



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance au capital de 1 365 781 euros  
Siège social 59, boulevard du général Martial Valin — 75015 Paris  
410 910 095 R.C.S. Paris

## DOCUMENT DE BASE



En application des articles 211-1 à 216-1 de son règlement général, l'Autorité des marchés financiers (AMF) a enregistré le présent document de base le 15 novembre 2005 sous le numéro I. 05-132. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document de base a été établi par la Société et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes ; il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

## SOMMAIRE

	<u>Page</u>
<b>CHAPITRE 1. RESPONSABLES DU DOCUMENT DE BASE ET RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES</b> .....	10
<b>1.1. Responsables du document de base</b> .....	10
1.1.1. Nom et fonction des responsables du document de base .....	10
1.1.2. Attestation des responsables du document de base .....	10
<b>1.2. Responsables du contrôle des comptes</b> .....	11
1.2.1. Commissaires aux comptes titulaires .....	11
1.2.2. Commissaires aux comptes suppléants .....	11
<b>1.3. Politique d'information</b> .....	11
1.3.1. Nom et fonction du responsable de l'information .....	11
1.3.2. Documents accessibles au public .....	12
1.3.3. Calendrier indicatif de la communication financière .....	12
<b>CHAPITRE 2. RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'OPERATION</b> .....	13
<b>CHAPITRE 3. FACTEURS DE RISQUES</b> .....	14
<b>3.1. Risques relatifs à l'activité de la Société</b> .....	14
3.1.1. Dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé : le miconazole Lauriad .....	14
3.1.2. Possibilité d'un échec commercial du miconazole Lauriad .....	15
3.1.3. Risque commercial lié au stade de développement moins avancé des autres produits .....	15
3.1.4. Risques liés aux nouveaux systèmes de délivrance et aux nouvelles entités .....	16
3.1.5. Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché .....	16
3.1.6. Risques spécifiques liés aux essais précliniques et cliniques .....	17
3.1.7. Risques liés aux effets secondaires éventuels des produits .....	18
<b>3.2. Risques liés à la structure et à la stratégie de la Société</b> .....	18
3.2.1. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-cléf .....	18
3.2.2. Externalisation de la fabrication des produits .....	18
3.2.3. Les limites de la Société en matière de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution .....	19
3.2.4. Concurrence .....	20
<b>3.3. Risques financiers</b> .....	20
3.3.1. Historique des pertes d'exploitation — Risques spécifiques liés aux pertes prévisionnelles .....	20
3.3.2. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains .....	21
<b>3.4. Risques juridiques</b> .....	21
3.4.1. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle .....	21
3.4.2. Risques spécifiques liés aux contrefaçons .....	22
3.4.3. Risques liés aux accords de licences .....	23
3.4.4. Dépendance à l'égard de secrets commerciaux .....	23
3.4.5. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de fabrication .....	23
3.4.6. Risques liés à l'éventuelle absence de renouvellement de la concession relative au laboratoire de la Société situé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry .....	23
3.4.7. Risques liés à l'environnement réglementaire .....	24

	<u>Page</u>
3.4.8. Risques de mise en jeu de la responsabilité du fait des produits.....	25
3.4.9. Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments.....	25
3.4.10. Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments.....	25
3.4.11. Risque lié au contrôle fiscal sur des crédits d'impôt recherche .....	26
<b>3.5. Risques industriels liés à l'environnement.....</b>	<b>26</b>
<b>3.6. Assurance et couverture des risques .....</b>	<b>27</b>
<b>3.7. Risque concernant l'activité de recherche dans le domaine diagnostic.....</b>	<b>27</b>
<b>CHAPITRE 4. ACTIVITES.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Présentation générale.....</b>	<b>29</b>
4.1.1. Histoire et évolution de BioAlliance Pharma .....	29
4.1.2. Avantages concurrentiels de la Société.....	31
4.1.3. Stratégie .....	32
<b>4.2. Portefeuille de médicaments .....</b>	<b>33</b>
4.2.1. Présentation générale des produits en développement .....	33
4.2.2. Médicaments utilisant la technologie Lauriad .....	34
4.2.3. Médicaments utilisant la technologie Transdrug .....	39
4.2.4. Nouveaux médicaments (NCE) .....	41
<b>4.3. Marchés et concurrents .....</b>	<b>42</b>
4.3.1. Le marché du miconazole Lauriad.....	42
4.3.2. Le marché de l'aciclovir Lauriad .....	45
4.3.3. Le marché potentiel du fentanyl Lauriad dans la douleur du cancer.....	46
4.3.4. Le marché de la doxorubicine Transdrug .....	47
4.3.5. Le marché des nouveaux médicaments (NCE).....	48
<b>4.4. Stratégie de commercialisation.....</b>	<b>49</b>
<b>4.5. Transfert prévu de l'activité de diagnostic.....</b>	<b>51</b>
<b>4.6. Propriété intellectuelle .....</b>	<b>52</b>
<b>4.7. Fabrication .....</b>	<b>55</b>
<b>4.8. Installations .....</b>	<b>55</b>
<b>4.9. Cadre réglementaire .....</b>	<b>56</b>
4.9.1. Essais cliniques .....	56
4.9.2. Autorisations de mise sur le marché.....	57
4.9.3. Prix et remboursement des produits.....	58
4.9.4. Statut d'établissement pharmaceutique.....	58
4.9.5. Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité .....	59
<b>4.10. Politique d'investissement .....</b>	<b>59</b>
4.10.1. Principaux investissements réalisés .....	59
4.10.2. Principaux investissements en cours .....	59
4.10.3. Principaux investissements pour l'avenir.....	59
<b>4.11. Faits exceptionnels et litiges.....</b>	<b>60</b>
<b>4.12. Contrats importants.....</b>	<b>60</b>
<b>CHAPITRE 5. PATRIMOINE — SITUATION FINANCIERE — RESULTATS.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1. Principales données financières .....</b>	<b>61</b>

	<u>Page</u>
<b>5.2. Commentaires et perspectives sur la situation financière et les résultats de l'activité</b> .....	61
5.2.1. Présentation générale.....	61
5.2.2. Méthodes comptables.....	63
5.2.3. Trésorerie et ressources de financement .....	74
5.2.4. Obligations contractuelles (éléments bilanciels).....	77
5.2.5. Opérations libellées en devises et risques de taux d'intérêts.....	77
5.2.6. Engagements hors bilan .....	77
5.2.7. Politique de distribution des dividendes .....	77
5.2.8. Information sur le passage aux normes IFRS.....	78
<b>5.3. Présentation des états financiers</b> .....	94
5.3.1. Présentation des états financiers .....	94
5.3.2. Etats financiers .....	94
5.3.3. Rapports portant sur les comptes .....	97
<b>5.4. Notes annexes aux états financiers</b> .....	106
5.4.1. Nature de l'activité.....	106
5.4.2. Opérations en devises .....	106
5.4.3. Principes et méthodes comptables.....	106
5.4.4. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société.....	113
<b>5.5. Etats financiers de la Société couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005</b> .....	113
5.5.1. Bilan.....	113
5.5.2. Compte de résultat .....	114
5.5.3. Notes annexes aux états financiers couvrant la période du 1 <sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005 .....	115
5.5.4. Rapport du commissaire aux comptes et de l'auditeur contractuel sur l'examen limité des comptes semestriels pour la période du 1 <sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005 .....	118
<b>5.6. Utilisation des fonds que la Société souhaite lever à l'occasion de l'introduction en bourse</b> .....	119
<b>CHAPITRE 6. INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SON CAPITAL</b> .....	120
<b>6.1. Informations de caractère général concernant la Société</b> .....	120
6.1.1. Raison sociale et nom commercial de la Société.....	120
6.1.2. Immatriculation de la Société et code APE.....	120
6.1.3. Date de constitution et durée de la Société .....	120
6.1.4. Siège social et forme juridique de la Société.....	120
6.1.5. Exercice social.....	120
<b>6.2. Principales dispositions statutaires</b> .....	121
6.2.1. Objet social (article 2 des statuts).....	121
6.2.2. Répartition statutaire des bénéfices (articles 29 et 30 des statuts).....	121
6.2.3. Droits et obligations attachés aux actions — Catégories d'actions (article 7 des statuts)	122
6.2.4. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts).....	122
6.2.5. Assemblées générales (article 19 des statuts).....	122
6.2.6. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle .....	123

	<u>Page</u>
6.2.7. Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts) .....	123
<b>6.3. Capital social</b> .....	125
6.3.1. Forme et mode d'inscription en compte des actions.....	125
6.3.2. Montant du capital .....	125
6.3.3. Modifications du capital social (article 8 des statuts).....	125
6.3.4. Titres non représentatifs du capital .....	125
6.3.5. Titres donnant accès au capital .....	125
6.3.6. Capital autorisé et non émis .....	128
6.3.7. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option .....	129
6.3.8. Evolution du capital social depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2003 .....	129
<b>6.4. Actionnariat</b> .....	130
6.4.1. Répartition actuelle du capital social et des droits de vote .....	130
6.4.2. Evolution de l'actionnariat au cours des trois derniers exercices.....	131
6.4.3. Informations relatives aux opérations intervenues sur le capital de la Société depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2003 .....	132
6.4.4. Contrôle de l'émetteur .....	139
6.4.5. Pactes d'actionnaires .....	139
6.4.6. Nantissements .....	139
<b>6.5. Informations sur les participations</b> .....	139
<b>CHAPITRE 7. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE</b> .....	140
<b>7.1. Composition et fonctionnement des organes de surveillance et de direction</b> .....	140
7.1.1. Composition.....	140
7.1.2. Fonctionnement .....	142
7.1.3. Contrôle interne.....	146
7.1.4. Direction générale .....	149
7.1.5. Cadres dirigeants .....	150
<b>7.2. Intérêts et rémunérations des dirigeants</b> .....	151
7.2.1. Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société .....	151
7.2.2. Rémunération et avantages en nature attribués aux mandataires sociaux.....	152
7.2.3. Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions .....	152
7.2.4. Opérations avec des apparentés.....	153
7.2.5. Conventions conclues avec les membres des organes de surveillance et de direction.....	153
7.2.6. Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes de surveillance et de direction .....	153
<b>7.3. Conflits d'intérêts au niveau des organes de surveillance et de direction</b> .....	153
<b>7.4. Restrictions de cessions des actions</b> .....	153
<b>7.5. Salariés</b> .....	153
7.5.1. Nombre de salariés.....	153
7.5.2. Contrats d'intéressement et de participation.....	154
7.5.3. Options consenties aux salariés .....	154
<b>CHAPITRE 8. INFORMATIONS SUR LES PERSPECTIVES ET LES TENDANCES</b> ....	155
<b>8.1. Les perspectives</b> .....	155

	<u>Page</u>
<b>8.2. Les tendances</b> .....	155
<b>CHAPITRE 9. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS DE CONFLIT D'INTÉRÊTS</b> .....	156
<b>GLOSSAIRE</b> .....	157
<b>TABLE DE CONCORDANCE</b> .....	161

## NOTE PRELIMINAIRE

*La présente note préliminaire et la présentation synthétique de la société BioAlliance Pharma S.A., qui suivent font partie intégrante du présent document de base.*

Dans le présent document de base, la société BioAlliance Pharma est dénommée « BioAlliance Pharma » ou la « Société ».

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, la Société prévoit de procéder à une offre publique de ses actions d'une part auprès de particuliers en France et, d'autre part auprès d'investisseurs institutionnels en France et auprès d'investisseurs institutionnels hors de France dans le cadre d'un placement global (le « Placement »), dont les modalités seront décrites dans une note d'opération composant avec le présent document de base le prospectus soumis au visa de l'AMF.

---

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

---

Les informations financières historiques sélectionnées par la Société et figurant dans le présent document de base sont, sauf lorsque cela est précisé autrement, extraites de ses comptes historiques pour les exercices clos les 30 juin 2003 et 2004 et de ses informations financières pro forma sur 12 mois arrêtées au 30 juin 2005.

BioAlliance Pharma ayant modifié en 2004 la date de clôture de son exercice comptable passant du 30 juin au 31 décembre (voir sur ce point la section 6.1.5 du présent document de base), la préparation d'informations financières pro forma pour la période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005, a été réalisée, afin de permettre une comparabilité dans le temps des états financiers de la Société sur trois ans.

La Société n'a pas, à la date d'enregistrement du présent document de base, de participations dans d'autres sociétés. Elle détenait préalablement à cet enregistrement la totalité des titres de sa filiale VIRalliance, société qui exerçait des activités de diagnostic et qu'elle a dissoute, emportant transfert universel de son patrimoine à BioAlliance Pharma le 30 octobre 2005 (voir sur ce point la section 4.5 du présent document de base).

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 7 novembre 2005 a, sous la condition suspensive non rétroactive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, décidé la division par quatre de la valeur nominale des actions. Certaines informations historiques contenues dans le présent document de base n'ont cependant pas été modifiées et ne prennent pas en compte l'incidence de cette division.

---

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

Une table de concordance avec les informations visées à l'annexe I du règlement n° 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004 figure à la fin du présent document de base.

## PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques destinés à maîtriser la résistance aux médicaments, notamment en facilitant leur prise par le patient et en améliorant leur délivrance sur le site de la maladie.

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

- **la technologie Lauriad**, qui permet l'adhésion de comprimés sur une muqueuse, en particulier dans la bouche, et améliore ainsi la délivrance au moyen d'une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site de la maladie ;
- **la technologie Transdrug**, qui, issue des nanotechnologies, est spécialement conçue pour le ciblage intracellulaire, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance des médicaments ; et
- **des *New Chemical Entities* (NCE)**, un portefeuille de nouveaux médicaments qui vise de nouvelles cibles, destiné aux marchés de l'oncologie et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

### *Etat d'avancement des produits en développement*

BioAlliance Pharma a développé un produit, le miconazole Lauriad, dans le traitement de la candidose oropharyngée. Ce produit a fait l'objet en septembre 2005 d'une demande d'autorisation de mise sur le marché européen au terme d'essais cliniques de Phase III. La Société a aussi achevé une étude clinique de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad pour le traitement de l'herpès labial.

Le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie Transdrug est à base de doxorubicine, un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La doxorubicine Transdrug fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase I/II pour le traitement du cancer primitif du foie.

Les nouveaux médicaments dans le cadre du programme NCE sont développés sur la base de contrats de recherche et de licences passés avec des organismes de recherche français et sont à un stade initial de développement.

