	3 275 570	4 788 434	4 308 010	4 695 184
Sommes versées au titre des avantages sociaux	1 362 762	1 492 593	2 384 799	2 063 429	2 085 017

4.4. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Exercice clos le 31 décembre 2010

Aux 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 2010, 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 et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel 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 vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point exposé dans la note 3.11 « Provisions pour risques et charges » de l'annexe aux états financiers concernant les litiges en cours avec les sociétés Spepharm et SpeBio, et avec la société Eurofins.

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 l'élément suivant :

La note 1.9.1 de l'annexe, à lire en relation avec la note 4.3, présente le traitement comptable des paiements dus à la signature des accords de licence. Nous nous sommes assurés du caractère approprié de la méthode comptable retenue et en avons vérifié la correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à apprécier le caractère raisonnable des estimations et hypothèses significatives sur lesquelles se fondent la reconnaissance des revenus se rapportant à ces accords.

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.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel 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 conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris et Paris-La Défense, le 5 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
Olivier Bochet

ERNST & YOUNG Audit
Franck Sebag

4.5. AUTRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

Date des dernières informations financières

Publication du communiqué de presse sur les comptes annuels 2010 audités et arrêtés par le Conseil d'administration du 3 mars 2011, communiqué de presse en date du 3 mars 2011 diffusé conformément aux dispositions relatives à la publication de l'information financière réglementé.

Informations financières intermédiaires et autres

Non applicable.

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.

4.6. RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Le rapport financier annuel de l'exercice 2010, établi en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF, est constitué des sections du document de référence identifiées dans le tableau ci-dessous :

Sections du document de référence	N° de section
Comptes annuels de la Société BioAlliance Pharma SA	4.3.
Comptes consolidés du Groupe	4.1.
Rapport de gestion du Conseil d'administration comprenant le rapport sur le Groupe	3.1.
Attestation des responsables du rapport financier annuel	6.5.
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	4.4.
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.2.

CHAPITRE 5. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

5.1. Organes d'administration, de direction et de surveillance.....	138
5.1.1. Changement du mode d'administration de la Société en avril 2010	138
5.1.2. Composition des organes de Direction.....	138
5.1.3. Composition des organes d'administration et de surveillance	140
5.1.4. Non condamnation, accords et contrats de service.....	140
5.2. Rémunérations et avantages	140
5.2.1. Rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux	140
5.2.2. Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société.....	151
5.3. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées....	152
5.4. Facteurs de risque et gestion des risques	154
5.4.1. Les risques liés à l'activité de la Société.....	154
5.4.2. Les risques juridiques.....	157
5.4.3. Les risques financiers	159
5.4.4. Assurance et couverture des risques.....	160
5.5. Rapport du Président du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques.....	161
5.5.1. Gouvernement d'entreprise	161
5.5.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne	169
5.6. Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du Conseil d'administration	175

CHAPITRE 5. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

5.1. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

5.1.1. Changement du mode d'administration de la Société en avril 2010

Créée en 1997 sous la forme d'une société anonyme de droit français à Conseil d'administration, BioAlliance Pharma avait changé de mode d'administration et adopté la forme de société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance en avril 2003, ce système étant plus adapté à la représentation des fonds d'investissement alors engagés dans la Société.

Dans un nouveau contexte actionnarial et après le retrait des principaux fonds historiques du Conseil de surveillance, la Société a souhaité accompagner l'évolution de son modèle économique et stratégique par une simplification de son mode de gouvernance. Dans l'objectif de renforcer la cohérence des décisions au sein d'une instance collégiale unique, l'assemblée générale du 22 avril 2010 a décidé de changer le mode d'administration de la Société et de revenir à la forme de société anonyme à Conseil d'administration.

L'assemblée a donc adopté de nouveaux statuts, identiques aux statuts précédents, sous réserve des dispositions afférentes au mode d'administration et de direction de la Société. Deux autres points ont fait l'objet d'un changement : la durée des mandats passe de trois à quatre ans et l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de détenir des actions de la Société est supprimée conformément à la réglementation en vigueur.

Le Conseil d'administration qui s'est réuni à l'issue de l'assemblée a opté pour la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'administration (non exécutif) et de Directeur général (pouvoir de direction), préservant ainsi la qualité de la gouvernance.

Compte tenu du changement de mode d'administration de la Société intervenu le 22 avril 2010, deux modes d'exercice du gouvernement d'entreprise se sont succédé au cours de l'exercice 2010 :

- jusqu'au 22 avril 2010, BioAlliance Pharma, société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance, était dirigée par un Directoire composé des deux fondateurs de la Société, Dominique Costantini et Gilles Avenard, respectivement Président du Directoire et membre du Directoire. Le Conseil de surveillance de sept membres était présidé par Jean-Marie Zacharie ;
- depuis le 22 avril 2010, les mandats des membres du Directoire et du Conseil de surveillance ont pris fin de plein droit. BioAlliance Pharma SA est désormais administrée par un Conseil d'administration de sept membres, présidé par André Ulmann. Dominique Costantini a été nommée Directeur général.

5.1.2. Composition des organes de Direction

A la date de publication du présent document de référence, la Direction générale de la Société est composée de trois personnes :

- Dominique Costantini, Directeur général ;
- Judith Greciet, Directeur général adjoint en charge des opérations et de la R&D, avec le mandat de Directeur général délégué ;
- Pierre Attali, Directeur général délégué en charge des affaires médicales.

Dominique Costantini, co-fondatrice de BioAlliance Pharma avec Gilles Avenard, occupe la fonction de Directeur général depuis le passage de la Société en Conseil d'administration (en avril 2010), après avoir été Président du Directoire. A la tête de la Société depuis sa création, Dominique Costantini a présidé à son développement et à sa croissance, notamment à la mise en place des alliances stratégiques et à la création du portefeuille de brevets.

Auparavant, elle a occupé pendant seize ans des postes à responsabilité croissante au sein du groupe Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis Pharma). De 1992 à 1996, elle a été Directeur du Développement, tout d'abord dans la division Cassenne de Hoechst Roussel, puis à partir de 1995 dans la division Marion-Cassenne de Hoechst Marion Roussel. A la tête d'une équipe de 130 personnes, elle supervisait la recherche, le développement pharmaceutique ainsi que les aspects médico-marketing et a eu la responsabilité de l'enregistrement au niveau européen de plusieurs antibiotiques et hormones, ainsi que celle du lancement réussi de plusieurs produits stratégiques. A ce poste, elle était également en charge de communication produit. Dominique Costantini a aussi contribué au développement de plusieurs contrats de R&D et de commercialisation en Europe, au Japon et aux Etats-Unis. De 1988 à 1992, elle a été Directeur Médical de Cassenne où elle a mené avec succès plusieurs enregistrements de produits. De 1980 à 1988, elle a travaillé dans le département medico-marketing de Cassenne et a pris la responsabilité de ce département en 1985.

Dominique Costantini est Docteur en médecine, spécialiste en immunologie.

Judith Greciet a rejoint BioAlliance Pharma le 3 mars 2011 en qualité de Directeur général adjoint en charge des opérations et de la R&D, avec le mandat de Directeur général délégué. Elle apporte à la Société son expérience de dirigeant acquise au cours d'une carrière exemplaire au sein de groupes internationaux de l'industrie pharmaceutique.

Précédemment Président du Laboratoire Eisai France, Judith Greciet a dirigé pendant trois ans cette entreprise de 120M€ de chiffre d'affaires focalisée sur des produits à haute valeur ajoutée dans la maladie d'Alzheimer. Judith Greciet a rejoint le laboratoire EISAI France en juin 2007, après un parcours réussi au sein de Wyeth Pharmaceuticals France (aujourd'hui Pfizer), du LFB (Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies), de Zeneca et de Pharmacia, avec une envergure managériale et des responsabilités opérationnelles et stratégiques croissantes. Judith Greciet s'est tout particulièrement attachée à l'optimisation des liens de proximité avec l'ensemble des acteurs de santé (chercheurs, hospitaliers, médecins, associations de patients, pouvoirs publics...). Elle a exercé son talent dans les domaines de la cancérologie et de l'immunologie avec des produits d'innovations comme l'Enbrel (en rhumatologie). Elle a été Directeur de la Division Oncologie au sein de Wyeth puis de la Division Hôpital avec en particulier des projets d'antibiothérapie hospitalière.

Judith Greciet est docteur en pharmacie, diplômée d'un 3^o cycle de gestion et marketing pharmaceutique.

Pierre Attali, Directeur des affaires médicales au sein de BioAlliance Pharma depuis 2008 a été nommé en juillet 2010 Directeur général délégué en charge de la stratégie et des affaires médicales.

Le Dr Pierre Attali, spécialiste des maladies du foie et de l'appareil digestif, a commencé sa carrière comme médecin hospitalier pendant 11 ans. En 1987, il a rejoint le Département de Recherche clinique de Synthélabo en tant que Chef de Projet puis a rapidement évolué pour occuper, en 1992, le poste de Directeur du Département de Recherche clinique, en charge de la stratégie clinique et des opérations cliniques internationales (400 personnes). Au cours de cette période, il a mis trois nouveaux médicaments et plusieurs nouvelles formulations sur le marché et de nombreux autres à travers sa direction. En 2000, après la fusion de Synthélabo avec Sanofi, Pierre Attali a cofondé et dirigé une CRO spécialisée en oncologie, OSMO. Il a par la suite occupé des postes de Président du Directoire, successivement au sein de Molecular Engines Laboratories, une société française de biotechnologies dédiée au cancer, et d'Urogène, avant de rejoindre BioAlliance Pharma en 2008.

Pierre Attali est par ailleurs praticien attaché dans les hôpitaux de Bicêtre et Paul Brousse (AP-HP) et à ce titre, investigateur principal de plusieurs essais cliniques dans les maladies du foie. Il est cofondateur et membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques.

Les mandats des dirigeants exercés dans une autre société au cours des cinq dernières années figurent dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9. du présent document de référence. Leur adresse professionnelle est celle du siège social de la Société.

5.1.3. Composition des organes d'administration et de surveillance

La composition du Conseil de surveillance puis du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2010, ainsi que les mandats de leurs membres, sont décrits dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.5. du présent document de référence.

L'adresse professionnelle des administrateurs est celle du siège social de la Société.

5.1.4. Non condamnation, accords et contrats de service

A la connaissance de la Société, aucun des membres du Conseil d'administration ni de la Direction générale 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 quelque nature qu'elle soit au cours des cinq dernières années.

Aucun lien familial n'existe entre les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'arrangement ou d'accord conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres en vertu duquel l'un des membres du Conseil d'administration ou de la Direction générale a été nommée en cette qualité.

Les actions des membres du Conseil d'administration et de la direction générale ne font l'objet d'aucune restriction de cession.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de contrat de service conclu entre la Société ou l'une de ses filiales et un membre du Conseil d'administration ou de la Direction générale autre que les conventions réglementées conclues avec les sociétés Promontoire et Cemag et décrites ci-dessous.

Le Conseil d'administration en date du 23 juin 2010 a autorisé la Société à conclure deux conventions portant sur des prestations ponctuelles de conseil stratégique, respectivement avec les sociétés Cemag SARL (prestation fournie par André Ulmann, Président du Conseil d'administration) et Promontoires SAS (prestation fournie par Catherine Dunand, administrateur) pour un nombre de cinq demi-journées de conseil au maximum, à effectuer avant le 31 décembre 2010 au prix de 1.250 euros hors taxes par demi-journée.

5.2. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

5.2.1. Rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux

Les rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010 s'établissent comme indiqué ci-après, selon la présentation précisée par la Recommandation AMF du 22 décembre 2008 (rémunérations brutes avant impôt).

D'autre part, conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, il est rendu compte des principes et règles arrêtés par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages des mandataires sociaux dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.5.1.7 du présent document de référence.

Tableau 1

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social en euros		
Dominique Costantini - Président du Directoire puis DG	Exercice 2009	Exercice 2010
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	233 798	318 517
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	8 100
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
TOTAL	233 798	326 617
Gilles Avenard - membre du Directoire puis DGD Fin de son mandat le 4 août 2010		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	230 708	687 191
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
TOTAL	230 708	687 191
Pierre Attali - Rémunération calculée au prorata A compter de sa nomination en qualité de DGD le 22 juillet 2010		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	N/A	92 823
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	N/A	5 400
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
TOTAL :	N/A	98 223

Tableau 2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros				
	Montants au titre de l'exercice 2009		Montants au titre de l'exercice 2010	
	dus	versés	dus	versés
Dominique Costantini - Président du Directoire puis DG				
- rémunération fixe	226 929	226 929	222 952	222 952
- rémunération variable	0	24 000	88 000	0
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature :	6 869	6 869	7 565	7 565
TOTAL	233 798	257 799	318 517	230 517
Gilles Avenard - Membre du Directoire puis DGD Fin de son mandat le 4 août 2010				
- rémunération fixe	221 085	221 085	180 312	180 312
- rémunération variable	0	22 801	0	0
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- autres (1) /avantages en nature :	9 623	9 623	506 879	506 879
TOTAL	230 708	253 509	687 191	687 191
Pierre Attali - Rémunération calculée au prorata à compter de sa nomination en qualité de DGD le 22 juillet 2010				
- rémunération fixe	N/A	N/A	77 394	77 394
- rémunération variable	N/A	N/A	15 429	0
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature :	N/A	N/A	0	0
TOTAL	N/A	N/A	92 823	77 394

(1) Le montant au titre de l'exercice 2010 comprend une indemnité de départ de 500.000 euros liée à la cessation de son contrat de travail.

Note Tableau 2 – Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les membres de la Direction générale ne perçoivent pas de rémunération au titre de leur mandat social. Leur rémunération salariale comprend une part fixe et une part variable, dont le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations, a fixé la cible à 40% de leur salaire annuel brut, en fonction de l'atteinte de leurs objectifs.

Pour l'exercice 2010, les objectifs du Directeur général se décomposaient de la manière suivante : objectifs stratégiques liés à l'identification et à la conclusion de partenariats commerciaux, objectifs liés aux processus réglementaires d'accès au marché des produits de la Société, objectifs liés à l'activité de recherche et développement et objectifs liés à la structuration de la Société. Le Conseil d'administration a évalué le degré de réalisation de ces objectifs lors de sa réunion du 10 février 2011 et décidé, sur proposition du Comité des rémunérations, de verser au Directeur général une part variable correspondant à 40% de son salaire annuel brut.

La rémunération exceptionnelle des membres de la Direction générale correspond, le cas échéant, à la rétribution des inventeurs salariés mise en place dans la Société au bénéfice de l'ensemble des salariés concernés. Leurs avantages en nature consistent en une assurance perte d'emploi (GSC) pour Dominique Costantini et Gilles Avenard et à l'usage d'un véhicule de fonction pour Gilles Avenard.

Note Tableau 3 – Jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

Le mode d'administration de la Société a été modifié par l'assemblée générale du 22 avril 2010 : BioAlliance Pharma est passé d'un mode de gouvernance avec Directoire et Conseil de surveillance à la forme de société anonyme à Conseil d'administration.