### *Avantages concurrentiels*

BioAlliance Pharma dispose des avantages concurrentiels suivants :

- **Un produit en phase avancée de développement : le miconazole Lauriad ;**
- **Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche ;**
- **Un portefeuille de produits comportant des risques indépendants ;**
- **Une structure de coûts permettant une croissance flexible et par étape ; et**
- **Une équipe dirigeante expérimentée et internationale.**

### *Stratégie*

BioAlliance Pharma a l'intention de s'appuyer sur ces avantages concurrentiels pour mettre en œuvre la stratégie suivante :

- **Développer des médicaments sur des marchés où la demande en nouveaux produits est continue et les besoins médicaux insuffisamment satisfaits ;**
- **Cibler des marchés dont la pénétration requiert une force de vente limitée (marchés hospitaliers et de médecine spécialisée) ;**
- **Utiliser son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad, afin de générer des revenus par une entrée directe dans le marché pharmaceutique ;**



- **Limiter les risques et les coûts de développement grâce à des produits innovants conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi ;**
- **Limiter les risques et les coûts de développement en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères ; et**
- **Poursuivre le développement des produits existants et saisir des opportunités d'acquisitions sélectives et de concessions de licences de produits.**

# CHAPITRE 1.

## RESPONSABLES DU DOCUMENT DE BASE ET RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES

---

### 1.1. RESPONSABLES DU DOCUMENT DE BASE

#### 1.1.1. Nom et fonction des responsables du document de base

Madame Dominique Costantini, président du directoire de BioAlliance Pharma.

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

#### 1.1.2. Attestation des responsables du document de base

*« A notre connaissance, et après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les données du présent document de base sont conformes à la réalité ; elles comprennent toutes les informations nécessaires aux investisseurs pour fonder leur jugement sur le patrimoine, l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives de BioAlliance Pharma ; elles ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.*

*Nous avons obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé, conformément à la doctrine et aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de base ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de base.*

*Enfin,*

- (a) les comptes annuels des exercices clos les 30 juin 2003 (12 mois), 30 juin 2004 (12 mois) et 31 décembre 2004 (6 mois) ont fait l'objet d'un rapport de certification sans réserve ni observation de la part de Grant Thornton commissaire aux comptes titulaire. Ces rapports figurent respectivement aux sections 5.3.3.1 (a), (b) et (c) du présent document de base ;*
- (b) les comptes semestriels pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2005 ont fait l'objet d'un rapport d'examen limité selon les normes professionnelles applicables en France sans réserve, avec une observation attirant l'attention sur les informations données dans les notes « Créances », « Titres de participation et autres titres immobilisés » et « Evènements postérieurs de l'exercice » de l'annexe concernant les options retenues pour le calcul du crédit d'impôt recherche au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005, la provision pour dépréciation des titres de la société VIRalliance et la transmission universelle de patrimoine, de la part de Grant Thornton et d'Ernst & Young Audit, les commissaires aux comptes titulaires. Ce rapport figure à la section 5.5.4 du présent document de base ;*
- (c) les informations pro forma de BioAlliance Pharma relatives aux comptes Pro Forma au 30 juin 2005 (12 mois) ont fait l'objet d'un rapport de Grant Thornton et d'Ernst & Young Audit. Ce rapport figure à la section 5.3.3.2 du présent document de base ;*
- (d) les informations financières pro forma IFRS, notamment la comparaison de la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 avec la période correspondante de 12 mois arrêtée au 30 juin 2004, ont fait l'objet d'un rapport de Grant Thornton et d'Ernst & Young Audit. Ce rapport figure à la section 5.2.8.4 du présent document de base.*

Madame Dominique Costantini  
Président du directoire

Monsieur Gilles Avenard  
Directeur général

## **1.2. RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES**

### **1.2.1. Commissaires aux comptes titulaires**

- Grant Thornton  
Membre français de Grant Thornton International  
100, rue de Courcelles  
75017 Paris  
Représenté par Monsieur Thierry Dartus

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

- Ernst & Young Audit  
11, allée de l'arche, Tour Egée  
92037 Paris La Défense Cedex  
Représenté par Madame Béatrice Delaunay

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

### **1.2.2. Commissaires aux comptes suppléants**

- Jean Pierre Cordier  
100, rue de Courcelles  
75017 Paris

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

- Société Auditex SA  
Faubourg de l'Arche, Tour Ernst & Young  
92400 Courbevoie

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

## **1.3. POLITIQUE D'INFORMATION**

### **1.3.1. Nom et fonction du responsable de l'information**

Monsieur Piers Morgan  
Directeur financier  
Immeuble les Chevrons  
59, boulevard du général Martial Valin  
75015 Paris  
Téléphone : +33 (0)1 45 58 76 00  
Fax : + 33 (0)1 45 58 08 81  
e-mail : infofin@bioalliancepharma.com

### **1.3.2. Documents accessibles au public**

Les documents sociaux suivants peuvent être consultés au siège social de la Société (une copie peut être obtenue) :

- l'acte constitutif, les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de base ; et
- les informations financières historiques de la Société et de son ancienne filiale VIRalliance pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de base.

### **1.3.3. Calendrier indicatif de la communication financière**

Les informations financières données au public par la Société (communiqués, présentation des résultats, rapports annuels) seront disponibles sur le site Internet de BioAlliance Pharma à l'adresse suivante : <http://www.bioalliancepharma.com>.

Le calendrier indicatif de la communication financière de BioAlliance Pharma jusqu'au 31 décembre 2006 devrait, sous réserve de l'admission de ses titres sur un marché réglementé, être le suivant :

Résultats annuels 2005 : .....	Mars 2006
Chiffre d'affaires du premier trimestre 2006 : .....	Mai 2006
Résultats du premier semestre 2006 : .....	Septembre 2006
Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2006 : .....	Novembre 2006

## **CHAPITRE 2.**

### **RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'OPERATION**

---

En cas d'opération financière par appel public à l'épargne, les informations relevant de ce chapitre feront l'objet d'une note d'opération intégrée à un prospectus soumis au visa de l'AMF.

## CHAPITRE 3.

### FACTEURS DE RISQUES

---

Les investisseurs sont invités à prendre en considération les risques décrits dans le présent chapitre avant de procéder à l'achat ou à la souscription de titres de la Société. Les risques présentés ci-dessous sont, à la date d'enregistrement du présent document de base, ceux dont la réalisation est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière ou ses résultats. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que les risques et les incertitudes décrits ci-dessous ne sont pas les seuls susceptibles d'affecter la Société. Des risques ou des incertitudes aujourd'hui inconnus ou considérés comme non significatifs pourraient également produire un effet défavorable sur la Société, son activité, sa situation financière ou ses résultats. Si l'un ou plusieurs de ces risques ou incertitudes devaient survenir, les activités, la situation financière, les résultats et le développement de la Société pourraient s'en trouver affectés de manière défavorable.

#### 3.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

##### 3.1.1. Dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé : le miconazole Lauriad

A ce jour, le développement ou la commercialisation de nouveaux médicaments incorporant les technologies Lauriad ou Transdrug ou résultant du programme de la Société en matière de NCE ne sont pas encore achevés.

Le miconazole Lauriad destiné au traitement de la candidose oropharyngée est le produit de la Société le plus avancé dans le processus de développement et de commercialisation. Après avoir achevé deux études cliniques de Phase III en Europe et en Afrique du Nord pour ce produit, la Société a déposé en septembre 2005 une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle décentralisée, avec la France comme Etat Membre rapporteur (voir section 4.2.2.1 du présent document de base). La Société ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra de la part de l'Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé (AFSSAPS) auprès de laquelle a été déposée la demande, ou d'autres autorités réglementaires nationales, une AMM pour ce produit. Quand bien même elle obtiendrait cette autorisation, la Société n'anticipe pas que l'AMM demandée puisse lui être délivrée au plus tôt avant la fin de l'année 2006.

Par ailleurs, l'agence américaine qui autorise la mise sur le marché des médicaments aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA), a autorisé, au mois de juillet 2005, le lancement d'un essai clinique de Phase III pour le miconazole Lauriad aux Etats-Unis. La Société entend mener cet essai ainsi que la commercialisation de ce produit aux Etats-Unis et au Japon dans le cadre d'un contrat de collaboration et de licence qu'elle entend conclure avec un ou plusieurs partenaires. Il existe toutefois aujourd'hui encore des incertitudes tant sur l'identité du partenaire que sur la nature du contrat de collaboration envisagé (contrat de licence ou contrat de distribution).

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

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

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

### **3.1.2. Possibilité d'un échec commercial du miconazole Lauriad**

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

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

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

### **3.1.3. Risque commercial lié au stade de développement moins avancé des autres produits**

En dehors du miconazole Lauriad, les autres produits de la Société sont dans leurs phases initiales de développement. Pour l'aciclovir Lauriad, destiné au traitement de l'herpès labial une étude clinique de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de Phase I a été achevée au troisième trimestre 2005, ce qui devrait permettre d'initier un programme clinique de Phase II ou de Phase II/III en 2006. La doxorubicine Transdrug, principal produit issu du programme de développement de nanoparticules de la Société, fait l'objet d'une étude de Phase I/II dans l'Union Européenne pour le traitement du cancer primitif du foie, une étude de Phase II ou II/III sur ce produit étant envisagée pour 2006. Ce produit a obtenu le statut de médicament orphelin délivré par l'Agence européenne des médicaments (EMEA) et la FDA.

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

Afin d'achever le développement de ses produits et d'en assurer la commercialisation, la Société devra mettre en œuvre des efforts de recherche et développement considérables et procéder à de nombreux tests, obtenir des autorisations réglementaires et procéder à des investissements financiers importants. Pour le développement et la commercialisation de produits basés sur ses technologies, la Société, qui n'a, à ce jour, pas encore identifié ou choisi de partenaires pour le développement de ses produits, est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement

de ses produits et d'affecter ainsi très négativement ses activités. Ainsi, même si elle est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

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

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

#### **3.1.4. Risques liés aux nouveaux systèmes de délivrance et aux nouvelles entités**

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

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

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

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



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

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

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

### **3.1.6. Risques spécifiques liés aux essais précliniques et cliniques**

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

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

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

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

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

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

### **3.1.7. Risques liés aux effets secondaires éventuels des produits**

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

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

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

## **3.2. RISQUES LIES A LA STRUCTURE ET A LA STRATEGIE DE LA SOCIETE**

### **3.2.1. Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-clef**

BioAlliance Pharma est en position de forte dépendance vis-à-vis des principaux membres de son équipe scientifique et de direction. La perte d'un ou plusieurs membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Celle-ci a conclu des contrats d'assurance "hommes-clef", décrits en section 3.6 du présent document de base, pour Dominique Costantini, Gilles Avenard et Richard Keatinge. BioAlliance Pharma est, par ailleurs, désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire dans les domaines scientifique, pharmaceutique et réglementaire, ainsi que dans ceux concernant la mise sur le marché et la commercialisation des produits. Il existe sur le plan mondial une concurrence intense pour le recrutement de salariés qualifiés présentant un tel profil. La Société ne peut garantir qu'elle sera capable de continuer à attirer et à fidéliser ce personnel nécessaire au développement de ses activités. Dans le cas où la Société ne réussirait pas à attirer et à fidéliser ce personnel-clef, la situation qui en résulterait pourrait avoir des effets défavorables significatifs sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

### **3.2.2. Externalisation de la fabrication des produits**

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

La Société dépend aujourd'hui de tiers pour la production de son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad. La Société pourrait être, de ce fait, dans l'incapacité de conclure des accords de sous-traitance pour la future fourniture commerciale du miconazole Lauriad, ou de le faire à des conditions favorables. Si la Société était dans l'incapacité de conclure des contrats de sous-traitance à des conditions favorables, le succès de la commercialisation du miconazole Lauriad risquerait d'être remis en question. De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers

entraîne des risques supplémentaires, auxquels la Société ne serait pas confrontée, si elle produisait le miconazole Lauriad elle-même. Ces risques comprennent notamment :

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

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

Dans le cas où la Société changerait de fabricants pour le miconazole Lauriad, elle devrait procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication de ce produit en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Cette revalidation pourrait être coûteuse, longue, et pourrait requérir l'attention des personnes les plus qualifiées de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte à rechercher un autre fournisseur, retardant d'autant la commercialisation du miconazole Lauriad, ce qui pourrait aussi accroître les coûts de fabrication du produit. La Société devrait également démontrer, par des études pharmaceutiques, que le miconazole Lauriad, tel qu'il est produit par les nouveaux fabricants, est comparable à celui utilisé dans les deux essais cliniques de Phase III. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises, si les études pharmaceutiques ne parvenaient pas à démontrer la similitude du produit.

### **3.2.3. Les limites de la Société en matière de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution**

La Société n'a, jusqu'à présent, pas investi dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Elle devra développer une capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. Dans le cadre de sa stratégie, la Société sera amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains de ses produits, en particulier en ce qui concerne la finalisation du développement et la commercialisation du miconazole Lauriad aux Etats-Unis et au Japon.

En supposant que la Société obtienne l'AMM pour le miconazole Lauriad en Europe, elle a l'intention de commercialiser ce produit en France et, à moyen terme, dans d'autres pays européens par ses propres moyens. Dans ce cadre la Société devrait mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing. Elle aurait par conséquent besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de recruter du personnel spécifique, de faire appel à de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour accompagner le développement du produit, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation. La Société évaluera aussi les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour la commercialisation du miconazole Lauriad dans certains pays européens, au cas où l'opportunité se présenterait. Il est possible que la Société ne parvienne ni à conclure de partenariat pour la vente et le marketing du miconazole Lauriad ou un quelconque autre produit qu'elle développe à des conditions économiquement raisonnables, ni à maintenir de tels partenariats, ou à commercialiser elle-même ses produits.

### 3.2.4. Concurrence

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

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

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

Même si les produits de la Société étaient commercialisés avec succès, ils pourraient tarder à être reconnus par le marché et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts par ses éventuels revenus. Afin de faire accepter au marché ses produits plutôt que ceux déjà présents, la Société devra consentir des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. A ce jour, la Société n'a pas entrepris d'activité marketing significative et dispose de peu de ressources notamment financières et humaines à cet effet.

Enfin, les contrats conclus entre la Société et ses employés, en particulier le personnel-clé, ne comportent pas de clauses de non-concurrence. La Société ne bénéficie pas de la protection afférente à ce type de clauses, même si elle entend par ailleurs maintenir et développer une politique de fidélisation par l'attribution de titres donnant accès au capital (bons de souscriptions d'actions ou bons de créateur d'entreprise (BSA/BCE)) aux personnes clés de la Société.

## 3.3. RISQUES FINANCIERS

### 3.3.1. Historique des pertes d'exploitation — Risques spécifiques liés aux pertes prévisionnelles

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 30 juin 2005, les pertes cumulées s'élevaient à 20,6 millions d'euros en normes comptables françaises. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. La Société anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du présent document de base, aucun de ses médicaments n'a généré de chiffre d'affaires. Son

chiffre d'affaires provient uniquement de l'activité de diagnostic de son ancienne filiale VIRalliance, laquelle ne sera pas poursuivie par la Société (voir sur ce point la section 4.5 du présent document de base). La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité, seule ou avec d'éventuels partenaires à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. A l'exception du miconazole Lauriad pour lequel une demande d'AMM a été déposée et sous réserve de son obtention, les seules ressources financières de la Société proviendront, dans un proche avenir, de versements effectués par d'éventuelles entreprises partenaires et, le cas échéant, de subventions publiques, d'associations privées ainsi que de revenus financiers. La Société n'anticipe pas de revenus consécutifs à la vente de produits autres que le miconazole Lauriad, à moyen terme. En cas d'absence ou de retard conséquent d'AMM sur ce produit, elle pourrait même ne vendre aucun produit à moyen terme. Par ailleurs, il est probable que la Société ne verse pas de dividendes à ses actionnaires à court et moyen terme.

### **3.3.2. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains**

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

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

## **3.4. RISQUES JURIDIQUES**

### **3.4.1. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle**

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

Par conséquent, la Société ne peut garantir que :

- elle développera de nouvelles inventions ;
- les demandes d'enregistrement de brevets qui sont en cours d'examen donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets ;
- les brevets délivrés ou donnés en licence à la Société ou à ses partenaires ne seront pas contestés par des tiers ou invalidés ;

- l'étendue de la protection conférée par les brevets soit suffisante pour la protéger de ses concurrents ;
- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers ; ou
- des tiers n'intenteront pas une action ou ne revendiqueront pas un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société.

La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine biopharmaceutique sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial sur le contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès ses brevets, qu'ils lui aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations. Enfin, les salariés de la Société qui ont participé aux inventions couvertes par les brevets pourraient prétendre être indemnisés en sus de leur rémunération au titre de leur contrat de travail. A cet effet, la Société a engagé une discussion avec ses délégués du personnel pour définir, dans le cadre d'un accord d'entreprise, les modalités d'indemnisation des salariés au titre de leurs inventions éventuelles. La Société ne peut garantir que cette discussion aboutira à un accord d'entreprise.

#### **3.4.2. Risques spécifiques liés aux contrefaçons**

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

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

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

### **3.4.3. Risques liés aux accords de licences**

L'activité de la Société dépend d'accords de licence lui permettant d'utiliser les technologies telles que décrites à la section 4.6 du présent document de base. Les licences concédées par les partenaires de la Société sur des technologies que celle-ci utilise ou cherche à utiliser pour ses produits stipulent qu'elles pourraient être révoquées si la Société ne se conforme pas à certaines conditions, notamment financières. Afin de respecter ces conditions, la Société pourrait devoir, conformément aux termes de ces licences, augmenter les ressources initialement affectées à ses projets de développement. De plus, l'obtention de ces licences peut être sujette au consentement de tiers qui pourrait être refusé. Les accords de licences conclus par la Société peuvent aussi comprendre des dispositions qui doivent être respectées par les concédants de la Société. Si la Société compte sur ses concédants pour poursuivre toute violation par des tiers des brevets dont la licence (notamment exclusive, en partie ou totalement) leur est octroyée, la Société ne peut toutefois garantir que ses concédants sont ou seront désireux d'engager de telles poursuites.

### **3.4.4. Dépendance à l'égard de secrets commerciaux**

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

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

### **3.4.5. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de fabrication**

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

### **3.4.6. Risques liés à l'éventuelle absence de renouvellement de la concession relative au laboratoire de la Société situé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry**

La Société n'est pas propriétaire du laboratoire dans lequel elle développe ses produits dérivés de la technologie Transdrug. La Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et l'Université Paris XI ont consenti à la Société une concession de droit public portant sur ce laboratoire. La Société ne peut garantir que cette concession ne sera pas remise en cause, ni qu'elle sera renouvelée à compter de juillet 2006, date à laquelle la présente concession d'occupation du domaine public prendra fin, ce qui aurait un impact négatif sur la conduite des activités de la Société dans ce domaine et obligerait la Société à implanter un nouveau laboratoire ou à travailler dans des conditions potentiellement moins favorables avec des sous-traitants. La

Société ne peut garantir qu'en pareille circonstance, elle ne prendrait pas de retard sur les programmes de la technologie Transdrug, ce qui pourrait avoir un impact sur son activité et ses résultats. Même si l'existence de plusieurs sous-traitants potentiels pour chacune de ses activités permettait à la Société de continuer ses activités, leur remplacement imposerait un temps d'adaptation qui pourrait être préjudiciable au développement des activités de la Société. Dans le cas où la Faculté de Pharmacie ne renouvelerait pas ladite concession, la Société devrait, comme solution alternative, recourir à des sous-traitants pour mener à bien les activités de mise au point pré-industrielle qu'elle conduit actuellement dans le laboratoire en question. L'identification et la conclusion d'accords avec de tels sous-traitants imposeraient un temps d'adaptation pour la Société, ce qui pourrait être préjudiciable au développement de ses activités.

#### **3.4.7. Risques liés à l'environnement réglementaire**

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

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

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

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

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



— d'imposer des étiquetages contraignants.

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

#### **3.4.8. Risques de mise en jeu de la responsabilité du fait des produits**

La Société est exposée au risque de mise en cause de sa responsabilité, en particulier du fait de ses produits. La responsabilité de la Société pourrait également être engagée au titre de ses essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les autorités réglementaires, des sociétés de biotechnologie et de biopharmacie et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. Bien que la Société dispose d'une police d'assurance, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante, pour compenser les préjudices subis. De même, le coût engendré par la modification de l'étendue de cette police pourrait être excessif. La difficulté occasionnée par le besoin de la Société de se protéger contre ce type de plaintes pourrait faire obstacle à la commercialisation de tout ou partie des produits qu'elle développe. Si la Société était poursuivie pour des dommages causés par ses produits ou procédés, sa responsabilité pourrait excéder sa police d'assurance et menacer la totalité de ses actifs.

#### **3.4.9. Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments**

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

#### **3.4.10. Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments**

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

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

Les gouvernements et autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouvelles thérapies. La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à appliquer les contrôles des gouvernements. L'adoption de ces propositions ou de réformes pourrait affecter l'activité de la Société et le niveau de ses revenus.

De plus, les gouvernements et les autres tiers payeurs interviennent de façon croissante auprès des entreprises du secteur médical et pharmaceutique pour la détermination du prix des produits et des services médicaux. Il existe une grande incertitude sur le statut de remboursement de ces nouveaux produits de santé et sur la possibilité de prise en charge suffisante par les autorités de santé ou les tiers payeurs. Si les acheteurs et les utilisateurs des produits de la Société sont incapables d'obtenir des niveaux de remboursement adéquats par rapport aux coûts d'utilisation des produits de la Société, l'acceptation de ces produits sur le marché s'en trouverait défavorablement affectée, les acheteurs et les utilisateurs pouvant être amenés à cesser ou à limiter leur utilisation.

### **3.4.11. Risques lié au contrôle fiscal sur des crédits d'impôt recherche**

La Société a mobilisé en mai 2004 les créances de crédit d'impôt recherche correspondant aux exercices 2000 (357 355 euros) et 2001 (514 511 euros) pour un montant total de 871 866 euros au profit de la BDPME. En contrepartie, et sur la base d'un avis favorable d'un expert du Ministère de la Recherche diligenté par celle-ci la BDPME a octroyé en mai 2004 un prêt à hauteur de 80 % des créances mobilisées, soit un montant de 696 000 euros (remboursable pour 286 000 euros en décembre 2004 et pour le solde, soit 410 000 euros, en septembre 2005). Le remboursement de la première échéance n'a pas été effectué à ce jour, dans la mesure où la direction des services fiscaux n'a pas encore payé à la Société le crédit d'impôt correspondant. Le retard de paiement du crédit d'impôt correspondant à l'exercice 2000 (en décembre 2004) semble être lié à une réorganisation des services fiscaux. Ceux-ci ont, par ailleurs, ouvert en juin 2005 un contrôle sur le remboursement demandé. Le contrôle fiscal en cours concerne les bases du crédit d'impôt recherche correspondant aux exercices 1998, 1999, 2000 et 2001. La Société est confiante sur l'issue de ce contrôle notamment en raison de l'avis favorable de l'expert mentionné ci-dessus habilité par le Ministère de la Recherche pour effectuer des expertises (dans le cadre d'un contrôle fiscal ou dans le cadre de la mobilisation de créances au profit de la BDPME) et qui s'est prononcé positivement sur l'éligibilité des dépenses de recherche ayant donné lieu aux crédits d'impôt correspondant aux exercices 1998, 1999, 2000 et 2001. Les diverses vérifications effectuées dans le cadre du contrôle en cours, semblent à ce stade confirmer à nouveau l'éligibilité de ces dépenses de recherche. Il ne peut cependant être exclu avec certitude que les services fiscaux remettent en cause certains modes de calcul retenus pour la constatation des dépenses de recherche et développement. La Société estime que les éventuelles conséquences financières de ce contrôle fiscal ne seront pas significatives et ne remettront pas en cause la poursuite par la Société de son programme de développement.

Il est à noter que les crédits d'impôt correspondant aux exercices 1997, 1998 et 1999 ont déjà été payés à la Société.

### **3.5. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'ENVIRONNEMENT**

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

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

### **3.6. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES**

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

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

- polices d'assurance « dommages aux biens » qui couvrent classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines dans les locaux de la Société à Paris et à Châtenay-Malabry, avec un engagement maximum des assureurs en cas de sinistre portant sur un montant global de 3 490 827 euros ;
- polices d'assurance de « responsabilité civile » qui couvrent la responsabilité civile de la Société du fait de l'exploitation de laboratoires procédant à la recherche et au développement, ainsi que la responsabilité civile professionnelle de la Société, les premières s'élevant à un plafond global de 7 623 000 euros par sinistre et les secondes, à un plafond de couverture annuel de 152 450 euros par sinistre.
- polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Dans les pays où il n'y a pas d'obligation de souscrire un tel contrat d'assurance, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes et des garanties souscrites par des essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai.

La Société a également souscrit, à compter du 8 mars 2001, une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants et mandataires sociaux, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond garanti de 750 000 euros. Elle a également souscrit à son bénéfice une assurance dite « hommes-clef » à effet du 9 juillet 2004 sur les personnes de Dominique Costantini, Gilles Avenard et Richard Keatinge, au cas où ces derniers seraient victimes d'accidents corporels, avec un plafond garanti de 500 000 euros dans l'hypothèse d'un décès par accident ou d'une invalidité permanente par accident.

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

Au titre de l'année 2005, la Société a payé un montant de 62 milliers d'euros au titre des primes pour l'ensemble des polices d'assurance auxquelles elle a souscrite.

### **3.7. RISQUE CONCERNANT L'ACTIVITE DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DIAGNOSTIC**

BioAlliance Pharma a décidé de transférer l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale VIRalliance à une filiale du groupe Eurofins, afin de se désengager de cette activité qu'elle ne souhaite pas poursuivre dans l'avenir pour se concentrer sur ses activités pharmaceutiques. Les négociations avec Eurofins ont abouti à la conclusion d'un accord et le transfert de l'activité à ce repreneur est en cours de réalisation sous réserve de certaines conditions suspensives au rang desquelles figurent les accords de certains instituts. Même si la Société est confiante dans l'aboutissement de cette opération de transfert, il n'en demeure pas moins qu'aussi longtemps que les conditions suspensives n'auront pas été levées, elle devra continuer à assurer les charges afférentes à cette activité, c'est-à-dire essentiellement la rémunération de sept employés.

A la suite du transfert de son activité de diagnostic à un partenaire (voir section 4.5 du présent document de base), BioAlliance Pharma n'exercera plus directement cette activité hormis dans le cadre d'un éventuel contrat de recherche conclu avec ce partenaire. Dans cette hypothèse, la Société ne peut exclure le risque d'une défaillance de son partenaire.

## CHAPITRE 4.

### ACTIVITÉS

---

#### 4.1. PRESENTATION GENERALE

##### 4.1.1. Histoire et évolution de BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques destinés à maîtriser la résistance aux médicaments, notamment en facilitant leur prise par le patient et en améliorant leur délivrance sur le site de la maladie.

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

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

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

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

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

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

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

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

La technologie Lauriad permet l'adhésion de comprimés sur une muqueuse, en particulier dans la bouche, et améliore ainsi la délivrance au moyen d'une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site de la maladie. Cette libération est adaptée aux maladies locales des muqueuses et facilitée par une prise unique quotidienne.

BioAlliance Pharma a ainsi développé le miconazole Lauriad dans le traitement de la candidose oropharyngée, pour lequel une demande d'AMM en Europe a été déposée en septembre 2005 au terme d'essais cliniques de Phase III. La Société a aussi achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad pour le traitement de l'herpès labial.

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

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

Le premier produit de la Société en développement utilisant la technologie Transdrug est à base de doxorubicine, un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La doxorubicine Transdrug fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase I/II pour le traitement du cancer primitif du foie.

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

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

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

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

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

Commencés fin 2002, des essais cliniques de Phase III ont été achevés en 2004 en Europe et en Afrique du Nord sur le miconazole Lauriad et ont permis à la Société de déposer en septembre 2005 auprès des autorités françaises une demande d'AMM en Europe. Une autorisation de conduire des essais cliniques de Phase III sous le régime de l'*Investigational New Drug* (IND) concernant ce produit a également été obtenue aux Etats-Unis, fin juillet 2005.

L'objectif principal de la Société est de générer des revenus par la commercialisation du miconazole Lauriad, dès que sa mise sur le marché sera autorisée. La Société projette dans un premier temps de commercialiser son premier produit en France et de créer, à cette fin, sa propre force de vente à destination des médecins spécialistes (oncologistes, internistes, infectiologues, etc.), alors que pour le reste de l'Europe, la commercialisation est prévue à travers l'organisation d'un réseau de distributeurs. La Société recherche actuellement des partenaires industriels aux Etats-Unis et au Japon avec pour objectif de mettre en place des accords de partenariat et de distribution d'ici la fin de l'année 2006.