L'assemblée générale des actionnaires en date 22 avril 2010 a fixé le montant global des jetons de présence à verser au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010 à 132.500 euros, contre 148.500 euros pour l'exercice 2009. La répartition des jetons entre les administrateurs a été décidée par le Conseil d'administration sur proposition du Comité des rémunérations, sur la base d'un montant forfaitaire par présence effective aux réunions du Conseil et des Comités. Il en résulte un montant de jetons de 120.500 euros versé pour l'exercice 2010, pour 11 réunions du Conseil (de surveillance puis d'administration) et 8 réunions de Comités. Ce nombre total de réunions (19), largement supérieur à celui de 2009 (14), explique un montant de jetons de présence plus élevé, malgré une baisse de 11% de l'enveloppe globale décidée par le Conseil d'administration pour marquer sa contribution à la maîtrise des coûts de l'entreprise.

Tableau 3

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants				
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants au titre de l'exercice 2009 6 réunions de Conseil et 8 réunions de Comité		Montants au titre de l'exercice 2010 11 réunions de Conseil et 8 réunions de Comité	
	Jetons de présence en €	Autres rémunérations	Jetons de présence en €	Autres rémunérations
André Ulmann nomination au CS en sept. 2009 Président du CA depuis avril 10	6 250	6 000 BSA	33 000	N/A
Michel Arié membre du CS puis du CA	18 500	N/A	23 500	N/A
Catherine Dunand nomination au CA en avril 2010	N/A	N/A	12 000	N/A
Gilles Marrache membre du CS puis du CA	8 750	N/A	11 500	N/A
Jean-Marie Zacharie Président du CS fin du mandat en avril 2010	43 500	N/A	28 500	N/A
François Sarkozy Vice président du CS fin du mandat en avril 2010	19 500	N/A	12 000	N/A
Georges Hibon membre du CS démission en sept.2009	7 000	N/A	N/A	N/A
Philippe Taranto membre du CS démission en sept. 2009	8 250	N/A	N/A	N/A
AGF Private Equity devenue IDInvest représentée par T. Laugel puis R. Droller	N/A	N/A	N/A	N/A
ING Belgique représenté par D. Biju -Duval	N/A	N/A	N/A	N/A
TOTAL	111 750	6 000 BSA	120 500	N/A

Tableau 4

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Dominique Costantini DG	SO Dirigeants 2010 CA 25/08/10	souscription	62 919	15 000	5,70€	10 ans
Pierre Attali DGD	SO Dirigeants 2010 CA 25/08/10	souscription	41 947	10 000	5,70€	10 ans

Tableau 4 – Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 22 avril 2010, dans sa vingt-et-unième résolution, a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir aux dirigeants mandataires sociaux de la Société un nombre maximum de 25.000 options donnant droit chacune à une action, ce qui représentait un maximum de dilution de 0,2% par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009, pour deux bénéficiaires.

Les options des dirigeants ne sont exerçables qu'à compter d'un délai de 4 ans, sous réserve de la réalisation de trois conditions de performance liées (i) à la réalisation du plan d'affaires à 5 ans de l'entreprise, (ii) à l'activité de recherche et développement et (iii) à l'atteinte d'un cours de bourse minimum.

Tableau 5 – Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Non applicable. Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010.

Tableau 6 – Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Non applicable. Aucune action de performance n'a été attribuée aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010.

Tableau 7 – Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social

Les dirigeants mandataires sociaux de la Société ont bénéficié d'actions gratuites dans le cadre d'un plan adopté en 2008 en faveur de l'ensemble des salariés de la Société et de ses filiales à 100%. Le Directoire avait arrêté des conditions de performance qui présidaient à l'acquisition définitive des Droits à actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition, conditions liées (i) au niveau de trésorerie de l'entreprise, (ii) à la progression du portefeuille de projets en recherche et (iii) à la mise en œuvre de la stratégie.

Le Conseil d'administration a constaté l'atteinte des conditions de performance et, en conséquence, l'acquisition définitive des droits pour les salariés et mandataires sociaux de la Société qui remplissaient la condition de présence au sein de la Société au 1^{er} août 2010.

Tableau 7

Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social			
Actions de performance devenues disponibles pour les dirigeants mandataires sociaux	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition définitive
Dominique Costantini	AGA 2008 (1) Directoire 31/07/2008	20 000	liées (i) au niveau de trésorerie de l'entreprise, (ii) à la progression du portefeuille de projets en R&D, (iii) à la mise en œuvre de la stratégie.
Gilles Avenard	AGA 2008 (1) Directoire 31/07/2008	20 000	liées (i) au niveau de trésorerie de l'entreprise, (ii) à la progression du portefeuille de projets en R&D, (iii) à la mise en œuvre de la stratégie.

Tableau 8 – Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'action

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et salariés, BioAlliance Pharma a mis en place des plans d'octroi de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) de 2003 à 2005. A ce dispositif ont succédé en 2006 l'attribution d'options de souscription d'actions, en 2008 l'octroi d'actions gratuites et en 2010 deux nouveaux plans d'options de souscription d'actions, un plan « dirigeants » et un plan « salariés ». Dans chacun des cas, les plans ont bénéficié aux dirigeants et à l'ensemble des salariés du Groupe.

Les membres indépendants du Conseil ont également bénéficié de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) de 2003 à 2008.

Au cours de l'exercice 2010, les bénéficiaires n'ayant pas exercé leurs bons autorisés en 2005 (catégories J) depuis leur attribution, ont du renoncer à les exercer lors de leur arrivée à expiration, compte tenu du cours de l'action.

Qu'il s'agisse des options de souscription d'actions ou des bons de souscription d'actions, le prix d'exercice est déterminé comme la moyenne des vingt derniers cours de bourse précédant la date d'attribution.

Les conditions d'exercice des options de souscription d'actions du plan 2010 sont décrites dans le commentaire du tableau 4 ci-dessus.

Tableau 8

Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital Information sur les BSPCE et les SO attribués aux dirigeants mandataires sociaux				
Date d'assemblée	BCE-J3 AG 07/11/05	BSA-K3 AG 16/05/06	SO 2006(1) AG 16/05/06	SO Dir.2010(1) AG 22/04/10
Date du Directoire/Conseil d'administration	30/01/2006	10/10/2007	30/10/2006	25/08/2010
Actions pouvant être souscrites par :	1 bon/4 actions	1 bon/1 action	1 SO/1 action	1 SO/1 action
<i>les dirigeants mandataires sociaux</i>	120 000	11 000	120 000	25 000
<i>Dominique Costantini</i>	60 000	N/A	60 000	15 000
<i>Gilles Avenard</i>	60 000	N/A	60 000	N/A
<i>Pierre Attali</i>	N/A	11 000	N/A	10 000
Point de départ d'exercice	30/01/06	10/04/2008	30/10/07	25/08/2014
Date d'expiration	07/11/10	09/10/2012	30/10/11	25/08/2020
Prix de souscription	10,64	11,18	12,74	5,70
Modalités d'exercice	Vesting/4 ans	Vesting/4 ans	Vesting/4 ans	4 ans après attribution sous réserve de conditions de performance
Actions souscrites au 31/12/2010	0	0	0	0
Bons/options annulés-caduques	30 000	0	60 000	0
Bons/options restants fin 2010	0	11 000	60 000	25 000

Tableau 8

Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital			
Information sur les BSA attribués aux membres du Conseil de surveillance			
Date d'assemblée	BSA-J1 et J5 AG 07/11/05	BSA-K1 AG 16/05/06	BSA-L AG 29/04/08
Date du Directoire	30/01/06	09/06/06	17/12/08 (1) 22/10/09 (2)
Actions pouvant être souscrites par :	1 bon/4 actions	1 bon/1 action	1 bon/1 action
<i>Les mandataires sociaux</i>	20 000	20 000	48 000
<i>Jean-Marie Zacharie</i>			18 000 (1)
<i>François Sarkozy</i>	20 000	20 000	12 000 (1)
<i>Gilles Marrache</i>			6 000 (1)
<i>Michel Arié</i>			6 000 (1)
<i>André Ulmann</i>			6 000 (2)
Point de départ d'exercice des BSA	30/01/06	09/12/06	17/06/09 (1) 22/04/10 (2)
Date d'expiration	07/11/10	08/06/11	16/12/13 (1) 21/10/14 (2)
Prix de souscription	10,64	12,51€ (1)	2,95€ (1) 5,34€ (2)
Modalités d'exercice	N/A	Vesting/4 ans	Vesting/4 ans
Actions souscrites au 31/12/2010	0	0	7 500
Total des BSA annulés ou caduques	5 000	20 000	22 500
BSA restants en fin d'exercice	0	0	18 000

Tableau 9 – Options de souscription ou d'achat d'actions consenties pendant l'exercice aux dix premiers salariés non mandataires sociaux ou levées par ces derniers

Aucune levée d'options n'est intervenue au cours de l'exercice 2010.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 22 avril 2010, dans sa vingtième résolution, a conféré au Conseil d'administration l'autorisation de consentir un nombre maximum de 150.500 options de souscription d'actions aux salariés non mandataires sociaux de la Société, chaque option donnant droit à une action.

Au cours de l'exercice 2010, 137 000 options ont été attribuées aux salariés non mandataires sociaux.

Tableau 9

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options attribuées	Prix moyen pondéré	Plan n° 1	Plan n° 2
Options consenties, durant l'exercice aux dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	67 800	5,69	SO 2010(1)	SO 2010(2)

Tableau 10 – Récapitulatif des éléments concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Comme mentionné ci-dessus, la conformité de la Société au Code MiddleNext de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites est précisée dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.5.1.7 du présent document de référence : la Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives aux dirigeants mandataires sociaux.

Le Directeur général de BioAlliance Pharma, co-fondateur de l'entreprise, cumule son mandat social avec un contrat de travail. Les circonstances qui ont présidé à cette décision tiennent essentiellement à l'importance déterminante de son savoir-faire et, corrélativement, de sa fonction de Direction technique.

Tableau 10

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus à raison de la cessation/ changement de fonctions		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Dominique Costantini Directeur général 1 ^{ère} nomination : 19/12/1997 Date fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	oui			non		non		non
Gilles Avenard Directeur général délégué 1 ^{ère} nomination : 19/12/1997 Date fin Mandat : 04/08/2010	oui			non		non		non
Pierre Attali Directeur général délégué Début mandat : 22/07/2010 Date fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	oui			non		non		non
Judith Greciet Directeur général délégué Début mandat : 03/03/2011 Date fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	oui			non		non		non

Engagements de toutes natures correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus par la Société à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions des mandataires ou postérieurement à celle-ci : Il n'existe pas, dans le Groupe, de tels engagements soumis à la procédure de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la Société n'a pas attribué de titres de capital ni de titres de créances aux dirigeants. Elle leur a attribué les options de souscription d'actions décrites au tableau 4 ci-dessus.

Conformément aux dispositions des articles L.225-197-1 et L.225-185 du Code de commerce, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations, a fixé la quotité d'actions (actions attribuées ou actions issues de levées d'options) que les dirigeants mandataires sociaux de BioAlliance Pharma ont l'obligation de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions. Cette quotité a été établie à 50% de chaque attribution de titres donnant accès au capital, avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale. Cette disposition s'applique aux options consenties et aux actions attribuées postérieurement au 31 décembre 2006.

Par ailleurs, l'engagement de retraite du Groupe BioAlliance Pharma au 31 décembre 2010 s'élève à 114.476 euros (comptes consolidés IFRS).

5.2.2. Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société

L'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société est présenté au 31 décembre 2010 :

Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2010	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	Nombre d'actions gratuites	% total après exercice potentiel des bons et options
Dominique Costantini	404 555	2,99	-	75 000	-	3,54
Pierre Attali	2 380		11 000	10 000	8 000	0,17
André Ulmann	-		6 000			
Michel Arié	100		6 000			
Gilles Marrache	500		6 000			
Catherine Dunand	-		-			

5.3. RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS RÉGLEMENTÉS

Exercice clos le 31 décembre 2010

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

1. Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

1.1 Avec la société Cemag SARL

Personne concernée : Monsieur André Ulmann, Président du conseil d'administration de BioAlliance Pharma et salarié de Cemag SARL.

1.1.1 Nature et objet

Convention de prestations de services entre votre société et la société Cemag SARL, autorisée par votre conseil d'administration en date du 23 juin 2010, et conclue le 1er juillet entre votre société et Monsieur André Ulmann.

1.1.2 Modalités

Cette convention porte sur des prestations ponctuelles de conseil stratégique fournies par Monsieur André Ulmann.

Au titre de cette convention, votre société a constaté en charges un montant de 3.750 € au 31 décembre 2010.

1.2 Avec la société Promontoire SAS

Personne concernée : Madame Catherine Dunand, administrateur de BioAlliance Pharma et Présidente de Promontoire SAS.

1.2.1 Nature et objet

Convention de prestations de services entre votre société et la société Promontoire SAS, autorisée par votre conseil d'administration en date du 23 juin 2010, et conclue le 6 juillet 2010 entre votre société et Madame Catherine Dunand.

1.2.2 Modalités

Cette convention porte sur des prestations ponctuelles de conseil stratégique fournies par Madame Catherine Dunand.

Au titre de cette convention, votre société a constaté en charges un montant de 3.750 € au 31 décembre 2010.

2. Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

2.1 Avec la société Laboratoires BioAlliance Pharma

2.1.1 Nature et objet

Convention de gestion de trésorerie entre votre société et sa filiale, la société Laboratoires BioAlliance Pharma, autorisée par le Conseil de surveillance du 4 septembre 2007, et conclue le 17 septembre 2007 entre votre société et Laboratoires BioAlliance Pharma.

2.1.2 Modalités

Cette convention permet de mettre en œuvre un système de gestion centralisée de trésorerie conformément aux dispositions de l'article 511-7 du Code monétaire et financier. Elle a pour objectif d'optimiser la gestion des besoins et excédents de trésorerie en vue de minimiser les intérêts payés au titre du découvert et de faciliter le placement à court terme des fonds excédentaires.

2.2 Avec Monsieur Gilles Avenard

2.2.1 Nature et objet

Convention de prise en charge des frais correspondant à la défense de Monsieur Gilles Avenard, ancien membre du directoire, dans le cadre du litige opposant votre société à la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et à la société Viralliance Inc. ou EVI (ci-après dénommée la « procédure américaine »), autorisée par le Conseil de surveillance en date du 29 octobre 2008 et conclue le 30 octobre 2008 entre votre société et Monsieur Gilles Avenard.

2.2.2 Modalités

Monsieur Gilles Avenard est assigné dans le cadre de la procédure américaine en qualité d'Administrateur de la société EVI. Il occupe cette fonction suite à un accord qui prévoit la désignation d'un représentant de BioAlliance Pharma au sein du Conseil d'Administration d'EVI. Les faits qui lui sont reprochés ont donc pour origine ses fonctions au sein de la société BioAlliance Pharma.

Les frais de défense propres à Monsieur Gilles Avenard n'étant pas individualisés dans le montant global de la procédure, ce montant ne peut vous être communiqué.

Paris et Paris-La Défense, le 5 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Olivier Bochet

5.4. FACTEURS DE RISQUE ET GESTION DES RISQUES

Le groupe BioAlliance Pharma poursuit depuis 2008 la formalisation d'une démarche de gestion des risques qui vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus clés de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques, notamment par la mise en œuvre du processus de contrôle interne et celle de mesures préventives spécifiques. Cette démarche a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités du Groupe, elle est décrite dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.5. du présent document de référence.