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

#### **4.1.2. Avantages concurrentiels de la Société**

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

##### ***Un produit en phase avancée de développement : le miconazole Lauriad***

La Société a déposé, en septembre 2005, une demande d'AMM européenne dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, pour le miconazole Lauriad dans l'indication du traitement de la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés ou présentant un cancer ou une maladie chronique.

BioAlliance Pharma a été autorisée par la FDA, en juillet 2005, à réaliser un essai clinique de Phase III pivot portant sur le miconazole Lauriad chez des patients immunodéprimés (VIH) dans l'indication candidose oropharyngée. L'initiation de l'essai est prévue au premier semestre 2006. BioAlliance Pharma a obtenu l'accord de principe de la FDA concernant l'application d'une procédure prévue à l'article 505(b)(2) de la réglementation américaine relative aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits (IND), qui permet de soumettre une demande d'AMM sur la base d'une seule étude clinique pivot de Phase III, réalisée contre un produit de référence aux Etats-Unis.

Dans ce cadre, la FDA a accepté le principe d'une indication large du miconazole Lauriad pour la candidose oropharyngée quelle que soit la population ou la maladie sous jacente (VIH, oncologie, patients en médecine interne, patients diabétiques, personnes âgées et patients souffrant d'affections chroniques).

##### ***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 de recherche en santé humaine français de haut niveau tels que le CNRS, l'INSERM, l'Ecole Normale Supérieure de Cachan, plusieurs centres universitaires dont ceux situés dans les Universités de Paris VI et Paris XI, l'Institut Gustave Roussy ou encore l'Institut Pasteur. Ces relations lui permettent d'accéder à des propositions de nouveaux projets dans le domaine du développement de médicaments destinés à maîtriser la résistance aux médicaments. La Société a pu sélectionner des programmes innovants en collaboration étroite avec les meilleurs spécialistes du domaine.

##### ***Un portefeuille de produits comportant des risques indépendants***

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

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

##### ***Une structure de coûts permettant une croissance flexible et par étape***

La Société confie la réalisation d'une partie de ses activités de recherche à des centres de recherche extérieurs, ce qui lui permet de bénéficier d'une flexibilité importante dans l'orientation de ses activités de recherche et d'en réduire le coût. En outre, sa stratégie commerciale qui cible un marché de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier, au moyen d'une force de vente et de marketing concentrée et qualifiée doit lui permettre de limiter le coût de

commercialisation de ses produits. La Société prévoit la mise en place d'un réseau de distribution ou de licences devant générer des revenus progressifs et permettre une croissance progressive de la structure de commercialisation des futurs produits de la Société.

#### ***Une équipe dirigeante expérimentée et internationale***

Les principaux dirigeants de la Société, Dominique Costantini, Gilles Avenard et Richard Keatinge sont issus de grands groupes pharmaceutiques ou de l'industrie biopharmaceutique et possèdent une forte expérience dans le domaine du développement et de la mise sur le marché de produits ainsi que dans celui de la conclusion d'accords commerciaux et de licences en France et aux Etats-Unis.

### **4.1.3. Stratégie**

En s'appuyant notamment sur les avantages concurrentiels décrits à la section 4.1.2 du présent document de base, la stratégie de BioAlliance Pharma s'articule autour des axes suivants :

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

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

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

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

BioAlliance Pharma développe des produits répondant aux besoins de médecins spécialistes principalement en milieu hospitalier (oncologie, VIH, maladies infectieuses et opportunistes). La Société entend créer une infrastructure de marketing et de vente dédiée aux besoins spécifiques d'un nombre limité de prescripteurs spécialisés et de leurs malades.

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

#### ***Utiliser son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad, afin de générer des revenus par une entrée directe sur le marché pharmaceutique***

La Société entend commercialiser son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad, à compter de l'obtention de son AMM, pour générer des revenus sur le marché pharmaceutique français avec ses propres forces de vente et de marketing.

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



La Société entend atteindre d'autres populations chroniques susceptibles de développer la candidose oropharyngée, telles que les diabétiques, les asthmatiques et les personnes âgées ainsi que le marché pédiatrique, par le biais de partenariats avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique disposant déjà de forces de vente dans ces secteurs.

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

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

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

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

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

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

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

## **4.2. PORTEFEUILLE DE MEDICAMENTS**

### **4.2.1. Présentation générale des produits en développement**

BioAlliance Pharma dispose de plusieurs programmes de développement clinique basés sur ses technologies de délivrance Lauriad et Transdrug.

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

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

En outre, la Société a conclu des contrats de licence avec des instituts de recherche français, dans le but de développer et de disposer d'un portefeuille de NCE qui sont, pour le moment, au stade initial de leur développement et qui ciblent les marchés de l'oncologie et de l'infection par VIH.

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

Produit	Indication	Recherche et développement optimisation	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	Dépôt d'un dossier d'AMM
Lauriad (Technologie adhésive)							
Miconazole	Candidose orale						Union Européenne Sept. 2005 Etats-Unis : 2008*
Aciclovir	Herpès labial						
Fentanyl	Douleurs résistantes						
Transdrug (Technologie nanoparticulaire)							
Doxorubicine	Cancer primitif du foie (HCC)						
Anticancéreux	Cancer						
Anti-Rétroviral	VIH						
Nouvelles entités chimiques et biologiques (NCE)							
Intégrase	VIH						
AMEP	Cancer						
Zyxine	Cancer						

\* Estimation.

4 <sup>ème</sup> tri. 2005	2007 - 2008
-------------------------------	-------------

Le produit le plus avancé développé par la Société est le miconazole Lauriad. Un dossier de demande d'AMM pour ce produit a été déposé en France pour l'Union Européenne et l'initiation d'un essai clinique pivot de Phase III aux Etats-Unis a été autorisée par la FDA (voir section 4.2.2.1 du présent document de base). L'initiation de l'essai aux Etats-Unis est prévue au cours du premier semestre de l'année 2006.

#### 4.2.2. Médicaments utilisant la technologie Lauriad

La technologie adhésive de médicaments Lauriad permet une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site des infections buccales. La technologie Lauriad cible les maladies locales des muqueuses ou le passage transmuqueux des médicaments. Elle permet des traitements plus concentrés au site de la maladie mais aussi plus espacés (une prise par jour) et apporte ainsi un suivi thérapeutique facilité pour le patient (meilleure observance).

##### 4.2.2.1. Miconazole Lauriad

Le principal produit pour lequel la Société a achevé deux essais de Phase III en Europe et en Afrique du Nord est le comprimé oral bioadhésif de miconazole Lauriad qui utilise la technologie brevetée Lauriad. Celle-ci permet une délivrance spécifique, au site de la maladie, du miconazole, un principe actif dont les droits sont tombés dans le domaine public.

##### (a) *Domaine d'application thérapeutique*

Le miconazole Lauriad est indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée. La candidose oropharyngée, une infection opportuniste chez des malades fragilisés, est provoquée par le *candida*, un champignon qui envahit la cavité buccale mettant potentiellement en danger

la vie du malade fragilisé (malade immunodéprimé ou atteint d'affections chroniques) par ses risques d'invasion.

Ce champignon peut également se développer chez des patients atteints de maladies chroniques comme le cancer et ayant subi une chimiothérapie ou une radiothérapie abîmant la muqueuse buccale, les patients infectés par le VIH, les diabétiques, les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, les personnes âgées ainsi que les patients sous corticostéroïdes à long terme comme les asthmatiques.

Le projet du miconazole Lauriad utilisant la technologie adhésive Lauriad a été conçu sur les bases suivantes :

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

(b) *Stade de développement*

Deux études cliniques de Phase III du miconazole Lauriad en Europe et en Afrique du Nord pour le traitement de la candidose oropharyngée ont été achevées en 2004.

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

Aux Etats-Unis, BioAlliance Pharma a reçu, en juillet 2005, de la FDA l'autorisation d'initier une étude clinique pivot de Phase III portant sur le miconazole Lauriad chez des patients immunodéprimés (VIH) qui sera réalisée contre un produit de référence américain. Cette autorisation a été accordée conformément à la procédure d'IND. L'essai autorisé prévoit, dans une étude de non infériorité, l'évaluation de l'efficacité et la sécurité des comprimés de miconazole Lauriad par rapport aux pastilles de Mycelex (comprenant comme principe actif le clotrimazole dont le spectre antifongique est très proche de celui du miconazole). Le gel de miconazole n'étant pas enregistré aux Etats-Unis, l'utilisation comme comparateur des pastilles de Mycelex, l'un des traitements reconnu pour les candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, a été acceptée par la FDA.

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

L'essai clinique de Phase III aux Etats-Unis devrait débuter au cours du premier semestre 2006. A cet effet, la Société a déjà lancé un processus de recherche d'un partenaire pour participer au développement, puis à la commercialisation du miconazole Lauriad aux Etats-Unis.

En ce qui concerne le développement de ce produit au Japon, une rencontre avec l'Agence d'enregistrement japonaise (*Kiko*) est prévue en 2006, afin d'envisager le développement clinique avec un essai faisant le lien avec un produit enregistré sur ce marché. A titre d'exemple l'essai pourrait comparer le miconazole Lauriad avec le miconazole gel (Florid) enregistré au Japon sur la base d'un dosage de 400 mg administré en quatre fois 100 mg par jour. La Société a lancé au Japon, un processus de recherche d'un partenaire pour participer au développement, puis à la commercialisation du miconazole Lauriad.

(c) *Principaux résultats cliniques*

Le développement des comprimés de miconazole Lauriad a commencé en 1999. Le miconazole est une molécule antifongique appartenant à la famille des azoles qui agit par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Cette molécule, largement décrite par la littérature scientifique médicale et commercialisée dans le monde entier, est particulièrement indiquée pour les candidoses. Elle présente un profil de tolérance et d'efficacité bien établi pour le traitement des candidoses orales et intestinales, car elle possède 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*). Son bon profil de tolérance est complété par une absorption limitée au niveau général ou systémique, sans toutefois éviter le risque d'interactions médicamenteuses.

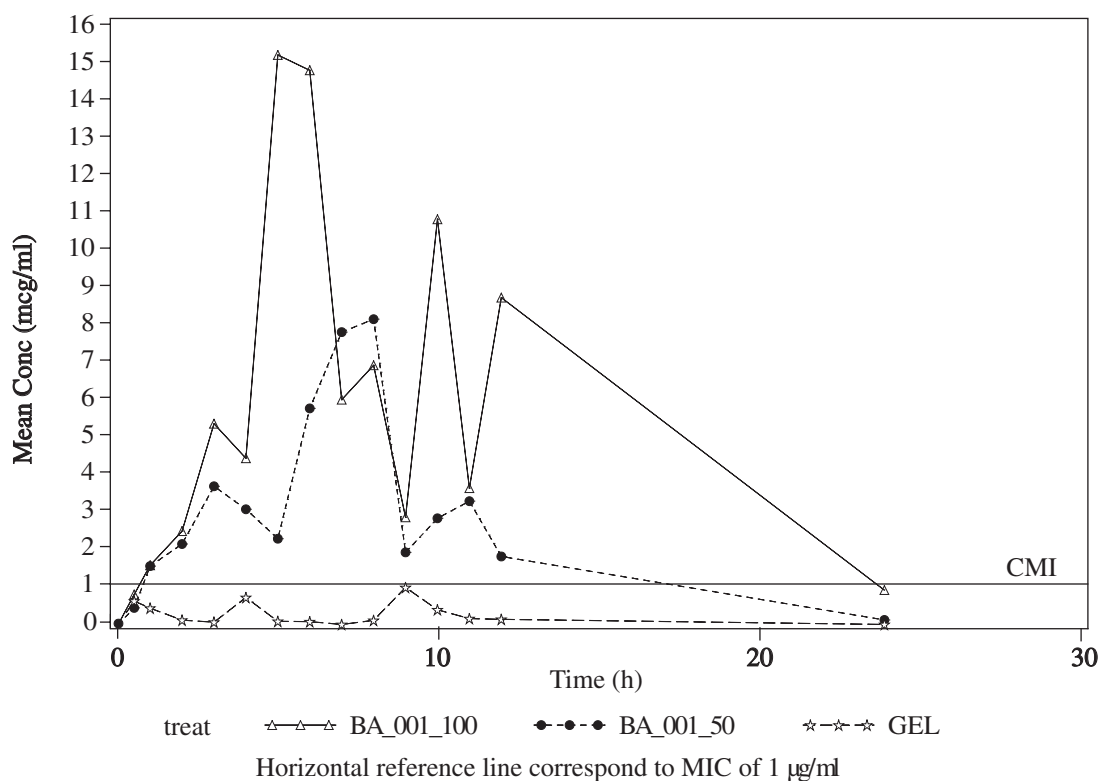
Le comprimé bioadhésif miconazole Lauriad est conçu pour être appliqué une fois par jour avec un maintien prolongé des niveaux salivaires adéquats de miconazole pour un traitement efficace de la candidose oropharyngée.

(i) *Etude Pharmacocinétique*

Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique sur les comprimés de miconazole Lauriad a été menée par BioAlliance Pharma sur des volontaires sains. Il s'agit d'une étude sur un site monocentrique, randomisée et croisée. Elle a été réalisée en France sur dix-huit hommes et femmes en bonne santé (âgés de 18 à 35 ans) pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques du miconazole dans la salive et la tolérance d'un comprimé buccal de 50 et de 100 mg par rapport au gel de miconazole. Chacun des dix-huit sujets a reçu les trois traitements, suivis par une période de repos de sept jours. Les comprimés bioadhésifs de miconazole Lauriad ont été administrés en dose unique. Le gel oral Daktarin, utilisé comme comparateur, a été administré dans la cavité buccale à raison de 125 mg trois fois par jour le jour de traitement de l'étude. Les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que la tolérance locale des comprimés buccaux, ont été évalués. La durée de l'exposition était beaucoup plus prolongée, immédiate et continue, pour les comprimés adhésifs que pour le gel oral. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans la salive permettent une application une fois par jour avec des concentrations plasmatiques généralement indétectables.

## Tableau de pharmacocinétique salivaire

### Mean concentraton of all subjects



Note du tableau : la ligne horizontale correspondant aux concentrations minimales efficaces. Les trois courbes correspondent au comprimé adhésif à 50 mg, au comprimé adhésif à 100 mg et au gel de miconazole (produit de référence 3x125 mg).

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

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

#### (ii) Etudes cliniques

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

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

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

#### **4.2.2.2. Autres médicaments en développement utilisant la technologie Lauriad**

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

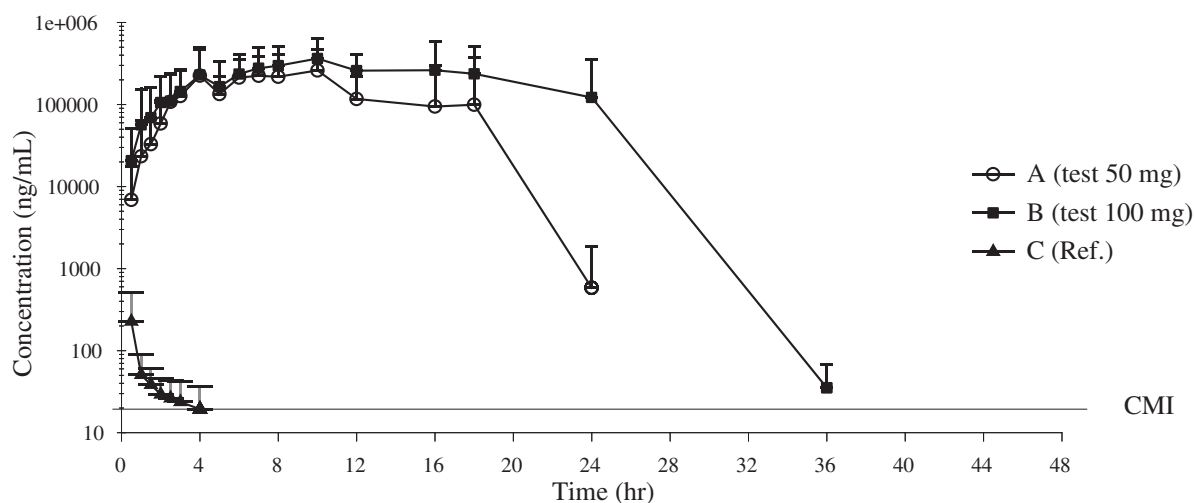
##### *(a) Aciclovir Lauriad*

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

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

## Tableau de pharmacocinétique salivaire

### Mean and SD saliva profiles



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

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

BioAlliance Pharma a terminé cette étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de Phase I sur l'aciclovir Lauriad au cours du troisième trimestre 2005 avec des résultats probants permettant d'envisager un programme clinique de Phase II/III en 2006.

#### (b) *Fentanyl Lauriad*

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

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

Le fentanyl Lauriad est pour l'instant au stade de sélection pour le développement préclinique. BioAlliance Pharma concentre son attention sur l'analyse des besoins médicaux insatisfaits dans la douleur chronique, les produits existants dans ce secteur ne couvrant pas tous les besoins des malades.

#### 4.2.3. Médicaments utilisant la technologie Transdrug

BioAlliance Pharma a développé une technologie nanoparticulaire brevetée utilisant du polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA), un polymère breveté pour la délivrance d'un certain nombre de médicaments sous la forme de nanoparticules. Dans le corps humain, ces nanoparticules transportant des médicaments amènent l'anticancéreux au cœur de la cellule cancéreuse où il peut exercer son activité cytotoxique. Le mécanisme d'action de ce polymère permettant de contourner les mécanismes transmembranaires de résistance est innovant : la partie chargée du polymère forme avec l'anticancéreux une paire d'ions qui va masquer l'anticancéreux de façon à ce que les pompes transmembranaires de multirésistance ne le reconnaisse pas et ne le rejette pas à l'extérieur de la cellule. Ce mécanisme permet à

l'anticancéreux de toucher au mieux sa cible dans la cellule sans toutefois affecter le fonctionnement des pompes. Ce ciblage intracellulaire est à l'origine de l'appellation de la technologie Transdrug.

#### **4.2.3.1. Doxorubicine Transdrug**

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

##### *(a) Domaine d'application thérapeutique*

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

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

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

##### *(b) Stade de développement*

Le produit doxorubicine Transdrug, est actuellement en essai clinique de Phase I/II dans l'Union Européenne pour le traitement de l'hépatocarcinome par administration intra-artérielle hépatique initié fin 2003 et toujours en cours. Ce produit a obtenu le statut de médicament orphelin en octobre 2004 par l'EMEA dans l'Union Européenne et en mars 2005 par la FDA aux Etats-Unis.

La Société estime qu'une étude de Phase II ou II/III sur ce produit devrait avoir lieu au cours de l'année 2006 en Europe.

##### *(c) Principaux résultats cliniques*

Dans la première étude clinique de Phase I sur des tumeurs solides réfractaires, le schéma thérapeutique suivi avec la doxorubicine Transdrug était d'une injection intraveineuse toutes les quatre semaines, avec une dose de toxicité limitante de 90 mg/m<sup>2</sup> liée à des effets secondaires hématologiques connus pour ce type de produit.

Lors de la seconde étude clinique de Phase I/II concernant des patients ayant une leucémie résistante, le schéma de traitement prévoyait une administration pendant trois jours consécutifs par voie intraveineuse. Ce schéma thérapeutique s'est avéré inadapté au profil pharmacocinétique du produit avec une demie-vie prolongée, ce qui a provoqué de graves effets secondaires à dose élevée (130 mg/m<sup>2</sup> cumulés sur 2 jours) et conduisant à l'arrêt (en 2001) de la recherche



clinique pour l'indication de leucémies résistantes où ce rythme de trois jours consécutifs d'administration est la règle.

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

Dans l'étude en cours, l'administration se fait par voie intra-artérielle hépatique. Quatre paliers de doses ont été étudiés (trois patients à chaque niveau de dose) (10, 20, 30 et 40 mg/m<sup>2</sup>). A 40 mg/m<sup>2</sup>, deux patients ont présenté une neutropénie profonde (atteinte hématologique) pendant 7 jours, définissant cette dose comme la dose limitante de toxicité (TDL). L'étude s'est poursuivie avec un palier inférieur à 35 mg/m<sup>2</sup> et un effet secondaire (lésion pulmonaire aiguë) est apparu chez l'un des trois patients recrutés à ce palier. Le protocole prévoit dans ce cas une répétition de ce palier de doses de 35 mg/m<sup>2</sup> avec trois autres patients pour vérifier si cette dose pourra être choisie lors des répétitions de doses.

A ce jour, trois réponses radiologiques ont été observées dans le cadre de cette étude, après une injection unique de produit. L'AFSSAPS, ayant autorité en matière d'essais cliniques, a revu l'ensemble des données de tolérance et d'efficacité et a autorisé BioAlliance Pharma à poursuivre le protocole comme prévu avec trois patients supplémentaires.

#### **4.2.3.2. Autres développements éventuels de la technologie Transdrug**

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

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

#### **4.2.4. Nouveaux médicaments (NCE)**

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

Ces projets comprennent :

- (1) Le développement d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase (BA-011), enzyme de réplication virale du VIH permettant l'intégration de celui-ci dans le génome. L'enzyme intégrase joue un rôle clé dans les infections liées au VIH. Ce type de produit est intéressant par son action sur des souches virales multirésistantes qui se développent en réponse aux médicaments actuels. Son mécanisme d'action est original car il agit sur les étapes précoces de l'intégration, lui permettant une action synergique avec d'autres inhibiteurs de l'intégrase agissant sur les phases tardives de l'intégration virale. Ce produit est prévu pour entrer en développement clinique d'ici 2007 dans le cadre d'une étude de Phase I/II.
- (2) Dans le secteur de l'oncologie, la Société s'est concentrée sur de nouvelles cibles d'intérêt dans la cascade du cytosquelette. Les cibles choisies sont impliquées dans la résistance et le processus métastatique ou invasif. Un peptide anti-invasif (AMEP domaine de disintégrine) a été sélectionné comme candidat médicament intervenant dans la cascade du cytosquelette et ayant une action sur les cancers invasifs et métastatiques.

L'AMEP se lie à un ligand présent à la fois sur les cellules endothéliales (nourrissant les néovaisseaux) et sur les cellules cancéreuses. Ceci lui permet une action à la fois antiangiogénique et anti-tumorales et une efficacité anti-métastatique *in vivo* sur des tumeurs. Bien qu'il soit encore en phase de développement préclinique, ce produit est susceptible d'entrer en phase clinique en 2007, avec le mélanome comme indication visée.

- (3) Toujours dans le secteur de l'oncologie, un troisième projet est centré sur un gène cible (appelé Zyxine), également impliqué dans la cascade du cytosquelette et dont la sous-expression est impliquée dans le phénotype tumoral (les caractéristiques de la cellule tumorale). Il constitue un élément-clé de la réversion phénotypique en oncologie et est la base d'un nouveau test de criblage de médicaments capable d'identifier de nouveaux anticancéreux permettant une réversion du phénotype tumoral (un retour à une cellule capable à nouveau de contacts cellulaires). Un produit sera sélectionné sur la base de résultats positifs *in vitro* sur des cellules cancéreuses montrant une restauration des contacts cellulaires et sur des résultats *in vivo* démontrant une action anti-invasive.

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

### **4.3. MARCHES ET CONCURRENTS**

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

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

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

Les produits innovants développés par la Société s'adressent principalement aux marchés ciblés du traitement de la candidose oropharyngée par le miconazole Lauriad et du traitement du HCC par la doxorubicine Transdrug.

Par ailleurs, certains produits de la Société, tels que l'aciclovir Lauriad pour le traitement de l'herpès labial ou les NCE à un stade précoce de développement, sont susceptibles de toucher des marchés plus larges.

#### **4.3.1. Le marché du miconazole Lauriad**

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

Les champignons sont présents partout dans l'environnement. Les conditions associées à leur développement sont souvent physiologiques, associées à un traumatisme local (irritation des muqueuses, mauvaise hygiène dentaire) ou à des anomalies immunitaires (infection avancée à

VIH, greffe de moelle osseuse ou d'organe, diabète sucré, malnutrition sévère et affections débilitantes liées à l'âge).

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

En cancérologie, des études épidémiologiques indiquent une incidence de la candidose orale estimée, en médiane, à 50 %<sup>1</sup>. Celle-ci varie beaucoup en fonction de la nature du cancer et de son traitement. A titre illustratif, l'incidence de la candidose orale est de 12 % dans le cancer du sein<sup>2</sup> et de 83 % dans les cancers très évolutifs<sup>3</sup>.

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

Le diabète favorise également les candidoses orales avec une incidence estimée à 15 %<sup>4</sup>. La malnutrition et le grand âge sont également des facteurs favorisant la maladie avec une incidence estimée à 17 %<sup>5</sup>.

Les complications de la candidose oropharyngée chez le patient fragile se traduisent par un risque d'invasion de l'organisme.

Ces infections fongiques invasives opportunistes (candidose œsophagienne, candidémie, septicémie à *candida*) sont associées à un taux de mortalité élevé de 40 %<sup>6</sup>.

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

Dans les candidoses oropharyngées, il existe donc un réel besoin pour des traitements locaux avec une activité à large spectre, évitant les résistances, et réduisant nettement le potentiel d'interactions médicamenteuses néfastes.

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

### **Données de marché**

L'étude d'IMS, préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en ville et en milieu hospitalier<sup>7</sup>. Cette étude a été réalisée dans sept pays clefs (Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Espagne et Japon) représentant environ 80 % du marché global. Elle donne une estimation du marché pertinent de la candidose oropharyngée chez l'adulte qui serait le marché principal de

---

<sup>1</sup> HV Worthington : The Cochrane Library, Issue 1, 2004, "Meta-analysis in oncology".

<sup>2</sup> Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992 74 172-8.

<sup>3</sup> Jobbins et al J Oral Pathol Med 1992 21 305-8.

<sup>4</sup> Guggenheimer J, et al. Oral Surgery 2000 vol 89, n° 5.

<sup>5</sup> Rothan-Tondeur, et al. JAGS 2001, vol. 49 n° 12 prevalence of oropharyngeal candidiasis in geriatric inpatients.

<sup>6</sup> Scope Project, enquête sur les infections dans 49 hôpitaux aux Etats-Unis.

<sup>7</sup> Etude IMS Octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005). La marge d'erreur des estimations fournies est de plus ou moins 10 %.

miconazole Lauriad. Il résulte de cette étude que le marché de la candidose oropharyngée dans les pays étudiés représentait en valeur entre 300 et 350 millions d'euros en 2004. Cette estimation englobe la classe des antifongiques buccaux (classe A1B dans la classification *Anatomical Therapeutic Classification* ou ATC) ainsi que la classe des antifongiques à visée systémique (classe J2A dans la classification ATC), qui représentent respectivement environ 30 % et 70 % dudit marché en valeur en 2004. L'Europe représente environ un tiers de ce marché en valeur, alors que les Etats-Unis en représentent environ la moitié.

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

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

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

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

### **Concurrents**

Les deux classes de produits concurrents du miconazole Lauriad sont une classe de produits à visée systémique dont le représentant le plus important en valeur est le fluconazole et une classe de produits buccaux dont le représentant le plus prescrit est un générique, la nystatine<sup>8</sup>.

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

Ces traitements locaux à visée buccale, nécessitent tous plusieurs applications journalières. A ce titre, la nystatine et l'amphotéricine (divers acteurs), le ketoconazole et miconazole (Johnson & Johnson ou laboratoires génériques), le clotrimazole (Alza Johnson & Johnson ou laboratoires génériques), le fluconazole (Pfizer), et l'itraconazole (Johnson & Johnson) sont les produits les plus usités.

Beaucoup de ces produits ne sont plus brevetés, ce qui explique la présence de plusieurs concurrents potentiels pour ce type d'application.

D'autres produits à visée systémique sont pour l'instant en développement pour les candidoses invasives, ces derniers pourraient ultérieurement être développés également pour la candidose orale mais pourraient être limités par leurs effets systémiques. Ces produits comprennent la caspofungine par voie intraveineuse commercialisée par Merck Sharp & Dohme, le posaconazole forme orale par Schering Plough, le ravuconazole forme orale ou intraveineuse par Bristol-Myers Squibb, le micafungine par voie intraveineuse de Fujisawa Roche et l'anidulafungin par voie intraveineuse commercialisé par Versicor et Eli Lilly.

---

<sup>8</sup> Etude IMS Octobre 2005.