Le groupe BioAlliance Pharma est exposé aux règles et aux risques caractéristiques du secteur pharmaceutique. Au titre de ces règles, ses activités sont encadrées par un corpus réglementaire précis et par des référentiels de bonnes pratiques propres à ce métier (cf. section 2.2.2. du présent document de référence). En ce qui concerne les risques, du fait des spécificités de l'entreprise et de ses choix stratégiques, un certain nombre de risques habituels à l'industrie pharmaceutique sont actuellement non significatifs pour BioAlliance Pharma. Il s'agit par exemple des risques environnementaux, notamment la remise en état des sites et les coûts de mise en conformité, qui n'affectent pas le Groupe dans la mesure où celui-ci sous-traite son activité de production.

Dans ce contexte, BioAlliance Pharma a mis à jour sa cartographie des risques au 31 décembre 2010. Il s'est agi de réévaluer les risques dans la perspective des objectifs stratégiques de la Société pour l'année 2011 et de prendre en compte l'évolution de l'activité : évolution du portefeuille de R&D et transfert de certains processus clés vers les partenaires commerciaux. La volonté d'améliorer la lisibilité de l'ensemble a également conduit à regrouper certains risques pour une meilleure cohérence.

Il en est résulté un total de soixante-dix risques (contre une centaine à la clôture 2009), répertoriés en catégories qui couvrent tous les processus de l'entreprise : Recherche & Développement, Affaires réglementaires, Production commerciale, Gestion des partenariats commerciaux, Acquisition de produits et/ou licences, Pharmacovigilance des produits commercialisés, Juridique et Propriété Industrielle, Finances, Ressources humaines, Informatique.

Les risques identifiés comme majeurs ou significatifs sont présentés ci-dessous.

BioAlliance Pharma considère qu'il n'y a pas d'autres risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou sa capacité à réaliser ses objectifs hormis les risques présentés.

5.4.1. Les risques liés à l'activité de la Société

5.4.1.1. Risques liés à la recherche et au développement des médicaments

Le risque d'un effet secondaire grave lors d'un essai clinique ou de résultats négatifs d'un essai clinique pourrait affecter la croissance de BioAlliance Pharma

Pour obtenir l'AMM d'un produit, la Société doit réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité de ce produit.

Dans le cas où des patients viendraient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques (comme ce fut le cas avec la suspension de l'essai doxorubicine Transdrug™ en juillet 2008). 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.

Par ailleurs, la Société pourrait décider, au vu de résultats négatifs, d'abandonner des projets de développement qu'elle estimait initialement prometteurs.

L'incapacité de la Société à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet négatif significatif sur sa capacité à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

Pour minimiser ce risque, la Société a construit son portefeuille de produits en partie sur des médicaments innovants conçus à partir de principes actifs déjà existants sur le marché, dont les profils d'efficacité et de tolérance sont bien établis. Par ailleurs, la Société conduit ses essais en s'entourant du maximum de précautions, en particulier, dans la définition des protocoles, le recours aux experts associés et l'étude des produits concurrents.

Le risque de retards importants dans le déroulement de ses essais cliniques pourrait affecter la croissance de BioAlliance Pharma

La réalisation d'essais cliniques s'échelonne en règle générale sur plusieurs années et s'avère très coûteuse. Cette réalisation dépend de plusieurs paramètres importants tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature du protocole clinique, la proximité des patients et des sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients, la disponibilité de quantités suffisantes de produits, l'assistance des tiers et la conformité aux normes réglementaires.

BioAlliance Pharma a poursuivi au cours de l'exercice 2010 les essais cliniques initiés fin 2009 sur trois nouveaux produits. Si pour des raisons liées à l'un ou plusieurs des paramètres cités ci-dessus, un retard important venait à se produire dans un essai et que les temps de développement s'écartent significativement des estimations, ceci pourrait avoir un impact négatif sur la capacité de la Société à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

Ce risque diminue en criticité au fur et à mesure de l'avancée en développement des produits de la Société. Avec plusieurs produits déjà commercialisés ou proches de l'être, l'impact d'un décalage significatif dans le déroulement d'un essai d'un produit affectera moins l'équilibre de l'ensemble.

5.4.1.2. Risques liés l'externalisation de capacités de R&D et de production de la Société

La Société se trouve dans une situation de dépendance à l'égard des prestataires intervenant dans le cadre des essais cliniques qu'elle initie.

Pour la mise en œuvre de ses essais cliniques, la Société recourt à différents prestataires, en France comme à l'étranger. La qualité des résultats des essais dépend notamment de la qualité de réalisation des prestations attendues et de leur conformité avec les cahiers des charges initialement fixés ainsi qu'avec les référentiels applicables.

La défaillance d'un sous-traitant intervenant dans un essai clinique, la perte de données, des retards ou erreurs de traitement de données pourraient avoir un effet défavorable sur la validité des essais et la constitution des dossiers réglementaires des produits en développement de la Société.

Pour faire face à ce risque, BioAlliance Pharma met un œuvre des processus d'audit de ses sous-traitants et effectue un suivi rigoureux à toutes les étapes des essais cliniques.

La Société se trouve dans une situation de dépendance à l'égard de tiers pour la fabrication de ses produits, ce qui pourrait affecter sa capacité à développer et à commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

Dans le cadre de sa stratégie, BioAlliance Pharma sous-traite la fabrication de ses produits en cours de développement. Bien qu'elle estime que le nombre de sous-traitants pouvant lui offrir des capacités 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, leurs délais de mise à disposition ou leur conformité, affectant de ce fait la conduite des essais ou des procédures qui les concernent.

Par ailleurs, la Société confie à des tiers la production de ses produits commercialisés. A la date de dépôt du présent document de référence, ceci concerne le Loramyc® en Europe / Oravig® aux Etats-Unis. En cas de défaillance des producteurs, d'interruption ou de problème de qualité dans la fourniture des produits, la Société pourrait se trouver provisoirement dans l'incapacité d'approvisionner ses partenaires commerciaux, ce qui porterait atteinte à sa réputation et affecterait son chiffre d'affaires et sa rentabilité.

La Société a engagé le processus de sélection d'une source alternative de fabrication pour le Loramyc®, ce qui implique la revalidation des procédures de fabrication du produit. Ce processus est en cours à la date de dépôt du présent document de référence.

5.4.1.3. Risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments

Risque lié à l'obtention tardive des prix et taux de remboursement ou à un niveau inférieur aux prévisions

Décidé par des commissions et organismes publics, le prix des médicaments échappe largement au contrôle de la Société et se trouve fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la Collectivité. 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 capacité de BioAlliance Pharma 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 et les organisations de gestion des soins dans les différents pays où ils sont commercialisés. Si les délais de la procédure de négociation de prix entraînaient un décalage significatif de mise sur le marché ou si un produit de la Société n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

Risque de déremboursement d'un produit commercialisé

La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à renforcer les contrôles des gouvernements sur les prix des médicaments. D'une manière générale dans le monde occidental, la pression sur les prix et le remboursement des médicaments s'intensifie et l'on assiste à un déremboursement croissant de certains produits.

La Société ne peut donc garantir qu'elle réussisse à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires et sa rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

La Société travaille en réseau avec des consultants spécialisés et des experts médico-économiques internationaux afin d'anticiper les informations nécessaires, soutenir efficacement ses dossiers de prix dans les différents pays concernés et maintenir un niveau de publications qui permette de confirmer régulièrement le service médical rendu.

5.4.1.4. Risques liés aux accords de partenariats commerciaux

Le risque de performances commerciales insuffisantes d'un partenaire en licence peut limiter le chiffre d'affaires des produits de la société et affecter significativement sa croissance

Dans le cadre de sa stratégie, la Société est amenée à rechercher des partenaires pour la commercialisation de ses produits.

BioAlliance Pharma a confié au groupe Therabel la commercialisation du Loramyc® et du Setofilm® en Europe, y compris la France. Aux Etats-Unis, c'est la société Strativa Pharmaceuticals (division spécialisée du groupe Par Pharmaceutical) qui commercialise Oravig® depuis septembre 2010, suite à l'enregistrement du produit sur le territoire américain en avril 2010.

La Société pourrait être affectée par des performances commerciales insuffisantes de ses partenaires, du fait de la non couverture de certains territoires ou plus généralement d'une insuffisance de moyens mis en œuvre. Ceci a conduit BioAlliance Pharma à reprendre, en février 2009, les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe pour les confier à un nouveau partenaire, le groupe Therabel, en mars 2010.

Par ailleurs, BioAlliance Pharma a signé en 2008 des accords pour la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) en Asie du Sud-Est. La Société ne peut garantir que l'enregistrement du miconazole Lauriad® sera obtenu dans les pays asiatiques, notamment en Chine, dans les délais estimés, ni que ses partenaires obtiendront un prix satisfaisant permettant le lancement du produit.

Pour prévenir ces risques, la Société a prévu des clauses garantissant ses intérêts dans ses différents contrats de licence. Par ailleurs, elle assure un suivi de ses partenaires et conserve en interne les compétences nécessaires à leur coordination et au suivi de leur déploiement marketing et commercial.

5.4.1.5. Risques liés à la sécurité des produits commercialisés

La responsabilité du fait des produits représente traditionnellement un risque important pour l'industrie pharmaceutique. En effet, tous les effets secondaires possibles d'un produit ne peuvent être détectés au cours des essais préalables à l'obtention de son AMM. Une revue systématique et une analyse régulière des données recueillies dans le cadre des essais cliniques et de la surveillance réalisée après la commercialisation fournissent des informations supplémentaires (par exemple sur la survenue d'effets indésirables rares ou spécifiques à une population donnée), qui peuvent amener à une modification du résumé des caractéristiques du produit, une restriction des indications thérapeutique voire éventuellement la suspension ou le retrait du produit.

BioAlliance Pharma a contracté une assurance spécifique responsabilité produits pour couvrir le risque de sécurité lié à la commercialisation de Loramyc®/Oravig® en Europe et aux Etats-Unis. Cependant, ce facteur de risque est fortement réduit du fait que ce médicament est conçu à partir de principes actifs déjà existants sur le marché, avec des profils d'efficacité et de tolérance très bien établis.

Par ailleurs, la Société dispose d'un système de pharmacovigilance conforme aux exigences de la réglementation internationale et ayant été inspecté par les autorités de santé.

5.4.2. Les risques juridiques

5.4.2.1. Enjeux et contraintes liés à l'environnement réglementaire

Un des enjeux majeurs de la Société consiste à réussir à développer des produits jusqu'à leur phase de commercialisation, dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

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 (voir la section 2.2.2 du présent document de référence). Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à un renforcement de cet environnement réglementaire. Les autorités de santé, et notamment la FDA et l'EMA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes, en particulier en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

En conséquence, le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est long et complexe et son résultat est imprévisible. De plus, les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre.

Pour une société de croissance comme BioAlliance Pharma, dont la majeure partie du portefeuille de produits est encore en développement, les aléas liés, d'une part à la constitution d'un dossier de demande d'AMM et d'autre part, à sa phase d'instruction par les autorités réglementaires, comportent des risques majeurs dont les impacts financiers peuvent être significatifs.

Aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays, les autorités sont susceptibles :

- de demander des essais supplémentaires pour valider l'enregistrement du produit ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- de retarder de manière significative pour la Société la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

Pour faire face à ces risques susceptibles d'augmenter ses coûts et de diminuer ses revenus futurs, la Société s'est dotée de compétences solides en matière clinique et réglementaire, coordonne étroitement ses sous-traitants pharmaceutiques et cliniques afin de s'assurer de la qualité et de la disponibilité des données des essais et maintient des liens actifs avec les agences réglementaires tout au long de la procédure d'enregistrement.

5.4.2.2. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété industrielle

Risque que des brevets délivrés ou concédés en licence à la Société soient contestés par des tiers ou invalidés

BioAlliance Pharma dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques. Grâce à ses brevets et autres droits de propriété industrielle, BioAlliance Pharma détient l'exclusivité sur les produits issus de sa recherche ou acquis en licence : elle dispose des droits relatifs à trois cent dix-huit brevets ou demandes de brevets publiées, dont deux cent vingt ont fait l'objet de brevets délivrés dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

La capacité de la Société à commercialiser avec succès ses produits dépendra donc notamment de son aptitude à obtenir, maintenir et protéger ses droits de propriété industrielle.

Dans le domaine pharmaceutique, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. En particulier, aucune politique mondiale uniforme n'a, jusqu'à présent, émergé sur le contenu des brevets octroyés dans les domaines des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Des incertitudes résultent également de l'apparition éventuelle de nouvelles antériorités.

En ce qui concerne l'étendue des protections revendiquées, certains des brevets de la Société peuvent couvrir des produits dérivés de composés protégés par des brevets détenus par des tiers.

En ce qui concerne l'apparition éventuelle de nouvelles antériorités, les demandes de brevet ne sont jamais publiées avant un délai de dix-huit mois à compter de leur premier dépôt et, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. De ce fait, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres demandes de brevets non encore publiées, appartenant à des tiers, peuvent constituer une antériorité non décelable. Le dépôt d'une demande de brevet ou la délivrance d'un brevet ne garantit donc pas sa validité, ni son applicabilité, qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Dans le cas où des tiers revendiqueraient un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété industrielle de la Société, 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.

Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété industrielle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété industrielle 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.

Face à ces risques, la Société met en œuvre une stratégie « Propriété industrielle » proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement, aussi bien en ce qui concerne la détection des inventions, pour multiplier les protections, que s'agissant de la veille sur les publications et les procédures brevets de tiers.

Risques liés à la tombée dans le domaine public des brevets utilisés ou à la fin de la licence d'exploitation ou à l'apparition à terme de génériques sur les produits commercialisés

Les produits commercialisés de la Société pourraient faire l'objet d'une concurrence à l'expiration de leur protection par des droits de propriété ou d'exploitation, par l'introduction sur le marché de médicaments comparables ou par le développement de génériques, ce qui entraînerait une baisse des prix et/ou du volume des ventes et pourrait avoir un effet négatif sur l'activité et la situation financière de la Société.

Ces risques ne sont actuellement pas significatifs pour BioAlliance Pharma car, d'une part, la Société développe l'essentiel de son portefeuille de produits sur des marchés de niche qui ne constituent pas des cibles privilégiées pour les génériques et, d'autre part, dans le cadre de sa stratégie « Propriété industrielle », la Société dépose régulièrement de nouvelles demandes de brevets greffées sur les familles existantes.

En ce qui concerne la technologie Lauriad™, BioAlliance Pharma détient elle-même les droits de propriété intellectuelle des produits qu'elle développe. Ces médicaments sont principalement protégés par deux familles de brevets délivrés ou en phase de délivrance qui leur confèrent une longue période de protection, jusqu'en 2022 pour la première et 2027 pour la deuxième. De plus, de nouvelles demandes de brevets ont été déposées pour étendre cette période de protection pour les nouveaux produits issus de la technologie Lauriad™.