Les sociétés proposant des médicaments pour la candidose orale sont de grandes sociétés pharmaceutiques, dont le nombre reste restreint.

Le Tibozole est un traitement à visée locale développé par la société Tibotec, filiale du groupe Johnson & Johnson, sous la forme d'un comprimé adhésif concurrent du miconazole Lauriad. Le produit utilisé par le Tibozole est le miconazole nitrate à 10 mg (une forme chimique du miconazole non enregistrée dans l'Union Européenne, ni aux Etats-Unis dans l'indication de la candidose orale). Ce produit a fait l'objet d'essais en Afrique, publiés avec des résultats d'efficacité du même ordre que le ketoconazole, un traitement systémique<sup>9</sup>.

Enfin, la société danoise Fertin Pharma a développé une formulation locale du miconazole sous forme de gomme à mâcher quatre fois par jour (14,4 mg/jour), dont les résultats publiés<sup>10</sup> montrent une efficacité équivalente à celle du miconazole gel à 200 mg/jour (en quatre administrations) et supérieure à un placebo. La durée du traitement de six semaines apparaît anormalement longue et la dose choisie pour le traitement de référence est inférieure à la dose habituellement recommandée (500 mg/jour).

Le miconazole Lauriad présente l'avantage, par rapport aux traitements systémiques d'un spectre large, d'une absence d'interaction médicamenteuse et par rapport aux traitements locaux, d'une présence précoce et soutenue au site de l'infection permettant une application unique par jour et donc une meilleure observance du traitement par les patients.

#### **4.3.2. Le marché de l'aciclovir Lauriad**

L'aciclovir Lauriad est le deuxième produit de la gamme Lauriad. Il a fait l'objet d'un essai de Phase I/II. Le principe actif de ce produit, l'aciclovir, est un antiviral anti-herpétique reconnu. Sous forme de comprimé adhésif, il peut bénéficier d'une présence forte sur le site de l'infection herpétique labiale.

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est actuellement porteuse du VHS-1, le principal virus de l'herpès labial<sup>11</sup>, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année<sup>12</sup>. La cible de l'aciclovir Lauriad sont les patients connaissant au moins trois poussées par an, représentant 7 % de la population totale<sup>13</sup>.

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.

##### ***Données de marché***

Selon l'IMS, en 2003, les ventes mondiales des traitements anti-herpétiques topiques, principalement dédiés à l'herpès labial, (aciclovir, penciclovir et vidarabine) représentaient 500 millions d'euros. Par ailleurs, les ventes mondiales de médicaments non topiques (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) représentaient 1,26 milliard d'euros, étant précisé que la part de l'herpès labial reste négligeable par rapport aux autres indications de ces médicaments (autres infections herpétiques, zona, etc.).

##### ***Concurrents***

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents. GlaxoSmithKline domine

---

<sup>9</sup> JJ Roey 2004.

<sup>10</sup> H L. Bastian Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2004; 98:423-8.

<sup>11</sup> Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2. Dermatol Clin 2002;20(2):249-66.

<sup>12</sup> R J Whitley et al Lancet 2001 357 :1513-18 — R Brady et al Antiviral Research 2004 : 61; 73-81.

<sup>13</sup> Cf note précédente.

le marché avec une part de marché de 67 %, suivi par Novartis avec une part de marché de 15 %.

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

#### *Nucléosides*

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

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

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

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

D'autres médicaments sont en cours de développement mais semblent présenter le même inconvénient de prises répétées que les médicaments existants mentionnés ci-dessus.

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

### **4.3.3. Le marché potentiel du fentanyl Lauriad dans la douleur du cancer**

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

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

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

En l'état actuel du marché, à initiation de prescriptions hospitalières, le fentanyl existe à la fois sous forme de patches (pour les douleurs chroniques) tel le Durogesic dont le marché a été estimé à un milliard d'euros en 2002<sup>14</sup>, et sous des formes à sucer (pour les douleurs aiguës), telles l'Actiq dont les ventes mondiales s'élèvent à environ 319 millions d'euros en 2004<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> Communiqué de presse de Janssen 2002.

<sup>15</sup> Statistiques de l'IMS pour 2004 publiées sur le site internet de Cephalon.

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

#### **4.3.4. Le marché de la doxorubicine Transdrug**

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

Le HCC, avec un taux de survie à cinq ans de moins de 5 % sans traitement, est également l'une des maladies à plus forte mortalité<sup>16</sup>.

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

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

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

##### ***Données de marché***

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

##### ***Concurrents***

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

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

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

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

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

---

<sup>16</sup> Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

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

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

Dans le domaine de la résistance, les concurrents sont :

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

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

#### **4.3.5. Le marché des nouveaux médicaments (NCE)**

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

##### **4.3.5.1. VIH : inhibiteurs d'intégrases**

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

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

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

##### **4.3.5.2. Oncologie : AMEP, produit anti-invasif ciblant le cytosquelette, et zyxine, autre cible du cytosquelette**

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

L'AMEP, peptide actuellement en cours de développement, cible des ligands qui s'expriment à la fois sur des cellules cancéreuses et sur des cellules angiogéniques, a des propriétés anti-angiogéniques (empêchant la formation de vaisseaux alimentant la cellule cancéreuse) et anti-invasives.



La zyxine est une cible du cytosquelette, permettant une réversion du phénotype cellulaire tumoral et rétablissant ainsi un contact cellulaire. Les produits issus du programme de recherche zyxine de la Société seront des anticancéreux originaux à potentiel anti-métastatique.

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus<sup>17</sup> et le nombre de nouveaux cas par an d'ici à 2020 est estimé à près de 15 millions. Le cancer est responsable de 6 millions de décès par an, soit 12 % des décès dans le monde.

Le marché global des traitements du cancer représentait 34,32 milliards de dollars en 2002<sup>18</sup>, soit une augmentation de 16,5 % sur les ventes de 2001. Le marché global des cytotoxiques a, de ce fait, connu une croissance de 3,2 %, atteignant une valeur totale de 8,93 milliards de dollars en 2002. La croissance de ce marché est due principalement à l'augmentation des ventes de produits innovants.

#### **4.4. STRATEGIE DE COMMERCIALISATION**

L'objectif principal de la Société est de générer des revenus par la commercialisation du miconazole Lauriad, dès que sa mise sur le marché sera autorisée. La Société projette dans un premier temps de commercialiser ce produit en France et de créer, à cette fin, sa propre force de vente à destination des médecins spécialistes (oncologues, internistes, infectiologues, etc.), alors que pour le reste de l'Europe, il est prévu l'organisation d'un réseau de distributeurs. La Société recherche actuellement des partenaires industriels aux Etats-Unis et au Japon avec pour objectif de mettre en place des accords de partenariat et de distribution d'ici la fin de l'année 2006.

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

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

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

---

<sup>17</sup> Source OMS.

<sup>18</sup> "The Cancer Market Outlook to 2008" Rapport Reuters Healthcare et Datamonitor de 2003.

## **Europe**

La Société envisage plusieurs options d'organisation des ventes et du marketing en Europe. L'une de ces options consiste à établir un partenariat global avec une entreprise pharmaceutique internationale ou une entreprise pharmaceutique européenne de taille moyenne pour les ventes sur les principaux marchés européens, puis à conclure des partenariats ponctuels pour les marchés isolés.

Dans l'évaluation de ces différentes options, le recrutement d'une équipe médico-marketing spécialisée intervenant sur les principaux marchés de l'Union Européenne (sept personnes prévues en 2006 et dix en 2007) est privilégiée. Cette équipe dédiée de spécialistes aurait en charge le soutien au développement du produit et les contacts avec les experts d'influence, tout en apportant un support scientifique par l'intermédiaire d'experts informés et mobilisés autour du miconazole Lauriad.

A cette première équipe médico-marketing s'ajouterait l'établissement d'une organisation directe des ventes et du marketing. La mise au point de cette organisation serait basée d'abord sur une force de vente autonome en France (six personnes prévues en 2006 et onze en 2007), avec l'objectif ultérieur de l'étendre éventuellement à l'Allemagne, à l'Espagne, à l'Italie et au Royaume-Uni. Cette organisation pourrait également être associée à la mise en place d'un réseau de distributeurs en Europe. Cette option a l'avantage de permettre à la Société de conserver à terme le contrôle sur son produit initial.

## **Etats-Unis**

Aux Etats-Unis, un partenariat industriel est recherché et pourrait être conclu au premier semestre 2006, afin de réaliser l'essai pivot de Phase III du miconazole Lauriad pour la candidose oropharyngée. Des revenus sont prévus grâce à un droit d'entrée, des règlements intermédiaires et des royalties attachés à ce partenariat.

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

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

## **Japon**

Au Japon, l'objectif de la Société est de trouver un partenaire pharmaceutique au cours de l'année 2006, afin de percevoir les premiers droits d'entrée et règlements intermédiaires dès 2006 et des redevances à partir de 2007. A cette fin, BioAlliance Pharma a engagé un consultant japonais expérimenté, Guidant Incorporated, basé à Tokyo, pour la représenter au Japon et faciliter les contacts avec d'éventuels partenaires japonais.

Le processus d'établissement d'un partenariat avec une entreprise japonaise risque d'être long. Cependant, l'effort réalisé par la Société est à la mesure de l'importance du marché japonais pour l'Asie.

## **Chine**

Pour le miconazole Lauriad et la doxorubicine Transdrug, BioAlliance Pharma envisage de concéder une licence de commercialisation, à un partenaire chinois, une fois l'AMM obtenue dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis ou au Japon. L'obtention de l'AMM par l'autorité chinoise des médicaments (*Chinese State Food and Drug Administration* ou SFDA) est en effet facilitée lorsque les médicaments ont été approuvés auparavant dans l'un de ces territoires.

### **4.5. TRANSFERT PREVU DE L'ACTIVITE DE DIAGNOSTIC**

Depuis mars 2000, la Société exerce une activité de recherche dans le domaine du diagnostic au travers de son ancienne filiale VIRalliance.

VIRalliance avait pour objectif le développement et l'exploitation de droits de propriété intellectuelle et de savoir-faire ayant trait aux tests de diagnostic dans le domaine de la mesure de la résistance du VIH aux différents antirétroviraux, y compris aux termes de licences consenties par l'Institut Pasteur et l'INSERM. En effet, compte tenu de la mutation du virus VIH, l'efficacité réelle des associations de médicaments (trithérapie, par exemple) peut varier et devenir moins efficace, dès lors que certaines mutations de résistance apparaissent. L'apparition de la résistance nécessite alors l'utilisation de moyens diagnostiques qui utilisent le séquençage du virus et la recherche de mutations (génotypage) ou la mesure directe de la répllication du virus (croissance) en présence des différents médicaments disponibles (phénotypage). C'est cette dernière méthode que VIRalliance a développée et exploitée sous le nom de Phenoscript. Les différences dans les habitudes thérapeutiques et l'organisation des soins entre l'Europe et les Etats-Unis conduisent aujourd'hui à une évolution différente dans l'utilisation de ces moyens diagnostiques : l'Europe ne recommande pour l'instant que l'utilisation du génotypage alors qu'aux Etats-Unis les deux méthodes (génotypage et phénotypage) sont couramment employées.

La décision de dissoudre la filiale VIRalliance, emportant transmission universelle de son patrimoine à son associé unique, BioAlliance Pharma, a été prise par la Société es qualité le 27 septembre 2005, sur autorisation de son conseil de surveillance réuni le 7 septembre précédent. La publication de la dissolution a été réalisée dans un journal d'annonces légales le 30 septembre 2005.

BioAlliance Pharma a repris, en qualité d'associé unique, le 30 octobre 2005, l'ensemble des activités de diagnostic de VIRalliance, dont le transfert au groupe Eurofins est en cours de réalisation sous réserve de certaines conditions suspensives.

En effet, la Société a conclu, le 20 octobre 2005, un accord avec Eurofins, groupe international leader dans le domaine des analyses biologiques, aux termes duquel BioAlliance Pharma devrait transférer les brevets, le savoir-faire et les activités de VIRalliance et de BioAlliance Pharma pour le développement de produits de phénotypage (concernant les virus du VIH ou du VHB) à Eurofins VIRalliance, Inc., filiale de ce groupe spécialement créée à cet effet. Les principaux investissements nécessaires à cette activité et au transfert technologique seront pris en charge par cette nouvelle entité. Eurofins VIRalliance, Inc. sera gérée par Eurofins, la Société ayant la possibilité de nommer un administrateur au sein du conseil d'administration de la nouvelle société. Le conseil d'administration ne pourra prendre certaines décisions significatives sans l'accord du représentant de la Société. De façon à optimiser le transfert par la Société du savoir-faire à Eurofins VIRalliance, Inc, la Société fournira à celle-ci un support nécessaire au titre d'un contrat d'assistance technique et de recherche, Eurofins VIRalliance, Inc remboursant les coûts réels des prestations effectuées par la Société dans les conditions et

limites qui seront stipulées dans le contrat devant être conclu. Enfin, la Société bénéficie d'une option lui permettant de prendre une participation à terme dans Eurofins VIRalliance, Inc.

Cet accord lie les parties sous la condition suspensive, notamment, des accords des instituts (comme l'Institut Pasteur et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)) qui sont propriétaires ou copropriétaires de certains brevets et licences concédées à VIRalliance pour cette activité.

## **4.6. PROPRIETE INTELLECTUELLE**

### **4.6.1 Brevets et licences**

Les brevets et licences de brevet ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société. Ses brevets et licences se composent de 20 familles de brevets et licences : deux relatives à la technologie Lauriad et aux médicaments en découlant ; trois relatives à la technologie Transdrug et aux médicaments en découlant ; onze relatives aux NCE ; et quatre relatives aux activités de diagnostic dont le transfert à un tiers est en cours de réalisation (voir section 4.5 du présent document de base).

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

BioAlliance Pharma dispose des droits relatifs à 107 demandes de brevets, dont 20 ont fait l'objet de brevets délivrés (12 brevets sont détenus en propriété ou co-propriété et 8 dans le cadre d'un accord de licence), dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Les autres demandes, plus récentes, sont encore en cours de procédure d'examen.

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

#### **4.6.1.1 Droits relatifs à la technologie Lauriad et aux médicaments en découlant**

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

##### *(a) Famille dite « brevet principal »*

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

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

Bien que la Société soit titulaire de ces brevets et demandes de brevets, leur exploitation générera des redevances dues par la Société à Monsieur Aiache, l'un des inventeurs de ce brevet (voir section 4.6.1.1 c) du présent document de base).

##### *(b) Famille dite « brevet initial »*

Une demande de brevet dans cette famille, lequel est indépendant du brevet principal, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 31 juillet 1990, qui a été suivi d'une demande internationale enregistrée sous le numéro WO 92/02209 dans le cadre de la procédure PCT, le

30 juillet 1991. Ont été délivrés à la date d'enregistrement du présent document de base, des brevets, en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Ces brevets expireront en principe en 2011.

BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale sur ce brevet initial dans le domaine des infections buccales et vaginales concédée par Monsieur Aiache (voir section 4.6.1.1 c) du présent document de base). Aucun des produits Lauriad développés par BioAlliance Pharma n'utilise la technologie couverte par cette famille de brevets.

(c) *Licences*

Aux termes d'un contrat de licence du 30 juillet 2002, le titulaire de la famille de brevet initial relatif à la technologie Lauriad, Monsieur Aiache, a concédé à BioAlliance Pharma une licence exclusive mondiale portant sur les brevets et le savoir-faire y afférent. La licence couvre la fabrication, l'utilisation et la vente de tous produits couverts par les brevets ou fabriqués en utilisant les procédés couverts par le brevet dans le cadre du traitement, par des formes bioadhésives d'agents actifs, des affections de la muqueuse buccale, des infections fongiques virales et bactériennes buccales ou vaginales, des infections herpétiques buccales ou vaginales, de la douleur et des infections buccales ou vaginales dues au VIH.

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

En contrepartie, outre le paiement d'un montant de 37.500 euros à Monsieur Aiache à la signature de l'accord de licence, BioAlliance Pharma s'est engagée à verser à Monsieur Aiache une redevance représentant 1 % des recettes nettes réalisées par BioAlliance Pharma ou par un tiers autorisé par cette dernière. Les recettes nettes s'entendent comme les recettes brutes et redevances reçues, déduction faite de certains éléments tels que remises ou escomptes accordés.

En outre, au titre du même accord de licence, la Société a accordé à Monsieur Aiache une redevance de 1 % des recettes nettes telles que définies ci-dessus sur les produits relevant de la famille de brevet principal relatif à la technologie Lauriad.

Le contrat de licence prévoit que ces redevances ne sont pas cumulatives de telle sorte que le montant maximum des redevances qui peuvent être versées à Monsieur Aiache est égal à 1 % des recettes nettes des produits issus de l'une ou l'autre des familles de brevets ci-dessus.

#### **4.6.1.2 Droits relatifs à la technologie Transdrug et aux médicaments en décollant**

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

(a) *Famille dite « brevet principal »*

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

La demande prioritaire a été déposée en France le 27 février 1998 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) enregistré sous le numéro WO 99/43359, le 24 février 1999. A la date d'enregistrement du présent document de base, les brevets en France, en Australie et aux Etats-Unis ont été délivrés ; ils sont en cours de délivrance en Europe ; ils expireront en principe en 2019. Des demandes de brevet sont en cours d'examen au Canada, en Israël, en Inde et au Japon.

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

(b) *Famille dite « brevet initial »*

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

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

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

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

#### **4.6.1.3 Droits relatifs aux NCE**

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

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

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

#### **4.6.2 Recherche et contrats de collaboration**

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

Pour soutenir cet effort, BioAlliance Pharma dispose de laboratoires sur plusieurs sites à Paris (dont la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et au siège de la Société). La Société

emploie au total 42 personnes, dont 20 docteurs ès sciences, 4 docteurs en médecine, ainsi que 15 scientifiques et techniciens.

#### **4.6.3 Marques**

La marque BioAlliance est enregistrée dans l'Union Européenne.

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

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

La marque Loramyc (nom commercial possible pour le produit miconazole Lauriad) est déposée en France et dans l'Union Européenne.

#### **4.7. FABRICATION**

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

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

BioAlliance Pharma a fait réaliser les lots de production industrielle de comprimés buccaux bioadhésifs de miconazole Lauriad à 50 mg par la société Cardinal Health, sur le site pharmaceutique situé à Schorndorf en Allemagne. Ces installations sont approuvées par les autorités réglementaires européennes et la FDA comme étant conformes aux BPF.

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

#### **4.8. INSTALLATIONS**

La Société dispose de locaux à usage de bureaux et de laboratoires à Paris dans l'immeuble abritant son siège social. Trois locaux d'une superficie totale d'environ 600 m<sup>2</sup> sont loués dans cet immeuble aux termes de trois baux commerciaux renouvelables à échéance d'une durée de dix ans chacun et s'achevant le 31 janvier 2010.

Par ailleurs, en vertu d'une convention d'occupation temporaire du domaine public de l'Etat passée avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et l'université de Paris XI en date du 14 janvier 2002, 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 dispose d'une salle blanche (laboratoire en dépression permettant de travailler sur des génotoxiques) qui est utilisée par la Société pour réaliser certaines expériences sur ses produits, a une superficie

d'environ 60 m<sup>2</sup>. Il a été mis à la disposition de la Société pendant une durée venant à expiration le 12 juillet 2006. La Société a demandé le renouvellement de cette convention.

#### 4.9. CADRE REGLEMENTAIRE

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 autorisation de mise sur le marché (AMM). Afin d'obtenir l'AMM d'un produit, la Société doit fournir des preuves quant à l'efficacité et quant 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.

##### 4.9.1. Essais cliniques

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

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

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

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



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

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

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

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter une législation stricte (en France, la loi n° 2004 — 806 du 9 août 2004 relative aux recherches biomédicales). En outre, ces essais doivent suivre des normes de bonnes pratiques cliniques (BPC) définies par l'EMEA, la FDA, et l'ICH, ainsi que des normes d'éthique telles que définies par la Déclaration d'Helsinki<sup>19</sup> de juin 1964.

La réalisation d'un essai clinique de Phase I, Phase II ou Phase III nécessite une autorisation réglementaire, rendue sur la base de l'avis d'un comité d'éthique tel que le Comité de Protection des Personnes dans la recherche (CPP) ou l'*Institutional Review Board* (IRB). 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 sur une 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.

#### **4.9.2. Autorisations de mise sur le marché**

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

Le dossier de demande d'AMM comprend le résultat des essais précliniques et cliniques, accompagné d'informations détaillées sur la composition et le processus de fabrication du produit. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites

---

<sup>19</sup> Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, « Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains ».

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 dans les autres Etats Membres, soit, pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée. La procédure centralisée prévoit une demande, une évaluation et une autorisation unique permettant la commercialisation d'un médicament dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne. La procédure décentralisée requiert une demande d'autorisation dans chaque Etat Membre de l'Union Européenne, dans le cadre d'une procédure dite coordonnée.

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

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

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

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

#### **4.9.3. Prix et remboursement des produits**

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

Aux Etats-Unis, bien que le prix des médicaments puisse être librement fixé par le laboratoire pharmaceutique qui l'exploite, des initiatives aux niveaux fédéral et local ont visé à faire baisser le coût total des soins de santé. Le Congrès américain et les législateurs de chaque Etat sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des organismes privés de gestion de santé (HMO) aux Etats-Unis qui a une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, ainsi que les propositions législatives pour réformer le système de santé ou réduire la couverture du système de sécurité sociale, pourraient contribuer à faire diminuer les prix, permettre d'imposer des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits de la Société afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

#### **4.9.4. Statut d'établissement pharmaceutique**

La Société devrait également être soumise à un certain nombre d'exigences réglementaires permanentes de la FDA et de ses homologues régissant les établissements pharmaceutiques. En

France, même si elle n'entend pas solliciter le statut d'établissement pharmaceutique fabricant, la Société prévoit de demander une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant afin de passer en phase de commercialisation de ses produits, après l'instruction d'un dossier comportant une vérification de la conformité de ses activités et sites aux normes applicables. Aux Etats-Unis, la FDA se chargera notamment d'inspecter les sites de fabrication 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.

#### **4.9.5. 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.

#### **4.10. POLITIQUE D'INVESTISSEMENT**

La Société entend procéder à une augmentation de son capital social dans le cadre de l'admission des titres de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext. L'utilisation des fonds provenant de cette augmentation de capital par la Société sera détaillée dans la note d'opération relative aux titres dont l'admission sera demandée et composant le prospectus qui sera soumis, le cas échéant, au visa de l'AMF.

##### **4.10.1. Principaux investissements réalisés**

Pour financer ses travaux de développement et son activité, la Société a, depuis sa création en 1997, levé des fonds à hauteur de 27 millions d'euros auprès d'investisseurs financiers et d'actionnaires personnes physiques, y compris au moyen d'une émission d'obligations remboursables en actions (ORA) d'un montant de 6 329 630 euros en mai 2005 (voir section 6.3.5.3 du présent document de base). La plupart des dépenses engagées par la Société depuis sa création ont été consacrées au développement de son portefeuille de produits et à l'acquisition et l'enregistrement de brevets et de licences de brevets protégeant ses activités (voir sections 5.2.2.1 et 5.2.2.2 du présent document de base).

##### **4.10.2. Principaux investissements en cours**

La Société entend également procéder à des investissements dans le cadre de programmes d'essais cliniques, celui de l'aciclovir Lauriad devrait entrer en essai clinique de Phase II dans l'Union Européenne pour l'herpès labial en 2006. Pour le programme du médicament orphelin doxorubicine Transdrug, la plupart des dépenses financées seront celles liées à la fabrication et aux essais cliniques de Phase II/III qui commenceront en 2006. Dans le programme NCE, les dépenses sont destinées à l'avancée des programmes précliniques au début des programmes de Phase I/II. Il n'est pas prévu d'investissement industriel lourd donnant lieu à des immobilisations.

##### **4.10.3. Principaux investissements pour l'avenir**

La Société envisage d'investir principalement dans l'établissement d'une organisation des forces de marketing et ventes d'abord en France puis en Europe, destinée à soutenir le lancement de miconazole Lauriad prévu fin 2006 début 2007 ainsi que dans la continuation de

ses programmes de recherche et développement. La Société n'a pas pris d'engagement ferme à l'égard des tiers concernant ces projets d'investissements.

#### **4.11. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES**

La Société n'est actuellement partie à aucune procédure judiciaire ou arbitrale en cours, et aucune action judiciaire à sa connaissance ne la menace pour un montant significatif ou est susceptible d'avoir un impact défavorable significatif sur son activité ou son résultat.

#### **4.12. CONTRATS IMPORTANTS**

La Société, compte tenu de son activité décrite ci-dessus, n'a, à la date d'enregistrement du présent document de base, et à l'exception des contrats de licences et d'acquisition de brevets et des contrats de collaboration de recherche décrits aux sections 4.6.1.1 c) et 4.6.1.2 du présent document de base, conclu aucun contrat, autre que ceux conclus dans le cadre normal des affaires, important ou susceptible de contenir une obligation ou un engagement important.

## CHAPITRE 5.

### PATRIMOINE — SITUATION FINANCIERE — RESULTATS

#### 5.1. PRINCIPALES DONNEES FINANCIERES

Eléments de compte de résultat et de bilan

(en milliers d'euros)	Exercice clos le <u>30 juin 2003</u>	Exercice clos le <u>30 juin 2004</u>	Période de 12 mois arrêtée le <u>30 juin 2005</u> (proforma)
<b>Eléments de Compte de résultat</b>			
Chiffre d'affaires net .....	135	128	206
Autres produits .....	57	151	187
<b>Total des produits d'exploitation</b> .....	<u>192</u>	<u>279</u>	<u>393</u>
Achats et charges externes .....	(1 797)	(2 713)	(3 614)
Salaires, traitements et charges sociales .....	(1 756)	(2 181)	(2 450)
Impôts, taxes et versements assimilés.....	(53)	(76)	(63)
Dotations aux amortissements et provisions.....	(339)	(272)	(444)
Autres charges.....	(12)	3	(8)
<b>Total des charges d'exploitation</b> .....	<u>(3 957)</u>	<u>(5 239)</u>	<u>(6 579)</u>
<b>Résultat d'exploitation</b> .....	<u>(3 764)</u>	<u>(4 961)</u>	<u>(6 186)</u>
Résultat financier .....	(542)	(921)	(444)
Résultat courant avant impôts .....	(4 306)	(5 881)	(6 631)
Résultat exceptionnel .....	(14)	(12)	(32)
Impôt sur les bénéfices .....	662	253	638
<b>Pertes</b> .....	<u>(3 658)</u>	<u>(5 640)</u>	<u>(6 025)</u>
	<u>Exercice clos le 30 juin 2003</u>	<u>Exercice clos le 30 juin 2004</u>	Période de 12 mois arrêtée le <u>30 juin 2005</u> (proforma)
<b>Eléments de bilan en milliers d'euros</b>			
Disponibilités et valeurs mobilières de placement .....	1 047	1 849	6 094
<b>Total de l'actif</b> .....	<u>4 009</u>	<u>4 707</u>	<u>9 585</u>
<b>Total des dettes à court terme</b> .....	<u>1 022</u>	<u>2 207</u>	<u>8 814</u>
<b>Total des capitaux propres</b> .....	<u>113</u>	<u>(2 916)</u>	<u>287</u>

Note : La Société a procédé en 2004 à un changement de date de clôture de ses comptes annuels du 30 juin au 31 décembre. L'exercice annuel clos le 31 décembre 2004 a donc eu une durée de 6 mois. Afin de rendre comparables les périodes correspondantes précédentes, la Société a préparé des informations financières pro forma couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2005 sur la base de ses comptes annuels audités pour l'exercice clos le 31 décembre 2004 et de ses comptes semestriels couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2005.

#### 5.2. COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES SUR LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ACTIVITE

##### 5.2.1. Présentation générale

Créée en 1997, BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques destinés à maîtriser la résistance aux médicaments, notamment en facilitant leur prise par le patient et en améliorant leur délivrance sur le site de la maladie.

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

- **la technologie Lauriad**, qui permet l'adhésion de comprimés sur une muqueuse, en particulier dans la bouche, et améliore ainsi la délivrance au moyen d'une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site de la maladie ;
- **la technologie Transdrug**, issue des nanotechnologies, qui est spécialement conçue pour le ciblage intracellulaire, améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance des médicaments ; et
- **des NCE**, un portefeuille de nouveaux médicaments qui visent de nouvelles cibles, et sont destinés aux marchés de l'oncologie et du VIH.