5.4.3. Les risques financiers

5.4.3.1. Risques d'insuffisance de ressources financières

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 31 décembre 2010, les pertes cumulées de la Société s'élevaient à 84,9 millions d'euros en normes comptables françaises et atteignaient 85,2 millions d'euros pour l'ensemble du Groupe (comptes consolidés en normes IFRS). 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.

Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront. Toutefois, les deux produits les plus avancés, Loramyc®/Oravig® et Setofilm® génèrent déjà des revenus, grâce aux accords de partenariat signés depuis 2007. A la date de dépôt du présent document de référence, ces produits correspondent à des paiements d'étapes attendus des partenaires (notamment 5 millions d'euros non conditionnels attendus de la société Therabel en 2011-2012) et à des royalties sur les ventes de Loramyc®/Oravig® aux Etats-Unis et en France. Ce flux de revenus devrait d'intensifier au cours des prochaines années avec la croissance des ventes dans ces deux pays, ainsi qu'avec de nouveaux lancements en Europe.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à commercialiser avec succès ses produits avec ses partenaires et également de sa capacité à conclure de nouveaux accords de partenariat sur les différents produits de son portefeuille. En cas de délai important dans l'identification et la négociation de nouveaux partenariats ou de retard dans la croissance des ventes et la prise de parts de marché, le Groupe pourrait ne pas atteindre l'équilibre avant plusieurs années.

D'autre part, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter au fur et à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. Toutefois, la Société pourrait avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de facteurs tels que :

- des opportunités de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de produits, de technologies ou d'autres activités ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables à leur commercialisation.

5.4.3.2. Risque de change

Au cours de l'année 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusif avec la société Par Pharmaceutical située aux Etats-Unis, pour un montant total de 65 millions de dollars. 35 millions de dollars ont été reçus à par la Société à la date de dépôt du présent document de référence et convertis en euros pour une contrevaletur globale de 26 millions d'euros. 30 millions de dollars restent à recevoir et seront payés lors de l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires. En 2008, la Société a également signés deux accords de licence en Asie du Sud Est pour Loramyc® avec les sociétés Handok et NovaMed pour un montant total de 16.5 millions de dollars dont 2.5 millions de dollars ont été reçus à la signature ; pour ces deux accords, des paiements seront également reçus par BioAlliance Pharma en fonction des obtentions d'AMM ou du lancement du produit ainsi que de l'atteinte d'étapes de ventes.

Etant donné l'incertitude concernant ces éléments déclencheurs ainsi que la date probable des paiements, la Société n'a pas mis en œuvre de couverture du risque de change. Il est donc possible que le taux de change EUR/USD évolue de manière défavorable pour la Société et que le montant total converti en euros soit moins important qu'initialement anticipé. Dès que les hypothèses de versement seront confirmées, la Société entend sécuriser ces flux en dollars.

En ce qui concerne le fonctionnement courant de la Société, l'essentiel des recettes et paiements sont en euros et il n'y a pas de risque de change.

5.4.3.3. Risque de taux

La Société n'ayant pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

5.4.3.4. Risque sur actions

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement investie en OPCVM monétaires sur lesquels le risque sur actions est inexistant. Ces placements sont immédiatement disponibles et à volatilité très faible, ils ne présentent donc pas de risque de liquidité. Une information sur la valeur de marché du portefeuille de valeurs mobilières de placement est incluse dans l'annexe aux comptes consolidés à la section 4.1. du présent document de référence.

5.4.4. Assurance et couverture des risques

Pour mettre en œuvre sa politique d'assurances, la Société œuvre en collaboration avec un courtier spécialisé dans le domaine des biotechnologies, qui dispose d'un cabinet associé aux Etats-Unis et le cas échéant de correspondants locaux dans divers pays. La Société dispose d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment pour ses essais cliniques en France, aux Etats-Unis, et dans tous les pays concernés.

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

- Une police d'assurance de « responsabilité civile » couvrant :
 - la « responsabilité civile exploitation », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux activités de la Société ;
 - la « responsabilité civile produits », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux produits de la Société, tant avant qu'après livraison, et incluant le sous-traitant de production Catalent, en tant qu'assuré additionnel, pour les produits fabriqués par ce dernier pour le compte de la Société ;
 - la « responsabilité civile défense pénale et recours ».
- Une police d'assurance « responsabilité des dirigeants et mandataires sociaux » garantissant les mises en cause dans l'exercice de leurs fonctions.
- Une police d'assurance « dommages aux biens » qui couvre notamment les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces, ainsi que les risques locatifs, dans les locaux de la Société à Paris et à Châtenay-Malabry.
- Des 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 et de la législation 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. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, 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 dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. La Société estime être suffisamment couverte pour chacun des essais en cours.

- Une police d'assurance « hommes-clef » garantissant les risques d'accidents corporels dont les dirigeants pourraient être victimes.
- Une police d'assurance « stock et transit », couvrant le stockage et le transport des produits de la Société.

Au cours de l'exercice 2010, les contrats d'assurances ont été revus et renégociés, à garanties constantes voire améliorées.

La définition de la politique d'assurances s'inscrit dans un souci d'efficacité, tant dans la négociation que dans la gestion des polices. C'est au regard du développement et de l'internationalisation des activités du Groupe que la politique de gestion des risques devrait se poursuivre, en étroite cohérence avec l'évolution de nos activités.

5.5. RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Mesdames, Messieurs,

Conformément à l'article L. 225-37 du Code de commerce, j'ai l'honneur de vous rendre compte dans le présent rapport, en ma qualité de Président d'administration, de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux de ce Conseil au cours de l'exercice 2010 ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport, préparé par la Direction Administrative et Financière de la Société, a été soumis au Comité d'audit puis approuvé par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 3 mars 2011.

5.5.1. Gouvernement d'entreprise

BioAlliance Pharma, société anonyme de droit français, était dirigée par un Directoire et un Conseil de surveillance jusqu'à l'assemblée générale du 22 avril 2010, qui a adopté le principe du changement du mode d'administration de la Société. Les actionnaires ont nommé un Conseil d'administration de huit membres, dont cinq appartenaient précédemment au Conseil de surveillance.

Ce Conseil d'administration, comme avant lui le Conseil de surveillance, s'est doté d'un règlement intérieur qui précise les règles de composition du Conseil ainsi que les critères d'indépendance de ses membres, détermine les pouvoirs du Conseil d'administration et ceux des Comités ainsi que les limitations apportées aux pouvoirs du Directeur général, précise la nature des devoirs des administrateurs et les règles de déontologie auxquelles ils sont soumis, détaille les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration et des Comités et précise les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Le règlement intérieur du Conseil est disponible sur le site de la Société (www.bioalliancepharma.com).

La Société déclare se conformer aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur. Le Conseil de surveillance a examiné début 2010 le code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites publié en décembre 2009 par MiddleNext²⁶ et décidé, lors de sa séance du 9 février 2010, d'adopter ce code comme code de référence de gouvernement d'entreprise, estimant qu'il est le plus adapté à la taille et à aux problématiques de la Société.

Lors de cette même séance, le Conseil de surveillance a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du code MiddleNext.

La Société respecte les préconisations du code MiddleNext. Le Conseil d'administration nommé par l'assemblée générale des actionnaires du 22 avril 2010 s'est engagé à poursuivre l'application des principes et recommandations de ce code, principes et recommandations intégrés dans le règlement intérieur adopté lors de sa réunion du 2 juin 2010.

²⁶ Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, publié en décembre 2009, consultable sur le site www.middlenext.com.

5.5.1.1. Composition du Conseil de surveillance puis du Conseil d'administration

En vertu des dispositions légales et statutaires, le Conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de quatre ans et rééligibles au terme de leur mandat. En cas de vacance, les administrateurs peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Conformément à son règlement intérieur, le Conseil d'administration s'engage à faire ses meilleurs efforts afin de compter en son sein au moins deux administrateurs indépendants. Pour qualifier l'indépendance des membres, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement, le règlement intérieur du Conseil a retenu les critères d'indépendance suivants :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours de trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été auditeur de l'entreprise au cours des trois dernières années.

Le tableau ci-dessous décrit la composition du Conseil de surveillance puis du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2010. Dans une perspective de continuité et d'équilibre de la gouvernance, l'assemblée générale du 22 avril 2010 a nommé cinq membres du Conseil de surveillance au nouveau Conseil d'administration ainsi que les deux membres de la Direction générale et un nouvel administrateur indépendant.

Nom ou dénomination sociale	Conseil de surveillance du 1 ^{er} janvier au 22 avril 2010	Conseil d'administration nommé le 22 avril 2010
Jean-Marie Zacharie	Président, membre indépendant	-
François Sarkozy	Vice président, membre indépendant	-
André Ulmann	membre indépendant	Président du CA administrateur indépendant
Michel Arié	membre indépendant	administrateur indépendant
Gilles Marrache	membre indépendant	administrateur indépendant
Catherine Dunand	-	administrateur indépendant
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval	membre	administrateur
AGF PE devenue IDInvest représentée par Rémi Droller	membre	administrateur
Dominique Costantini	<i>(Président du Directoire)</i>	administrateur et Directeur général
Gilles Avenard	<i>(Directeur général, membre du Directoire)</i>	administrateur et Directeur général délégué Démission le 4 août 2010

Au cours de l'exercice 2010, Gilles Avenard a démissionné de ses mandats d'administrateur et de Directeur général délégué, en date du 4 août 2010. Il n'a pas été remplacé au Conseil.

Par ailleurs, à la fin de l'exercice 2010, la société IDInvest Partners (précédemment AGF Private Equity) a confié la gestion de sa participation au capital de BioAlliance Pharma à la société Kurma Life Science Partners et démissionné du Conseil en sa faveur.

Le Conseil d'administration en date du 16 décembre 2010 a coopté la société Kurma Life Science Partners, toujours représentée par Rémi Droller.

Au 31 décembre 2010, le Conseil d'administration de la Société est constitué de sept membres, choisis pour leur expertise dans l'industrie pharmaceutique ou leur expérience en matière de gestion. Outre le Directeur général, le Conseil comprend quatre administrateurs indépendants et deux personnes morales représentant les actionnaires :

- André Ulmann, Président du Conseil d'administration, administrateur indépendant ;
- Dominique Costantini, Directeur général et administrateur
- Michel Arié, administrateur indépendant, également Président du Comité d'audit ;
- Catherine Dunand, administrateur indépendant ;
- Gilles Marrache, administrateur indépendant.
- la société ING Belgique représentée par Denis Biju-Duval ;
- la société Kurma Life Sciences Partners représentée par Rémi Droller.

Les mandats arriveront à échéance lors de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

André Ulmann, Président du Conseil, administrateur indépendant

62 ans – Fondateur et Président du Conseil de surveillance du Laboratoire HRA Pharma créé en 1996, société pharmaceutique européenne qui développe et commercialise des médicaments dans le domaine de la santé reproductive et de l'endocrinologie, André Ulmann a débuté sa carrière comme médecin hospitalier et rejoint l'industrie pharmaceutique où il a exercé des fonctions de Responsable de projet international, de Directeur médical et de Responsable R&D en endocrinologie au sein du Groupe Hoechst Roussel. André Ulmann est Docteur en médecine, docteur ès sciences, spécialiste en néphrologie et médecine interne.

Mandats en cours : André Ulmann est également Président du Conseil de surveillance de HRA Pharma depuis 2009 après en avoir été Président-Directeur Général de 1996 à 2009 ; Président du Directoire de Celogos depuis 1996 ; Président du Conseil de Surveillance d'Advicenne Pharma depuis janvier 2009 ; administrateur de Biofront depuis janvier 2010 ; gérant d'AmmTek Sarl, gérant majoritaire de Cemag Sarl et co-gérant de Linepharma Sarl.

Dominique Costantini, Directeur général, administrateur

56 ans - A la tête de la Société, Dominique Costantini a présidé à son développement et à sa croissance, notamment à la mise en place d'alliances stratégiques et à la création d'un portefeuille de brevets. Auparavant, elle a exercé des fonctions managériales au sein de Hoechst Marion Roussel (devenu Sanofi Aventis) en recherche, développement préclinique et clinique et marketing. Elle a collaboré à de nombreux enregistrements et lancements de produits pour les spécialistes, notamment en cancérologie, endocrinologie, immunologie et dans les pathologies infectieuses (antibiotiques - antifongiques). Dominique Costantini est diplômée de Médecine et d'Immunologie à l'Université Paris V.

Autres mandats en cours : Dominique Costantini est Président des filiales Laboratoires BioAlliance Pharma et BioAlliance Pharma Switzerland.

Michel Arié, administrateur indépendant

63 ans - **Consultant indépendant**, Michel Arié a acquis son expertise dans le monde industriel essentiellement au sein du Groupe CNIM (Constructions Industrielles de la Méditerranée) où il a exercé **pendant 27 ans** des fonctions de Direction administrative et financière, notamment en qualité de Directeur Financier en charge du développement, de la diversification et des fusions-acquisitions. Il a auparavant évolué dans les fonctions d'audit interne, de contrôle de gestion, de financement export et financement de projet. Michel Arié est Ingénieur Supélec, diplômé de l'IAE Dauphine.

Mandats échus occupés précédemment au cours des cinq dernières années : administrateur de diverses filiales du Groupe CNIM et membre du Directoire de CNIM SA.

Catherine Dunand, administrateur indépendant

49 ans - Catherine Dunand est administrateur du groupe Altavia (groupe de communication et de marketing) après avoir occupé des fonctions de direction marketing France et international et de direction de centre de profit au sein de grands groupes de l'industrie pharmaceutique (Servier, Hoechst Roussel). Elle dirige des PME depuis dix ans, notamment aux côtés de fonds, dans un contexte de LBO. Catherine Dunand a mené de nombreux projets dans les domaines de la santé et de la communication. Elle est diplômée de l'Ecole Centrale de Lyon et titulaire d'un MBA de l'Insead.

Autres mandats en cours : Présidente du Conseil d'administration de Kalibox, Présidente du Comité de surveillance de Gemology, Présidente de la SAS Promontoires et administrateur de la SAS Yxene.

Mandats échus occupés précédemment au cours des cinq dernières années : Présidente de "Thermes de Bagnoles de l'Orne", "Thalie Spa", Directeur Général de "France Thermes" et "Financière de Millepertuis", Administrateur du CNETh, syndicat professionnel du thermalisme.

Gilles Marrache, administrateur indépendant

42 ans - Vice Président Marketing Business and Operations - Amgen International depuis le 1^{er} janvier 2011, Gilles Marrache était auparavant Président d'Amgen France et Vice président d'Amgen Inc.* après avoir dirigé la filiale Belgique et Luxembourg. Antérieurement, il a exercé différents postes chez Novartis, dans la BU oncologie où il a eu l'opportunité de lancer le Glivec et le Zometa, et a assuré les fonctions de Directeur du Marketing. Il a commencé sa carrière chez le distributeur CERP. Gilles Marrache est docteur en pharmacie de Paris XI et est titulaire d'un MBA de l'ISC Paris.

Autres mandats en cours en 2010 : membre du Bureau et du Conseil d'Administration du LEEM ; Président de l'AGIPHARM (l'Association des Groupes Internationaux pour la Pharmacie de Recherche).

Denis Biju-Duval, représentant permanent d'ING Belgique

56 ans - Denis Biju-Duval est responsable de l'équipe Private Equity d'ING Belgique depuis 2001. Il a débuté sa carrière au sein du Boston Consulting Group. Il a ensuite été Directeur à l'Institut de Développement Industriel, Responsable du Business Development chez Chargeurs, Directeur chez Marceau Investments, Directeur Général d'Investop SA et Directeur Général chez ING Investment Management France. Denis Biju-Duval est ingénieur de formation, titulaire d'un MBA (HEC/ISA - Paris).

La société ING Belgique, entrée au capital de BioAlliance Pharma en 2003, est l'un des principaux actionnaires de la Société. ING a été membre du Conseil de surveillance de 2003 à 2008 puis à partir d'octobre 2009, toujours représentée par Denis Biju-Duval.

Autres mandats en cours : Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés Environnement SA (France), MDXHealth SA (Belgique), Numeca SA (Belgique), Roller Grill SA (France) et Surf SA (France). Il est aussi administrateur de la société Belge Sogam SA (filiale d'ING Belgique) et son représentant permanent dans les sociétés Bienca SA (Belgique), BNLFood Investment SARL (Luxembourg), Elysées GNI Finance S.A (France), Marnix Invest SAS (France) et Sodordeux S.A (France).

Rémi Droller, représentant permanent de Kurma Life Sciences Partners

35 ans - Rémi Droller a rejoint Kurma en tant que Partner en septembre 2010 après une expérience de plus de 10 ans en investissement dans le domaine de la santé. Tout d'abord chez CDC Innovation entre 2000 et 2003, il rejoint ensuite AGF Private Equity (aujourd'hui Idinvest Partners) où il a développé l'activité d'investissement dans les sciences de la vie. Rémi Droller est titulaire d'un Mastère en biologie moléculaire (Paris VI) et d'un Mastère en finance et management de l'innovation (Masternova – AgroPariTech).

Le Conseil d'administration en date du 16 décembre 2010 a coopté la société Kurma Life Science Partners à laquelle IDInvest Partners (précédemment AGF Private Equity), l'un des principaux actionnaires de BioAlliance Pharma, a confié la gestion de sa participation au capital de la Société.

Autres mandats en cours : Rémi Droller est également administrateur de Novagali Pharma et Prosensa. Kurma Life Sciences Partners est administrateur des sociétés Adocia, BMD, Domain Therapeutics, Erytech, Genticel, Indigix, Integragen, Key Neurosciences, Meiogenics, Novagali Pharma et Sterispine.

5.5.1.2. Missions du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société, il valide la stratégie et veille à sa mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales et dans la limite de l'objet social, il peut se saisir de toutes les questions intéressant la bonne marche de la Société.

Le règlement intérieur du Conseil précise l'étendue de ses pouvoirs en matière de contrôle ainsi qu'en matière de nomination et de détermination de la rémunération du Directeur général et des Directeurs généraux délégués.

De plus, certaines décisions de la Direction générale ne peuvent être adoptées et certains actes ou engagements ne peuvent être conclus par le Directeur général ou les Directeurs généraux délégués s'ils n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable du Conseil d'administration. Outre les opérations prévues par la loi, requièrent l'approbation préalable du Conseil d'administration :

- l'arrêté du budget annuel ;
- toute décision d'acquisition ou de cession de société ou de fonds de commerce, ou toute décision de participation dans une société, par quelque moyen que ce soit ;

- toute décision d'acquisition ou de disposition d'actifs ou tout investissement ou contrat qui engage la Société pour un montant supérieur à 400.000 € par an, pour toute décision autre que celles déjà approuvées dans le budget annuel de la Société ;
- toute décision de disposition ou concession d'un droit de propriété intellectuelle ou industrielle significatif ou d'un actif corporel appartenant à la Société.

5.5.1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil

Pour lui permettre d'exercer pleinement sa mission de contrôle, le Conseil d'administration a précisé dans son règlement intérieur qu'il peut 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.

En pratique, préalablement à la tenue des réunions du Conseil, les administrateurs se voient remettre tout document utile à leur information. Cette information est à la charge du Président du Conseil et du Directeur général. En dehors des réunions, les administrateurs peuvent, à leur demande, obtenir toute information qu'ils jugent utile auprès des mêmes personnes. Par ailleurs, les administrateurs sont régulièrement informés par le Directeur général des éléments jugés importants ainsi que des communiqués publiés par la Société.

Les administrateurs sont convoqués par courrier électronique par le Président du Conseil, selon un calendrier préétabli. L'ordre du jour est préparé par le Directeur général en concertation avec le Président du Conseil et communiqué aux autres administrateurs au moins une semaine avant la réunion, avec les documents préparatoires y afférent. Un dossier détaillant le contenu des sujets à l'ordre du jour, préparé par la Direction générale, est remis à chaque administrateur en séance.

Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal dont le projet est transmis aux administrateurs pour recueillir leurs observations. Le procès verbal définitif est approuvé lors de la séance suivante et signé par le Président et un autre administrateur du Conseil ayant participé à la réunion.

Les représentants du Comité d'entreprise assistent aux réunions ainsi que les Commissaires aux comptes de la Société à l'occasion des Conseils d'arrêté annuel et semestriel des comptes.

Le Conseil d'administration est assisté de deux Comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le Comité d'audit et le Comité des rémunérations et des nominations. Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de nommer d'autres comités spécialisés, qui exercent leur activité sous la responsabilité du Conseil.

Conformément aux dispositions de la recommandation 15 du Code MiddleNext, le Conseil est invité à s'interroger annuellement sur son fonctionnement. Le nouveau Conseil d'administration, nommé en avril 2010, a fixé dans son règlement intérieur adopté en juin 2010 les modalités selon lesquelles il procède à cette évaluation. Il est prévu que celle-ci ait lieu à un rythme annuel, en conséquence, l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration a été inscrite à l'ordre du jour de sa réunion de mai 2011.

5.5.1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2010

Au cours de l'exercice écoulé, le Conseil - Conseil de surveillance puis Conseil d'administration - s'est réuni à onze reprises, dont une par téléphone, en conformité avec les dispositions prévues pour ce cas par le règlement intérieur. Le Président du Conseil a présidé la totalité des réunions, le taux de participation de l'ensemble des membres étant de 81%.

A chacune des réunions, une analyse détaillée des principaux faits marquants, un point sur l'avancement des projets de recherche et développement ainsi qu'un rapport financier ont été présentés au Conseil, par le Directoire et le Directeur financier jusqu'en avril 2010 puis, à compter de la nomination du Conseil d'administration, par le Directeur général et le Directeur financier. Les questions d'orientation stratégique, de gestion des partenariats en place et de recherche de nouveaux partenariats ont également été discutées.

Le Conseil de surveillance a procédé à l'examen des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2009 lors de sa réunion du 3 mars 2010, en présence des commissaires aux comptes. En février et avril 2010, il a également examiné les chiffres d'affaires annuel et trimestriel consolidés ainsi que le rapport trimestriel d'activité présenté par le Directoire.

Le Conseil d'administration a procédé à l'arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2010 lors de sa réunion du 25 août 2010, en présence des commissaires aux comptes. En juillet et octobre 2010, il a également arrêté le chiffre d'affaires trimestriel.

Le Conseil a régulièrement pris connaissance des éléments de la communication financière sur laquelle il a exprimé son avis.

5.5.1.5. Comité d'audit

La Société avait pris en compte dès l'exercice 2009, dans le règlement intérieur du Conseil, l'élargissement des missions du Comité d'audit résultant des dispositions de l'Ordonnance du 8 décembre 2008, transposant la 8^{ème} Directive européenne. La Société a ensuite pris connaissance des recommandations AMF relatives au rapport du groupe de travail Poupart-Lafarge sur le comité d'audit et s'appuie sur ce rapport pour rendre compte, dans le présent document, des travaux du Comité d'audit.

La Société applique les recommandations relatives aux quatre missions légales du Comité d'audit, mentionnées dans le règlement intérieur du Conseil d'administration. A ce titre, le Comité d'audit est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'élaboration de l'information financière ;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- de l'indépendance des commissaires aux comptes.

En ce qui concerne la composition du Comité d'audit, le Conseil d'administration a décidé de nommer deux membres indépendants, selon les mêmes critères que ceux appliqués pour les membres du Conseil, et présentant des compétences particulières en matière financière et comptable. Le Président du Comité en particulier, Michel Arié, déjà nommé précédemment à la même fonction par le Conseil de surveillance, a exercé au cours de sa carrière des fonctions d'audit interne, de contrôle de gestion et de direction administrative et financière. Le second membre est Catherine Dunand. Ce nombre de deux a été jugé suffisant eu égard au nombre total d'administrateurs de la Société (sept pendant la majeure partie de l'année).

Le règlement intérieur du Conseil précise les missions légales du Comité d'audit ainsi que ses modalités d'organisation, notamment le nombre minimum de réunions par an. Il précise également que le Comité 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. La faculté de recourir à des experts est également prévue, sous réserve de l'approbation préalable du budget de l'étude par le Conseil.

Au cours de l'exercice 2010, le Comité s'est réuni quatre fois, dont une réunion consacrée spécifiquement à sa mission de suivi des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques mis en place par la Société. Son activité a porté notamment sur l'examen des comptes de l'exercice 2009 et des comptes intermédiaires 2010 et la revue des problématiques comptables y afférentes, le bilan de la mission des commissaires aux comptes et la revue du projet du rapport du Président sur le contrôle interne.

Les commissaires aux comptes étaient présents aux deux réunions d'examen des comptes (annuels et semestriels) et le Comité a eu l'opportunité, à cette occasion, de s'entretenir avec eux en l'absence des représentants de la Société.

Le Président du Comité d'audit a présenté au Conseil un rapport sur les travaux du Comité à la suite de chacune de ses réunions. Les comptes rendus des réunions du Comité relatives à l'examen des comptes annuels et semestriels ont été repris dans les procès-verbaux du Conseil.

5.5.1.6. Comité des rémunérations et des nominations

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'administration en ce qui concerne la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres de la Direction générale, la répartition des jetons de présence à allouer aux administrateurs et la fixation d'éventuelles rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil, ainsi qu'en ce qui concerne toute modification de la composition du Conseil d'administration ou de la Direction générale. Conformément au principe d'exhaustivité, il se prononce également sur les projets d'attribution de stock-options et d'actions gratuites aux dirigeants et sur les conditions de performance qui y sont attachées.

La composition du Comité des rémunérations a été modifiée au cours de l'exercice 2010. Dans la première partie de l'exercice, le Comité des rémunérations comprenait deux membres indépendants du Conseil de surveillance, le Président, Jean-Marie Zacharie et le Vice-président, François Sarkozy, ainsi qu'un expert qui présidait le Comité, Dominique Jolivet.

A compter du 22 avril 2010, le Conseil d'administration a constitué un Comité des rémunérations et des nominations de deux membres, le Président, André Ulmann, et un représentant des actionnaires, Rémi Droller.

Le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2010. Il s'est notamment prononcé en février sur l'évaluation de l'atteinte de leurs objectifs 2009 par les membres du Directoire et la détermination de la part variable de leur rémunération ainsi que sur la proposition de répartition des jetons de présence pour 2010 aux administrateurs.

Toutes les recommandations du Comité des rémunérations et des nominations ont été approuvées par le Conseil de surveillance puis par le Conseil d'administration.

5.5.1.7. Principes et règles qui déterminent la rémunération des mandataires sociaux

La Société applique l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et à celle des administrateurs non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation en dix tableaux conformément à la recommandation AMF du 22 décembre 2008 figurent à la section 5.2.1. du présent document de référence.

Dominique Costantini, Directeur général de BioAlliance Pharma et précédemment Président du Directoire, co-fondateur de l'entreprise, cumule son mandat social avec un contrat de travail. Les circonstances qui ont présidé à cette décision tiennent essentiellement à l'importance déterminante de son savoir-faire et, corrélativement, de sa fonction de Direction technique.

Pour l'exercice 2010, les objectifs du Directeur général se décomposaient de la manière suivante : objectifs stratégiques liés à l'identification et à la conclusion de partenariats commerciaux, objectifs liés aux processus réglementaires d'accès au marché des produits de la Société, objectifs liés à l'activité de recherche et développement et objectifs liés à la structuration de la Société. Le Conseil d'administration a évalué le degré de réalisation de ces objectifs lors de sa réunion du 10 février 2011 et décidé, sur proposition du Comité des rémunérations, de verser au Directeur général une part variable correspondant à 40% de son salaire annuel brut.

La rémunération exceptionnelle des membres de la Direction générale correspond, le cas échéant, à la rétribution des inventeurs salariés mise en place dans la Société au bénéfice de l'ensemble des salariés concernés. Leurs avantages en nature consistent en une assurance perte d'emploi (GSC) pour Dominique Costantini et Gilles Avenard et à l'usage d'un véhicule de fonction pour Gilles Avenard.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régimes de retraites supplémentaires.

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et salariés, BioAlliance Pharma a mis en place des plans d'octroi de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) de 2003 à 2005. A ce dispositif ont succédé en 2006 l'attribution d'options de souscription d'actions, en 2008 l'octroi d'actions gratuites et en 2010 deux nouveaux plans d'options de souscription d'actions, un plan « dirigeants » et un plan « salariés ». Dans chacun des cas, les plans ont bénéficié aux dirigeants et à l'ensemble des salariés du Groupe.

L'acquisition définitive des actions gratuites attribuées en 2008 comme l'exercice des options attribuées aux dirigeants en 2010 ont été soumis à la réalisation de conditions de performance validées par le Conseil.

Par ailleurs, le Conseil de surveillance, dans sa décision du 30 janvier 2008, a fixé à 50% le pourcentage de chaque attribution de titres donnant accès au capital que les dirigeants doivent conserver au nominatif jusqu'à la fin de leurs fonctions dans la Société, et ce avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale.

Les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence. Ceux-ci sont alloués par l'assemblée générale et répartis par le Conseil sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations, sur la base d'un montant forfaitaire par présence effective aux réunions du Conseil et des Comités. Les membres indépendants du Conseil de surveillance ont également bénéficié de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) de 2003 à 2008.

5.5.1.8. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation aux assemblées figurent aux articles 20 à 24 des statuts disponibles sur le site de la Société.

Les informations visées à l'article L.225-100-3 du Code de commerce, susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, sont détaillées dans le rapport de gestion, à la section 3.1. du présent document de référence.

5.5.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

Pour la rédaction de cette partie de son rapport, la Société s'est appuyée sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

5.5.2.1. Principes généraux de gestion des risques

A) Définition

BioAlliance poursuit depuis 2008 la formalisation de sa démarche de gestion des risques. Elle vise à identifier l'ensemble des risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités et processus de l'entreprise et à définir les moyens permettant de gérer ces risques et de les maintenir ou de les ramener à un niveau acceptable pour la Société. Cette démarche a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités de la Société et du Groupe.

B) Les objectifs de la gestion des risques

BioAlliance Pharma adopte la définition de la gestion des risques proposée par l'Autorité des Marchés Financiers²⁷, selon laquelle la gestion des risques est un levier de management de la Société qui contribue à :

- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus de la Société pour favoriser l'atteinte des objectifs ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société.

C) Composantes du dispositif de gestion des risques

Cadre organisationnel

La gestion des risques est pilotée par le Comité de management des risques. Il a pour responsabilité d'établir et mettre à jour la cartographie annuelle des risques puis de suivre, avec les responsables d'activité chargés de déployer le processus de gestion des risques au sein de l'entreprise, la mise en œuvre des plans de suivi des risques.

Il revient au Comité Exécutif de valider la cartographie que lui présente le Comité de management des risques et notamment, d'arrêter la liste des risques « majeurs » de l'entreprise.

Le processus de gestion des risques et la cartographie actualisée sont présentés annuellement au Comité d'audit, dans le cadre de sa mission de suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques.

Le Groupe a adopté une procédure qui a pour objet d'encadrer l'ensemble des méthodes et outils de gestion des risques mis en œuvre et qui précise la terminologie adoptée dans le Groupe (critères de probabilité et de sévérité, typologie des risques ...).

Les objectifs de cette politique de gestion des risques sont essentiellement de préserver les revenus et l'image du Groupe, de minimiser ses coûts et de favoriser la réalisation de ses objectifs stratégiques.

Processus de gestion des risques : identification et analyse des principaux risques

Le Comité de management des risques met à jour chaque année la cartographie des risques afin de la redéfinir en fonction des objectifs stratégiques de l'entreprise et de prendre en compte l'évolution de ses activités, de sa situation financière et de son environnement.

A partir de l'inventaire des activités et des processus clés du Groupe, il actualise l'ensemble des risques qui peuvent les affecter et les classe dans l'une des catégories suivantes : Recherche & Développement, Affaires réglementaires, Production commerciale, Gestion des partenariats commerciaux, Acquisition de produits et/ou licences, Pharmacovigilance des produits commercialisés, Juridique et Propriété Industrielle, Finances, Ressources humaines, Informatique.

Pour chacun des risques identifiés, le Comité de management des risques analyse les incidences potentielles en termes d'impact financier, de jours de travail perdus, d'impact sur l'activité de l'entreprise et sur son image et lui affecte un indice de probabilité et un indice de criticité dont il déduit un coefficient combinant ces deux critères.

Les risques sont ensuite classés par ordre d'importance décroissante permettant de déterminer les principaux facteurs de risque, selon une typologie qui les répartit en trois catégories : risque majeur, risque fort ou risque acceptable.

Tout risque évalué comme fort ou majeur fait l'objet d'un plan de gestion des risques précisant les responsabilités et les actions à mettre en œuvre.

²⁷ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

La description des facteurs de risque présentée au chapitre 5 du Document de Référence 2010 de BioAlliance Pharma est organisée en cohérence avec cette cartographie des risques.

Pilotage du dispositif de gestion des risques

Le Comité de management des risques valide les plans d'action avec les responsables d'activité et en assure un suivi.

5.5.2.2. Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser.

Historiquement, BioAlliance Pharma a élaboré et développé un dispositif de contrôle interne depuis l'origine de la Société, alors que la formalisation de la démarche de gestion des risques est plus récente. La Société s'engage maintenant dans une démarche d'articulation des deux dispositifs, qui vise notamment à identifier les modalités de contrôles dont doivent faire l'objet les processus clés de l'entreprise susceptibles d'être affectés par des risques analysés comme « majeurs ».

5.5.2.3. Principes généraux de contrôle interne

A) Définition

BioAlliance Pharma adopte la définition du contrôle interne proposée par l'Autorité des Marchés Financiers²⁸, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ; et

d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

BioAlliance Pharma a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

B) Les composantes du contrôle interne

Organisation

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre.

Depuis l'origine de la Société, BioAlliance Pharma s'est dotée d'un système d'assurance de qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures (*Procédures Opératoires Standards ou POS*), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

²⁸ Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites mis à jour le 22 juillet 2010

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne. Leurs responsabilités respectives sont décrites à la section 5.5.2.5. ci-dessous.

Référentiels

Le groupe BioAlliance Pharma, établi dans le secteur pharmaceutique, est soumis à une réglementation spécifique très précise qui encadre ses activités et dont le respect fait également l'objet du contrôle interne. 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. Les principaux textes réglementaires s'appliquant à l'activité des deux sociétés sont les suivants : Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), 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.

Dispositif de gestion des risques

Le groupe BioAlliance Pharma a mis en œuvre le processus décrit ci-dessus, à la section 5.5.2.1., qui lui permet d'identifier, analyser et gérer ses principaux risques.

Activités de contrôle et système d'information

Toute la documentation relative au système qualité est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :

- l'assurance de qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne, la communication et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- la production et l'exploitation pharmaceutique ;
- les activités réglementaires de liaison avec les agences de médicaments ;
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique ;
- la pharmacovigilance ;
- les prestations de services effectuées pour des tiers.

La recherche clinique suit les règles des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) avec un comité d'éthique.

En ce qui concerne l'activité très spécifique d'expérimentation animale, BioAlliance Pharma dispose depuis juin 2002 d'un Comité d'éthique en expérimentation animale 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.

S'agissant des systèmes d'information, des procédures, incorporées au système qualité, définissent les règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations. Une Charte Informatique a également été mise en place.

Surveillance du dispositif de contrôle interne, revues mensuelles

La Direction générale de la Société a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues mensuelles des informations clés relatives à chaque activité. Pour chacun des domaines répertoriés ci-dessous, des informations considérées comme significatives pour les activités correspondantes ont été identifiées et sélectionnées. Elles doivent être représentatives de la réalité de

l'activité et permettre de retracer cette dernière aussi bien quantitativement que qualitativement, y compris la prise en compte de la conformité aux normes qui gouvernent cette activité. Ces informations clés doivent être vérifiables et documentées. Elles ont vocation à être mises à jour chaque mois par les personnes qui effectuent l'activité. Ce dispositif couvre les domaines suivants :

- les informations concernant les projets de Recherche et Développement (préclinique, clinique, pharmaceutique) ;
- le *reporting* financier et les opérations portant sur le capital ;
- les aspects juridiques de la Société, les aspects règlementaires et la propriété intellectuelle ;
- la communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
- la qualité et le système d'information ;
- les ressources humaines et la paie.

Lors des revues mensuelles, les membres du Comité de direction revoient les données avec les salariés qui les ont établies, vérifient les pièces justificatives qui les documentent ainsi que les procédures qui ont été utilisées. Ils engagent leur responsabilité par la signature des documents et définissent les améliorations à apporter et les actions à engager. Ces revues 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 du Groupe.

Ces revues mensuelles, y compris l'ensemble des éléments qui les documentent, doivent ensuite faire l'objet d'une revue au niveau de la Direction de l'entreprise, qui valide les éventuelles actions à engager. Elles constituent la base du contrôle interne régulier et formalisé mis en place par le Groupe.

Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Comme il a été exposé précédemment, la fiabilité des informations financières est un des objectifs essentiels du dispositif de contrôle interne organisé par la Société. Des procédures de contrôle et de *reporting* ont ainsi été mises en place afin de garantir la maîtrise des processus de collecte d'information, de production et d'arrêté des comptes, en cohérence avec les critères décrits dans le cadre de référence de l'AMF. Ces procédures, relatives à la comptabilisation en général des opérations de la Société, portent également de manière spécifique sur les aspects budgétaires et sur la validation des engagements de dépenses et des paiements. De plus, en ce qui concerne le processus de consolidation des comptes du Groupe, la Direction Financière contrôle la correcte élimination des transactions intra-groupes et l'homogénéité des retraitements des comptes individuels selon les normes internationales (IFRS).

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la société est défini par le Directeur Financier, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux Comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur Financier, validé par la Direction générale et arrêté par le Conseil d'administration. A la fin de chaque mois, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe. Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un *reporting* est préparé par le Directeur Financier à l'attention de la Direction générale et des administrateurs. Ce *reporting* est présenté et discuté périodiquement lors de séances du Conseil d'administration.

5.5.2.4. Périmètre de la gestion des risques et du contrôle interne

Les dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne ont vocation à s'appliquer à l'ensemble du Groupe BioAlliance Pharma, soit à la société mère BioAlliance Pharma SA ainsi qu'à ses filiales à 100% Laboratoires BioAlliance Pharma SAS et BioAlliance Pharma Switzerland SA.

5.5.2.5. Acteurs de la gestion des risques et du contrôle interne

L'ensemble des acteurs du Groupe, organes de gouvernance et salariés, est impliqué dans le dispositif de contrôle interne. Ce dernier est organisé de la manière suivante :

Depuis la création de la Société, la Direction générale a exercé un rôle moteur pour définir et impulser le dispositif de contrôle interne puis la gestion des risques. Le changement de mode de gouvernance de la Société a été suivi, fin 2010, par une réorganisation de la direction de l'entreprise et la création d'un Comité Exécutif restreint. Celui-ci s'est déjà engagé dans le suivi et la validation du dispositif de gestion des risques. Sa responsabilité en ce qui concerne le maintien et l'évolution du processus de contrôle interne est déclinée par l'ensemble des responsables de département, membres du comité de direction.

La Direction de l'assurance qualité joue un rôle clé par son implication dans les différentes activités de la Société, par son support dans la rédaction des procédures et la gestion documentaire, par la réalisation et le suivi des audits externes des prestataires de la Société et par la mise en œuvre d'actions d'amélioration. Elle assure également la veille réglementaire, conjointement avec le département des affaires réglementaires et le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

La gestion des risques est pilotée par le Comité de management des risques, qui comprend notamment deux membres du Comité Exécutif représentant les Directions Financières et Qualité, en lien avec le Comité d'audit. Elle est déployée à l'échelle de l'ensemble du Groupe par les responsables d'activité.

Enfin, les salariés sont responsables au quotidien du respect des normes et orientations qui concernent leur domaine ainsi que de la fiabilité et de la pertinence des informations qu'ils génèrent ou transmettent. A cette fin, ils disposent des ressources du système documentaire validé par l'assurance qualité (200 procédures et modes opératoires) – système auquel une formation adéquate est régulièrement assurée et que les salariés sont en permanence invités à mettre à jour et à améliorer, et leur activité est encadrée par le système de revue mensuelle de contrôle interne décrit ci-dessus.

5.5.2.6. Limites de la gestion des risques et du contrôle interne et pistes d'amélioration

En 2011, la Société va s'attacher à faire vivre le système de gestion des risques et à améliorer le suivi des plans d'action identifiés. Parallèlement, la Société va travailler à actualiser son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité ainsi qu'une plus grande articulation avec le processus de gestion des risques.

Le Conseil d'administration approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice 2010.

Le Président du Conseil d'administration

5.6. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ÉTABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L.225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Aux 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. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225 37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du Conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225 37 du Code de commerce.

Paris-La Défense et Paris, le 5 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Franck Sebag

Grant Thornton

Membre Français de Grant Thornton International

Olivier Bochet

CHAPITRE 6. INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIETE

6.1.	Informations relatives à l'actionariat	177
6.2.	Informations relatives au capital.....	178
6.2.1.	Montant du capital.....	178
6.2.2.	Actions détenues par la Société.....	178
6.2.3.	Titres donnant accès au capital.....	179
6.2.4.	Capital autorisé et non émis	181
6.2.5.	Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord.....	182
6.2.6.	Evolution du capital social depuis le 1er janvier 2007.....	182
6.3.	Acte constitutif et statuts	183
6.3.1.	Objet social.....	183
6.3.2.	Organes de direction et de surveillance.....	183
6.3.3.	Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions	183
6.3.4.	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	183
6.3.5.	Convocations et participation aux assemblées	183
6.3.6.	Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle.....	184
6.3.7.	Franchissements de seuils	184
6.3.1.	Modifications du capital social.....	184
6.4.	Autres informations	184
6.4.1.	Propriétés immobilières, usines et équipements.....	184
6.4.2.	Contrats importants et opérations avec des apparentés	184
6.4.3.	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt.....	185
6.4.4.	Documents accessibles au public	185
6.4.5.	Informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois.....	185
6.5.	Responsables du document de référence	189
6.6.	Responsables du contrôle légal des comptes.....	189
6.7.	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	190
6.8.	Table de concordance	191

GLOSSAIRE..... 194

CHAPITRE 6. INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIETE

Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale et le nom commercial de la Société sont : « BioAlliance Pharma ».

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 (Siren)

Son code APE/NAF est le 7219 Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

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.

Siège social et forme juridique de la Société

Le siège social de la Société est situé 49, boulevard du Général Martial Valin, 75015 Paris. Le numéro de téléphone de la Société est le : + 33 (0) 1 45 58 76 00.

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce.

La législation régissant l'activité de la Société est décrite à la section 2.2.2 du présent document de référence.

Exercice social

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

6.1. INFORMATIONS RELATIVES À L'ACTIONNARIAT

La Société a demandé une étude sur les titres au porteur identifiables en décembre 2010, ce qui lui a permis de récapituler la composition du capital à fin décembre 2010.

Les actionnaires de la Société ne disposent pas de droits de vote différents, le nombre de droits de vote est donc égal au nombre d'actions.

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices.

	<u>31/12/2010</u>		<u>31/12/2009</u>		<u>31/12/2008</u>	
	<u>Nombre d'actions</u>	<u>% du capital</u>	<u>Nombre d'actions</u>	<u>% du capital</u>	<u>Nombre d'actions</u>	<u>% du capital</u>
Dirigeants fondateurs	404 555	2,99	524 002	4,06	721 859	5,60
Principaux actionnaires	<u>4 262 974</u>	<u>31,49</u>	<u>3 393 568</u>	<u>26,31</u>	<u>4 542 567</u>	<u>35,22</u>
Groupe Financière de la Montagne	1 249 185	9,23	1 000 000	7,75	783 193	6,07
Groupe ING Belgique	1 128 550	8,34	1 129 553	8,76	1 127 559	8,74
IDInvest Partners (AGF PE).....	742 889	5,49	742 889	5,76	742 889	5,76
Groupe Therabel.....	505 705	3,74	-	-	-	-
Groupe CDC.....	351 122	2,59	351 122	2,72	848 099	6,58
Auriga	-	-	-	-	601 945	4,67
Groupe Xange PE.....	285 523	2,11	170 004	1,32	438 882	3,40
Autres.....	<u>8 868 543</u>	<u>65,52</u>	<u>8 980 764</u>	<u>69,63</u>	<u>7 632 408</u>	<u>59,18</u>
Dont autocontrôle.....	30 038	0,22	35 881	0,28	62 289	0,48
Total	<u>13 536 072</u>	<u>100</u>	<u>12 898 334</u>	<u>100</u>	<u>12 896 834</u>	<u>100</u>

Alors que l'on avait observé des changements importants dans le capital entre 2007 et 2009, avec une augmentation significative du nombre d'actionnaires personnes physiques (leur pourcentage de détention était passé de 28% fin 2008 à plus de 40% fin 2009), l'actionnariat est resté relativement stable au cours de l'exercice 2010. Les dix premiers actionnaires continuent à représenter 37% du capital, le nombre d'actionnaires reste supérieur à 8.000 et la détention par les personnes physiques de l'ordre de 40% (fondateurs compris).

L'actionnariat au porteur est resté stable, à 78% du capital de la Société. Les déclarations de franchissement de seuils reçues par la Société sont mentionnées à la section 6.3.7 du présent document de référence.

Contrôle de l'émetteur

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas d'autres actionnaires que ceux mentionnés ci-dessus détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 5 % du capital ou des droits de vote de la Société. Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'agit de concert.

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.

6.2. INFORMATIONS RELATIVES AU CAPITAL

6.2.1. Montant du capital

A la date du 31 décembre 2010, le capital social était fixé à 3.384.018 euros divisé en 13.536.072 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune. A l'ouverture de l'exercice, le nombre d'actions en circulation était de 12.898.334.

Les actions composant le capital de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées. Elles sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires. Les comptes d'actions nominatives sont tenus par la Société Générale, mandataire désigné par la Société.

6.2.2. Actions détenues par la Société

Le programme de rachat d'actions autorisé par ses actionnaires et mis en œuvre par la Société est décrit dans le rapport de gestion, à la section 3.1.6.3. du présent document de référence. Au 31 décembre 2010, la Société détenait 30.038 actions en propre d'une valeur nominale de 7.509,50 euros et d'une valeur comptable de 166.225,95 euros.

6.2.3. Titres donnant accès au capital

La Société a émis deux catégories de titres donnant accès au capital : d'une part, en 2005, 2006 et 2008, des valeurs mobilières donnant accès au capital (BCE et BSA), et d'autre part, en 2006 et 2010, des options de souscription d'actions. Par ailleurs, elle a procédé au cours des exercices 2008 et 2009 à l'attribution gratuite d'actions à ses salariés et dirigeants. 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. Ces plans sont récapitulés dans le rapport de gestion à la section 3.1.7 du présent document de référence, avec la distinction entre bénéficiaires salariés et dirigeants.

(a) Bons de souscription d'actions et bons de créateur d'entreprise

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA et des BCE en vigueur émis par la Société mais non encore exercés par leurs titulaires au 31 décembre 2010. A cette date, ils représentent un total de 156.300 bons permettant de souscrire 356.700 actions. La dilution globale correspondant à l'ensemble de ces plans (calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice de l'ensemble de ces BSA et BCE) s'élève à 2,66 % par rapport au capital au 31 décembre 2010 (13.407.672 actions).

<u>(1)(2)(3)</u>	<u>BCE & BSA J (i)</u>	<u>BSA K (ii)</u>	<u>BSA L(iii)</u>
Date de l'assemblée	7/11/2005	16/05/2006	29/04/08
Nombre de bons autorisés	161 000	90 000	150 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites.....	644 000	90 000	150 000
Nombre de bons attribués	137 394	90 000	68 000
Nombre de titulaires.....	23	7	8
Nombre de bons caducs (4).....	121 756	60 000	115 000
Point de départ d'exercice.....	7/11/2005	09/12/2006 5 ans après l'attribution	17/06/2009 5 ans après l'attribution
Date ultime d'exercice	7/11/2010		
Prix d'exercice par action.....	120 097 à €10,64 17 297 à € 6,14	30 000 à € 11,18	54 000 à € 2,95 8 000 à € 2,41 6 000 à € 5,34
Nombre de bons exercés au 31 décembre 2010.....	39 244	0	9 000
Solde des bons pouvant être exercés au 31 décembre 2010 (5).	0	30 000	26 000
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 décembre 2010	0	30 000	26 000
Dilution (%) (6).....	0	0,22%	0,19%

- (1) Pour les bons J, 1 bon donne droit à 4 actions, pour les bons K et L, 1 bon donne droit à 1 action.
- (2) Les bénéficiaires des bons étaient (J) les dirigeants, les membres indépendants du conseil de surveillance et des salariés ; (K) et (L) les membres indépendants du conseil de surveillance et des membres du conseil scientifique.
- (3) Les bons J, K et L font l'objet d'un *vesting* sur plusieurs années, les bons J sont désormais tous définitivement acquis.
- (4) Le nombre de bons caducs ou annulés reflète (i) 23 606 BSA/BCE non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006, les bons annulés pour cause de départ de salariés de la Société et ceux annulés pour cause d'arrivée à expiration (J) ; (ii) 60 000 bons caducs du fait de la fin du mandat de leurs bénéficiaires (K) et (iii) 82 000 BSA non attribués et annulés par le Directoire du 22 octobre 2009 plus 33 000 BSA caducs du fait de la fin du mandat de leurs bénéficiaires (L).
- (5) Sans tenir compte des règles de *vesting*, c'est-à-dire en faisant l'hypothèse que tous les bons attribués sont définitivement acquis et exerçables.
- (6) Calcul du pourcentage sur le montant du capital au 31 décembre 2010 (13.536.072 actions).

(b) Options de souscription d'actions

Le tableau suivant présente les plans d'options de souscription d'actions mis en œuvre par la Société. Au 31 décembre 2010, les options non levées représentent 461.600 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 3,41% par rapport au capital au 31 décembre 2010 (13.536.072 actions).

Désignation du Plan	Nombre d'options Autorisées	Date d'attribution (Directoire ou Conseil d'administration)	Nombre d'options Attribuées	Bénéficiaires	Acquisition ou exerçabilité par tranche de 25% à compter du ...	Nombre d'options annulées	Options en circulation au 31/12/10	Options exerçables au 31/12/10	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
SO 2006 (1)		30/10/2006	352 000	dirigeants et salariés	30/10/2007	161 000	191 000	191 000	12,74	30/10/2011
SO 2006 (2)		05/04/2007	114 000	salariés	05/04/2008	47 000	67 000	50 250	12,55	05/04/2012
SO 2006 (3)		10/10/2007	55 000	salariés	10/10/2008	38 000	17 000	12 750	11,18	10/10/2012
SO 2006 (4)		25/04/2008	74 000	salariés	25/04/2009	45 000	29 000	14 500	7,06	25/04/2013
TOTAL SO 2006	630 000		595 000			291 000	304 000	268 500		
SO Salariés 2010 (1)	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	25/08/2011	4 400	116 400	0	5,70	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)		16/12/2010	16 200	salariés	16/12/2011	0	16 200	0	5,64	16/12/2020
SO Dirigeants 2010	25 000	25/08/2010	25 000	dirigeants	25/08/2014	0	25 000	0	5,70	25/08/2020
TOTAL SO 2010	175 500		162 000			4 400	157 600	0		
TOTAL SO	805 500		757 000			295 400	461 600	268 500		

(c) Actions gratuites

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des actions gratuites attribuées par la Société. Au 31 décembre 2010, les droits attribués s'élèvent à 47.700 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 0,35% par rapport au capital au 31 décembre 2010 (13.536.072 actions).

Désignation du Plan	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive (conditions présence + performance)	Nombre de droits à actions gratuites annulés	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/10	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises
AGA (2008) 1		01/08/2008	148 500	Dirigeants et salariés	01/08/2010	27 600	0	120 900
AGA (2008) 2		01/04/2009	94 000	Dirigeants et salariés	01/04/2011	46 300	47 700	0
TOTAL	260 000		242 500			73 900	47 700	120 900

(d) Capital potentiel

Conformément à la norme IAS 33, le capital potentiel est calculé en prenant en compte l'ensemble des bons, options et actions gratuites attribués, quelles que soit leurs date d'acquisition définitives soit, au 31 décembre 2010, 14.101.372 actions. Ce total résulte de l'addition du capital constaté au 31 décembre 2010 (13.536.072), des actions pouvant être souscrites au titre des BSA (34.000), des SO (461.600) et des droits à actions gratuites (47.700).

6.2.4. Capital autorisé et non émis

La Société a autorisé les augmentations de capital, non réalisées au jour du dépôt du présent document de référence, pouvant résulter des BSA, des options de souscription d'actions et des actions attribuées gratuitement décrits respectivement aux points 6.2.3 (a), (b) et (c) de la présente section.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire du 22 avril 2010 a autorisé :

- le Conseil d'administration, conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et pour une période de 18 mois, à annuler, en une ou plusieurs fois, 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 [résolution 17 de l'AGE du 22 avril 2010] ;
- le Conseil d'administration, conformément aux articles article L. 225-129 à L. 225-129-4, L. 225-134 et L. 228-91 et suivants du Code de commerce, à augmenter en une ou plusieurs fois le capital de la Société, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créances - avec maintien du droit préférentiel de souscription – et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 500.000 euros, ce qui représente 2 millions d'actions soit 15% du capital social au 31 décembre 2009 [résolution 18 de l'AGE du 22 avril 2010] ;
- le Conseil d'administration, conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-4, L. 225-135, L. 225-136-3 et L. 228-91 et suivants du code de commerce et au paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier, à augmenter en une ou plusieurs fois, le capital de la Société, par émission d'actions ordinaires et/ ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, par une offre visée au paragraphe II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier, au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 325.000 euros, ce qui représente 1,3 million d'actions soit 10% du capital social au 31 décembre 2009, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond visé à la dix-huitième résolution ci-dessus. La somme devant revenir à la Société pour chacune des actions ordinaires émises sera déterminée par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-136-1° du Code de commerce et sera en conséquence égale à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse (sur le marché de Paris) précédant sa fixation, diminuée le cas échéant de la décote maximum de 5 % prévue à l'article R. 225-119 du Code de commerce [résolution 19 de l'AGE du 22 avril 2010] ;
- le Conseil d'administration, conformément aux articles L. 225-177 à L.225-184 du Code de commerce, à consentir un nombre maximum de 150.500 options portant chacune sur une action, donnant droit à la souscription d'actions nouvelles à émettre par la Société à titre d'augmentation de son capital ou à l'achat d'actions existantes de la Société. Les options seraient attribuées à l'ensemble salariés de la Société et à au moins 90% des salariés de ses filiales à l'exclusion des dirigeants mandataires sociaux de la Société et le nombre total d'options ainsi consenties représente un montant maximum nominal de 37.625 euros, soit un pourcentage maximum de dilution de 1,2 % par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009 [résolution 20 de l'AGE du 22 avril 2010] ;

- le Conseil d'administration, conformément aux articles L. 225-177 à L.225-184 du Code de commerce, à consentir un nombre maximum de 25.000 options portant chacune sur une action, donnant droit à la souscription d'actions nouvelles à émettre par la Société à titre d'augmentation de son capital ou à l'achat d'actions existantes de la Société. Les options seraient attribuées aux dirigeants mandataires sociaux de la Société et le nombre total d'options ainsi consenties représente un montant maximum nominal de 6.250 euros, soit un pourcentage maximum de dilution de 0,2 % par rapport au capital social de la Société à la clôture de l'exercice 2009 [résolution 21 de l'AGE du 22 avril 2010].

L'intégralité du texte des résolutions présentées ou votées en assemblées générales peut être consulté sur le site de la Société à l'adresse <http://www.bioalliancepharma.com>

6.2.5. 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 dépôt du présent document de référence, aucune action de la Société ne fait l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option.

6.2.6. Evolution du capital social au cours des trois derniers exercices

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices.

Tableau d'évolution du capital depuis le 1^{er} janvier 2008

<u>Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation</u>	<u>Augmentation de capital</u>	<u>Nombre d'actions émises</u>	<u>Montant nominal de l'augmentation /réduction de capital en €</u>	<u>Prime émission en €</u>	<u>Montants successifs du capital en €</u>	<u>Nombre cumulé d'actions</u>	<u>Valeur nominale des actions</u>
31/12/2007	Exercice de BSA et BCE	39 800	9 950	235 089	3 115 473,50	12 461 894	0,25 €
30/06/2008	Exercice de BSA et BCE	434 940	108 735	959 042,70	3 224 208,50	12 896 834	0,25 €
31/12/2009	Exercice de BSA	1 500	375	4 050	3 224 583,50	12 898 334	0,25€
27/04/2010	Augmentation de capital réservée	509 338	127 334,50	2 872 666,32	3 351 918	13 407 672	0,25€
25/08/2010	Acquisition actions gratuites	120 900	30 225	-	3 382 143	13 528 572	0,25€
10/02/2011	Exercice de BSA	7 500	1 875	20 250	3 384 018	13 536 072	0,25€

6.3. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

6.3.1. 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.

6.3.2. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)

Depuis le 22 avril 2010, date à laquelle l'assemblée générale des actionnaires a voté le changement de mode d'administration de la Société, BioAlliance Pharma est dirigée par un Conseil d'administration (voir section 5.1. du présent document de référence).

6.3.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (articles 7 et 12 des statuts)

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

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 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.

6.3.4. 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.

6.3.5. Convocations et participation aux assemblées (articles 20 et 22 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.

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, 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.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration 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.

6.3.6. 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.

6.3.7. 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 de quatre jours de bourse à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. 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.

Les statuts de la Société ne prévoient plus de seuils additionnels (suppression par l'assemblée générale du 29 avril 2008).

Au cours de l'exercice 2010, la Société n'a pas reçu de déclaration de franchissement de seuil.

6.3.1. Modifications du capital social (article 9 des statuts)

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

6.4. AUTRES INFORMATIONS

6.4.1. Propriétés immobilières, usines et équipements

L'activité du Groupe, du fait du large recours à la sous-traitance pour la fabrication des produits, ne justifie pas la détention d'usines ni d'équipements industriels.

La Société loue ses locaux à usage de bureaux et de laboratoires, d'une superficie totale de 2500 m², dans l'immeuble abritant son siège social à Paris. La filiale d'exploitation Laboratoires BioAlliance Pharma occupe une partie de ces locaux.

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.

6.4.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés

Le Groupe n'a conclu aucun contrat autre que ceux conclus dans le cadre normal des affaires.

Les opérations avec des apparentés sont décrites d'une part à la section 5.2. du présent document de référence, en ce qui concerne la rémunération des dirigeants et d'autre part, à la note 16 de l'annexe aux comptes consolidés, section 4.1 du présent document de référence, en ce qui concerne les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe.

6.4.3. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt

La Société atteste que les informations provenant de tiers contenues dans le présent document de référence ont été, à sa connaissance, fidèlement reproduites et qu'aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

6.4.4. 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 sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de référence.

L'information financière dite réglementée est disponible sur le site internet de BioAlliance Pharma à l'adresse suivante : <http://www.bioalliancepharma.com>, ainsi que sur le site info-financière.fr des journaux officiels, ou peut être demandée à Monsieur Nicolas Fellmann, Directeur financier, à l'adresse suivante : contact@bioalliancepharma.com.

6.4.5. 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 (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
31 mars 2011	Actualisation des résultats de Livatag® (doxorubicine Transdrug™) Augmentation significative de la durée de survie des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16 mars 2011	Publication de la nomination de Madame Judith Greciet en qualité de Directeur général délégué	Journal d'annonces légales « Petites Affiches » N° 53
3 mars 2011	BioAlliance Pharma obtient un financement de 2M€ pour de nouvelles applications peptides avec la technologie brevetée muco-adhésive Lauriad™	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
3 mars 2011	Comptes annuels 2010 - Un résultat positif lié à un chiffre d'affaires exceptionnel - Un potentiel de croissance dynamique de l'entreprise	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
2 mars 2011	BioAlliance Pharma nomme Judith Greciet au poste de Directeur Général Adjoint	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
18 février 2011	Publication de l'augmentation de capital au 31 décembre 2010 consécutive à l'exercice de BSA en 2010	Journal d'annonces légales « Petites Affiches » N° 35
10 février 2011	Chiffre d'affaires 2010 - Une performance exceptionnelle liée aux partenariats internationaux	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
7 février 2011	BioAlliance Pharma présente les résultats d'une enquête internationale réalisée par Nielsen auprès des patients dans l'herpès labial	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
24 décembre 2010	Publication de la démission de la société IDInvest Partners et de la cooptation de la société Kurma Life Science Partners représentée par R. Droller.	Journal d'annonces légales « Petites Affiches » N° 256
15 décembre 2010	BioAlliance Pharma annonce de nouvelles perspectives pour sa technologie brevetée muco-adhésive Lauriad™	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
23 novembre 2010	BioAlliance Pharma a présenté des résultats précliniques et cliniques de phase I de sa biothérapie AMEP® dans le mélanome métastatique au Congrès "Electrochemotherapy 1st International Users' Meeting"	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
17 novembre 2010	BioAlliance Pharma a présenté les résultats de l'étude de pharmacocinétique de Sitavir® (acyclovir Lauriad®) au Congrès annuel 2010 de Sciences Pharmaceutiques FIP /AAPS	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21 octobre 2010	La structure du chiffre d'affaires du troisième trimestre 2010 reflète la dynamique des partenariats américain et européen	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
19 octobre 2010	Rejet de l'action engagée par la Société Eurofins contre BioAlliance aux Etats-Unis confirmé en appel	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
5 octobre 2010	Présentation à la conférence BioPartnering Europe™ (Londres, 10 - 12 octobre 2010)	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
29 septembre 2010	BioAlliance Pharma mobilisée au profit de la lutte contre le cancer du sein	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
9 septembre 2010	BioAlliance Pharma annonce sa participation au Midcap Event les 20 et 21 septembre 2010	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
7 septembre 2010	BioAlliance Pharma annonce la délivrance de son brevet acyclovir Lauriad® en Europe	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
1^{er} septembre 2010	Publication dans le de la démission de G. Avenard, de la nomination de P. Attali et de l'augmentation de capital consécutive à l'acquisition définitive d'actions gratuites.	Journal d'annonces légales « Petites Affiches » N° 173 -174
26 août 2010	Dossier d'enregistrement américain d'acyclovir Lauriad® prévu fin 2011	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
25 août 2010	Résultats du premier semestre 2010 - Un chiffre d'affaires significatif - Un bénéfice semestriel reflétant la valeur des accords de licence mis en place - Une trésorerie nettement renforcée	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
24 août 2010	BioAlliance Pharma annonce le lancement d'Oravig® sur le marché américain par son partenaire commercial, Strativa/Par Pharmaceutical	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
4 août 2010	Evolutions au sein de la Direction Générale de BioAlliance Pharma	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
22 juillet 2010	Un chiffre d'affaires record au deuxième trimestre 2010 reflétant le succès avec l'AMM obtenue aux Etats-Unis	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
5 juillet 2010	Publication du bilan du contrat de liquidité au 30 juin 2010	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
2 juillet 2010	Publication des comptes annuels approuvés sans modification par l'AG	BALO N° 79
1^{er} juillet 2010	Dossier d'enregistrement européen d'acyclovir Lauriad® prévu mi-2011	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
30 juin 2010	Publication du Document de Référence 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
28 juin 2010	BioAlliance Pharma présente des résultats de phase III avec Loramyc® (miconazole Lauriad®) et son essai de phase II avec clonidine Lauriad®	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
7 juin 2010	Publication de la nomination de la société GIEC en qualité de commissaire aux comptes suppléant de Grant Thornton par l'AG du 22 avril 2010	Journal d'Annonces Légales « La Loi-Petites Affiches » N° 112
25 mai 2010	BioAlliance Pharma présente les résultats précliniques de son dossier AMEP™ qui ont validé l'entrée en phase I de cette biothérapie dans le mélanome invasif	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
4 mai 2010	Publication des modifications décidées par l'AG du 22 avril 2010 : augmentation de capital réservée au profit de Therabel, changement de mode d'administration de la Société et nomination de chaque administrateur	Journal d'Annonces Légales « La Loi-Petites Affiches » N° 88
30 avril 2010	BioAlliance Pharma annonce sa participation à trois conférences clés au mois de mai	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
26 avril 2010	BioAlliance Pharma annonce l'entrée au capital de Therabel et le passage à un Conseil d'Administration à l'issue de son Assemblée générale mixte	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
23 avril 2010	Publication du descriptif du programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale du 22 avril 2010	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22 avril 2010	Le chiffre d'affaires du premier trimestre 2010 reflète le nouvel accord de partenariat Europe avec Therabel Des revenus récurrents attendus	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16 avril 2010	BioAlliance Pharma obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché de Oravig®(en Europe, Loramyc®) aux Etats-Unis	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
7 avril 2010	Publication de l'avis de convocation à l'Assemblée Générale Mixte du 22 avril 2010	BALO N° 42 Petites Affiches N° 69
6 avril 2010	Communiqué de mise à disposition du Rapport Financier Annuel au 31 décembre 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
6 avril 2010	BioAlliance Pharma établit sa stratégie de croissance sur des partenariats et licencie l'ensemble des droits européens de commercialisation de Loramyc® et Setofilm® au Groupe Therabel pour un montant total de 48,5 millions d'euros	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
25 mars 2010	BioAlliance Pharma annonce l'approbation de Loramyc® dans 13 nouveaux pays	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
23 mars 2010	BioAlliance Pharma annonce l'approbation en Europe de son deuxième produit innovant Setofilm®	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
17 mars 2010	Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Mixte du 22 avril 2010	BALO N° 33
17 mars 2010	Assemblée Générale Mixte du 22 avril 2010 - Modalités de mise à disposition des documents préparatoires	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10 mars 2010	Résultats cliniques préliminaires positifs du premier essai de phase I de fentanyl Lauriad®	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
03 mars 2010	BioAlliance Pharma publie ses résultats annuels 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
09 février 2010	Chiffre d'affaires consolidé 2009 - Un doublement des revenus récurrents	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
13 janvier 2010	Publication de l'augmentation de capital intervenue au 31 décembre 2009 dans un journal d'annonces légales	Journal d'Annonces Légales « La Loi-Petites Affiches » N° 9
12 janvier 2010	Publication du bilan du contrat de liquidité au 31 décembre 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Par ailleurs, conformément à l'article L. 233-8 II du Code de commerce et à l'article 223-16 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers, la Société publie tous les mois le nombre d'actions et de droits de vote qui composent son capital.

6.5. RESPONSABLES DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Responsable du Document de Référence : Madame Dominique Costantini, Directeur général de la Société à compter de l'assemblée générale du 22 avril 2010, auparavant Président du Directoire.

Attestation du responsable du Document de Référence

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables (normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour les comptes consolidés et principes comptables français pour les comptes annuels) et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion (figurant à la section 3.1. du présent document) présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai 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.

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux des comptes, figurant aux sections 4.2. et 4.4. du présent document de référence, qui contiennent des observations sur les litiges avec les sociétés Eurofins et Spepharm (pages 105 et 134). Il est précisé par ailleurs que les rapports des contrôleurs légaux des comptes sur les comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2009 contiennent deux observations, l'une sur la continuité d'exploitation et l'autre sur les litiges avec les sociétés Eurofins et Spepharm (cf. Document de référence – rapport annuel 2009 déposé le 29 juin 2010, pages 123 et 125) et que les rapports des contrôleurs légaux des comptes sur les comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2008 contiennent une observation sur les litiges avec les sociétés Eurofins et Spepharm (cf. Document de référence – rapport annuel 2008 déposé le 7 avril 2009, pages 120 et 121).

Madame Dominique Costantini
Directeur général

6.6. RESPONSABLES DU CONTRÔLE LÉGAL DES COMPTES

Commissaires aux comptes titulaires

Grant Thornton

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

Représenté par Monsieur Olivier Bochet, membres de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

Le cabinet Grant Thornton a été désigné lors de la constitution de la Société pour une durée de six exercices. Son mandat a été renouvelé une première fois lors de l'assemblée générale du 17 novembre 2004 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004 puis une seconde fois lors de l'assemblée générale du 22 avril 2010 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009. Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

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 ;

Le cabinet Ernst & Young a été désigné par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six exercices. Ce mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Commissaires aux comptes suppléants

La société IGEC, Institut de gestion et d'expertise comptable
3, rue Léon Jost
75017 Paris

La société IGEC a été désignée par l'assemblée générale du 22 avril 2010 pour une durée de six exercices. Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

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

Auditex SA a été nommée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six exercices. Son mandat expirera 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.

6.7. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau comptabilisés en charges par la Société du 1^{er} janvier au 31 décembre 2010 :

<i>(en euros)</i>	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Emetteur	77 250	91 250	96%	82%	83 038	97 287	89%	94%
Filiale intégrée globalement	2 500	12 544	3%	11%	0	0	0%	0%
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	1 000	8 000	1%	7%	10 500	6 180	11%	6%
Sous-total	80 750	90 444	100%	100%	93 538	103 467	100%	100%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
Sous-total								
Total	80 750	111 794	100%	100%	93 538	103 467	100%	100%

6.8. TABLE DE CONCORDANCE

Figurent dans la présente table de concordance, en regard de chacune des rubriques prévues par l'annexe I du règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004, les numéros du ou des paragraphes du présent document de référence dans lesquels sont mentionnées les informations relatives à chacune des rubriques du règlement.

Annexe I du Règlement CE n° 809/2004		Document de référence	
		Chapitre(s)/ Section(s)	Page(s)
I.	Personnes responsables	6.5.	189
II.	Contrôleurs légaux des comptes	6.6.	189
III.	Informations financières sélectionnées		
1.	Informations financières historiques sélectionnées	1.3	3
2.	Informations financières sélectionnées pour des périodes intermédiaires et données comparatives couvrant les mêmes périodes de l'exercice précédent	N/A	
IV.	Facteurs de risques	5.4.	154
V.	Informations concernant l'émetteur		
1.	Histoire et évolution de la Société	2.1.1.	6
	1.1. Raison sociale et nom commercial	6.	177
	1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	6.	177
	1.3. Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	6.	177
	1.4. Siège social et forme juridique de l'émetteur, législation régissant ses activités, pays d'origine, adresse et numéro de téléphone		
	1.5. Evénements importants dans le développement de l'activité de l'émetteur	2.1.1. et 3.1.1.	6 et 45
2.	Investissements	3.2.1.	72
VI.	Aperçu des activités		
1.	Principales activités	2.1.	6
	1.1. Nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités	2.1.	6
	1.2. Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	2.3.	20
2.	Principaux marchés	2.3.	20
3.	Evénements ayant influencé les renseignements fournis conformément aux points VI. et VI.2	N/A	
4.	Degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	2.2.4.1. et 2.3.1.5.	17 et 24
5.	Eléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle	6.4.3.	185
VII.	Organigramme	3.1.1.1.	45

VIII.	Propriétés immobilières, usines et équipements	6.4.1.	184
IX.	Examen de la situation financière et du résultat	3.	45
X.	Trésorerie et capitaux	3.2.2.	74
XI.	Recherche et développement, brevets et licences	2.2. et 4.1. Note 2.5.1.	11 et 85
XII.	Information sur les tendances	1.4 et 3.1.5.	4 et 55
XIII.	Prévisions ou estimation du bénéfice	N/A	
XIV.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale		
1.	Informations sur les activités, l'absence de condamnation et les mandats sociaux	3.1.9. et 5.1.	64 et 138
2.	Information sur les conflits d'intérêts, les accords avec des tiers et les restrictions de cession d'actions	5.1.4.	140
XV.	Rémunération et avantages des personnes visées au point XIV.1	5.2.1.	140
XVI.	Fonctionnement des organes d'administration et de direction		
1.	Date d'expiration du mandat actuel des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	3.1.9 et 5.1	64 et 138
2.	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une de ses filiales	5.1.4.	140
3.	Informations sur le Comité de l'audit et le Comité de rémunération de l'émetteur	5.1.3. ; 5.5.1.5. et 5.5.1.6.	140 ;166 et 167
4.	Conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	5.5.1.	161
XVII.	Salariés		
1.	Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques ou nombre moyen durant chaque exercice de cette période et répartition des salariés	3.1.10.	66
2.	Participations et <i>stock-options</i> : pour chacune des personnes visées au point XIV.1, informations concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions	5.2.2.	152
3.	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	3.1.7.	61
XVIII	Principaux actionnaires	6.1.	177
XIX	Opérations avec des apparentés	6.4.2.	184

XX.	Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur		
1.	Informations financières historiques	4.	78
2.	Informations financières pro-forma et description de l'influence de la restructuration	N/A	
3.	Etats financiers annuels (comptes sociaux et comptes consolidés)	4.1. et 4.3.	78 et 107
4.	Vérification des informations financières historiques 4.1. Déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées 4.2. Autres informations contenues dans le document de référence vérifiées par les contrôleurs légaux 4.3. Lorsque des informations financières figurant dans le document de référence ne sont pas tirées des états financiers vérifiés par l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées	4.2. et 4.4. 5.3. et 5.6. N/A	105 et 134 152 et 175
5.	Date des dernières informations financières vérifiées	4.5.	135
6.	Informations financières intermédiaires et autres	4.5.	135
7.	Politique de distribution de dividendes	4.5.	135
8.	Procédures judiciaires et d'arbitrage	3.1.4.3.	54
9.	Changement significatif de la situation financière ou commerciale survenu depuis la fin du dernier exercice	3.1.5.	55
XXI.	Informations complémentaires		
1.	Capital social 1.1. Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice 1.2. Actions non représentatives du capital 1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur ou par ses filiales 1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription 1.5. Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et obligation attaché (e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital 1.6. Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord prévoyant de le placer sous option 1.7. Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	6.2. 6.2.1. N/A 6.2.2. 6.2.3. 6.2.4. 6.2.5. 6.2.6.	178 178 178 179 181 182 182
2.	Acte constitutif et statuts	6.3.	183
XXII.	Contrats importants	6.4.2.	184
XXIII	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	6.4.3.	185
XXIV	Documents accessibles au public	6.4.4.	185
XXV.	Informations sur les participations	3.1.1.1.	45

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.
CMA	Cumul Mobile Annuel
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice.
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique.
CRO	<i>Contract Research Organization</i> – 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	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> – 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.
Evénement 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.
Evénements 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	<i>Food and Drug Administration</i> - Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i> - en français HCC ou Carcinome Hépatocellulaire – cancer primitif du foie.

Termes en français	Définitions
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
IFRS	<i>International Financial Reporting Standards</i> – Normes de comptabilité internationale telles qu'adoptées par la communauté européenne.
IGR	Institut Gustave Roussy.
IND	<i>Investigational New Drug</i> – 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 <i>Multi Drug Resistance</i> – codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
NE	<i>New Entities</i> – Nouvelles entités chimiques et biologiques.
Observance	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
ORA	Obligation Remboursable en Action.
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i> – 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.

Termes en français	Définitions
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 organisée et pratiquée 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	<i>Stock option</i> – Options de souscription d'action ou option d'achat d'action.
Traçabilité	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.
Validation	Établissement 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.