### *Etat d'avancement des produits en développement*

BioAlliance Pharma a développé le miconazole Lauriad dans le traitement de la candidose, pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché européen a été déposée en septembre 2005 au terme d'essais cliniques de Phase III. La Société a aussi achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique) sur l'aciclovir Lauriad pour le traitement de l'herpès labial.

Le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie Transdrug est à base de doxorubicine, un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La doxorubicine Transdrug fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase I/II pour le traitement du cancer primitif du foie.

Les nouveaux médicaments dans le cadre du programme NCE sont développés sur la base de contrats de recherche et de licences passés avec des organismes de recherche français et sont à un stade initial de développement.

Les pertes de BioAlliance Pharma constatées depuis sa création sont principalement expliquées par l'importance de ses frais de recherche et développement et d'autres frais généraux. La Société estime que ses dépenses de recherche et développement augmenteront de façon significative à moyen terme, à mesure que son activité de développement et, en particulier, d'études cliniques avancera.

La Société prévoit par ailleurs à court terme une augmentation de ses frais généraux compte tenu du renforcement de l'équipe de direction, rendue nécessaire par le passage attendu au dernier stade de développement clinique de son produit le plus avancé, le miconazole Lauriad, vers celui de sa commercialisation.

La Société envisage, en outre, d'engager d'importantes dépenses de marketing et des dépenses liées au renforcement de ses forces de vente de manière à lancer rapidement le miconazole Lauriad en France, (celui-ci ayant fait l'objet d'une demande d'AMM, en septembre 2005 et qui pourrait aboutir en 2006). Dès la reconnaissance de cette autorisation dans les autres pays européens, la Société intensifierait le niveau de ses dépenses commerciales et de marketing de façon à lancer le produit dans les principaux marchés, augmenter ses ventes et positionner le miconazole Lauriad au mieux sur son marché.

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

Pour financer ses travaux de développement et son activité, la Société a, depuis sa création en 1997, levé des fonds à hauteur de 27 millions d'euros auprès d'investisseurs financiers et d'actionnaires personnes physiques, y compris au moyen d'une émission d'ORA d'un montant de 6 329 630 euros en mai 2005 (voir section 6.3.5.3 du présent document de base). La plupart des dépenses engagées par la Société depuis sa création ont été consacrées au développement

de son portefeuille de produits et à l'acquisition et l'enregistrement de brevets et de licences de brevets protégeant ses activités.

BioAlliance Pharma emploie, à la date d'enregistrement du présent document de base, 42 salariés en France, travaillant principalement au siège de la Société à Paris, mais également dans des laboratoires universitaires en région parisienne et à Lyon avec lesquels la Société collabore. Les essais cliniques conduits jusqu'à ce jour en Europe et en Afrique du Nord ont été réalisés en utilisant des ressources internes et des partenariats avec des instituts de recherche publics.

La fabrication, le conditionnement, le stockage et la distribution des produits sélectionnés ont été jusqu'à présent sous-traités pour les essais précliniques et cliniques.

Pour la plupart des médicaments, les marchés les plus intéressants sont ceux des Etats-Unis, de l'Union Européenne et du Japon. La recherche et développement, les essais précliniques et cliniques, la fabrication et la commercialisation des produits de la Société requièrent des autorisations strictes accordées par divers organismes de contrôle en France, aux Etats-Unis, dans l'Union Européenne et au Japon (voir section 4.9 du présent document de base).

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

Le développement des produits de la Société requiert des essais de plus en plus larges et donc de plus en plus coûteux, au fur et à mesure de son avancement. En conséquence, un produit évoluant dans les différentes étapes de son développement clinique et se rapprochant de sa commercialisation, nécessitera des moyens de plus en plus importants.

La Société est parvenue à développer avec succès son programme miconazole Lauriad en Europe. Deux essais cliniques de Phase III pour le traitement de la candidose oropharyngée ont été initiés en 2002 : le premier sur des patients fortement immunodéprimés infectés par le VIH a été achevé en 2003 et le second, un essai pivot, sur des patients atteints de cancers de la tête et du cou après radiothérapie conduit de 2002 à 2004.

La Société a également conduit un essai clinique de Phase I sur l'aciclovir Lauriad débuté en mars 2005 et achevé fin octobre de la même année, et conduit un essai clinique de Phase I/II pour la doxorubicine Transdrug, initié fin 2003 et toujours en cours.

## **5.2.2. Méthodes comptables**

Les états financiers présentés dans le présent document de base ont été élaborés conformément aux principes comptables généralement admis en France. Dans la mesure où la Société n'a pas l'obligation légale d'établir des comptes consolidés, elle n'est pas assujettie aux dispositions de l'article 4 de la directive européenne n° 1606/2002 du 19 juillet 2002 concernant l'harmonisation des comptes aux normes internationales. Pour une description de la méthode adoptée par la Société sur ce point, voir la section 5.2.8.1 du présent document de base.

### **5.2.2.1. Frais de recherche et développement**

BioAlliance Pharma a pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de recherche et développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat sur la période au cours de laquelle elles sont engagées. Cependant, une proportion significative de ces coûts est liée à des essais cliniques réalisés tantôt par la Société tantôt par des tiers sous-traitants. En pratique, les projets de développement peuvent être engagés sur plusieurs années. Les dépenses afférentes sont enregistrées dans le compte de résultat en fonction du degré d'avancement de l'étude et à partir des analyses faites par la direction de la Société, que ces dépenses soient effectivement payées ou non.

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

Le tableau suivant donne l'évolution des dépenses globales de recherche et développement au cours des exercices clos les 30 juin 2003 et 2004 et au cours de la période arrêtée au 30 juin 2005 pour les trois gammes de produits :

(en milliers d'euros)	Exercice clos le		Période de
	30 juin 2003	30 juin 2004	12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
<b>Charges de R &amp; D</b>			
<b>Lauriad</b> .....	385	1 200	1 430
<i>Evolution</i> .....		212 %	19 %
<b>Transdrug</b> .....	360	580	640
<i>Evolution</i> .....		61 %	10 %
<b>NCE</b> .....	620	735	810
<i>Evolution</i> .....		19 %	10 %
<b>Charges scientifiques communes aux trois gammes</b> .....	1 070	1 415	1 665
<i>Evolution</i> .....		32 %	18 %
<b>Total de charges de R &amp; D</b> .....	2 435	3 930	4 545
<i>Evolution</i> .....		61 %	16 %

L'augmentation des dépenses de développement entre 2003 et 2004 sur la technologie Lauriad reflète les dépenses liées aux essais cliniques de phase III sur le projet miconazole Lauriad, dépenses qui se sont maintenues à un niveau comparable au cours de la période entre le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 30 juin 2005 (pro forma).

Pour la technologie Transdrug, l'évolution des dépenses entre 2003 et 2005 (pro forma) traduit les coûts des études précliniques et cliniques engagées pour la doxorubicine Transdrug dans le cancer primitif du foie.

Les dépenses des NCE traduisent les frais de recherche sur les nouveaux projets.

Les charges scientifiques communes traduisent l'ensemble des coûts associés au fonctionnement des laboratoires, des frais d'assurance qualité ainsi que les frais communs, y compris de propriété intellectuelle.

#### 5.2.2.2. Brevets

Jusqu'à l'exercice clos le 30 juin 2001, la Société immobilisait certains frais liés à la protection de ses brevets. Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2001, la Société constate en charge les frais relatifs aux brevets au cours de l'année où ils sont engagés. Le montant immobilisé des brevets et licences est amorti sur une durée de 10 ou 20 ans.

#### 5.2.2.3. Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

La Société a suivi les principes suivants :

— Clôture annuelle jusqu'au 30 juin 2004

Le CIR se calculant sur des années civiles, la Société a comptabilisé à la fin de chaque exercice le CIR se rapportant à la dernière année civile. Par exemple au 30 juin 2004 le CIR correspond



à celui qui a été calculé sur les dépenses engagées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2003.

— Clôture annuelle au 31 décembre 2004 (6 mois)

Le CIR comptabilisé correspond aux dépenses engagées du 1<sup>er</sup> janvier 2004 au 31 décembre 2004.

L'article 87 de la Loi de Finances pour 2004 a amélioré le dispositif du crédit d'impôt recherche. Les aménagements apportés concernent principalement la prise en compte dans le calcul de deux composantes :

- une part en volume qui ouvre droit à un crédit d'impôt égal à 5 % des dépenses engagées (dit crédit d'impôt en volume) et,
- une part en accroissement qui ouvre droit à un crédit d'impôt égal à 45 % de l'augmentation des dépenses et non plus 50 % (dit crédit d'impôt en accroissement).

— Clôture semestrielle 30 juin 2005 (6 mois)

Le CIR correspond à la part en volume de 5 % sur la part des dépenses engagées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 30 juin 2005.

L'évolution historique du crédit d'impôt recherche est résumée dans le tableau suivant :

Nature	Etats financiers								
	30-juin-05	31-déc-04	30-juin-04	30-juin-03	30-juin-02	30-juin-01	30-juin-00	30-juin-99	30-juin-98
<b>Evolution du crédit d'impôt recherche (en milliers d'euros)</b>									
A nouveau .....	2 346	1 820	1 753	1 097	630	273	87	48	—
Remboursement du crédit N-5 .....			(186)	(39)	(48)				
Constatation du crédit de l'année .....		526	253	695	515	357	186	39	48
Provision au 30 juin 5 % .....	112								
Solde à la clôture .....	<u>2 458</u>	<u>2 346</u>	<u>1 820</u>	<u>1 753</u>	<u>1 097</u>	<u>630</u>	<u>273</u>	<u>87</u>	<u>48</u>

#### 5.2.2.4. Indemnités de retraite (IDR)

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Convention Collective.....	CNN des Industries et de la Chimie
Age de départ en retraite .....	65 ans
Date de calcul .....	30 juin 2005
Table de mortalité.....	TD-TV 99-01
Taux d'actualisation.....	Courbe des taux OAT au 31/12/2004
Taux de revalorisation des salaires (taux d'augmentation des salaires + inflation) .....	4 %
Taux de turnover.....	Par structure d'âge
Taux de charges sociales .....	42,07 %

#### 5.2.2.5. Informations financières pro forma

BioAlliance Pharma a établi des états financiers qui ont été certifiés par le commissaire aux comptes pour les exercices clos au 30 juin 2003 (12 mois), au 30 juin 2004 (12 mois) et au 31 décembre 2004 (6 mois).

En 2004, la Société a modifié la date de clôture de son exercice comptable pour la porter au 31 décembre. Afin de fournir une information financière sur des périodes comparables, la Société a établi :

- une situation intermédiaire au 30 juin 2005 (intégrant 6 mois d'activité) ;
- une information financière pro forma correspondant au cumul des comptes certifiés par le commissaire aux comptes au 31 décembre 2004 et la situation intermédiaire (intégrant 6 mois d'activité).

Ces informations financières pro forma ont fait l'objet d'un rapport par le commissaire aux comptes, Grant Thornton, et l'auditeur contractuel, Ernst & Young, pour les besoins de l'opération (voir section 5.3.3.2 du présent document de base).

#### 5.2.2.6. Comparaison des résultats d'exploitation pour les exercices clos les 30 juin 2003 et 2004

##### *Chiffre d'affaires*

<u>(en milliers d'euros)</u>	<b>BioAlliance</b>	
	<b>Exercice clos le</b>	
	<b>30 juin 2003</b>	<b>30 juin 2004</b>
Refacturation de frais à VIRalliance .....	135	128
Autres revenus .....	57	151
<b>Total des produits</b> .....	<b>192</b>	<b>279</b>

Le chiffre d'affaires de la Société a, en 2003 et 2004, été constitué pour partie des frais communs qu'elle a engagés et facturés à sa filiale VIRalliance, tels que la sous-location des bureaux et laboratoires et les frais de personnel notamment administratifs (voir sur ce point la présentation de VIRalliance dans la section 4.5 du présent document de base). Ils s'élèvent successivement à 135 milliers d'euros en 2003 et à 128 milliers d'euros en 2004.

BioAlliance Pharma a obtenu la concession de deux licences, l'une octroyée par l'Institut Pasteur et l'autre par l'INSERM, concernant des brevets liés aux tests de dépistage du VIH. Ces brevets ont fait l'objet d'une sous-licence concédée par BioAlliance Pharma à sa filiale VIRalliance, se traduisant par l'encaissement par BioAlliance Pharma de redevances à hauteur de 50 % du produit perçu par VIRalliance. Ces ressources ont permis à BioAlliance Pharma de faire face à ses engagements financiers vis-à-vis de l'Institut Pasteur et de l'INSERM. En 2003 et 2004, ces revenus ont été respectivement de 35 milliers d'euros et 61 milliers d'euros.

Le 30 octobre 2005, du fait de la transmission universelle de patrimoine décrite à la section 4.5 du présent document de base, l'ensemble des montants dus à BioAlliance Pharma par VIRalliance, a été annulé et toutes les créances et les dettes de VIRalliance ont été transférées à BioAlliance Pharma. Le transfert de la propriété intellectuelle relative aux activités de VIRalliance à un tiers est en cours de réalisation. Le détail de cette opération est commenté à la section 4.5 du présent document de base.

En 2003, les autres revenus de la Société se sont élevés à 57 milliers d'euros contre 151 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 94 milliers d'euros correspondant pour l'essentiel à des subventions publiques (16 milliers d'euros en 2003 et 77 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 61 milliers d'euros).

##### *Charges d'exploitation*

###### *Achats et charges externes*

Le poste de dépenses le plus significatif des achats et charges externes correspond aux frais de recherche et développement. Ces frais représentent les coûts de développement des technologies et des produits de BioAlliance Pharma, le coût des services associés à ces développements

tels que ceux relatifs à la fabrication et aux études pharmacologiques et précliniques incluant les tests toxicologiques.

Les activités de développement de la Société sont conduites sur son propre site ou en collaboration avec des établissements de recherche préclinique et clinique (CRO).

Si certaines dépenses de recherche et développement de la Société sont engagées en interne et autofinancées, la majorité d'entre elles fait l'objet d'une externalisation et est facturée par des fournisseurs externes incluant les CRO et les façonniers.

Le coût des essais cliniques constitue la partie la plus significative des frais de développement : le nombre de patients impliqués dans un essai, le nombre de visites, la durée du traitement à l'étude et de l'essai et les examens réalisés chez les patients durant l'essai sont les principales variables de ces coûts.

Le coût des essais cliniques inclut le coût des médicaments utilisés pendant les essais. La Société n'entend pas développer de capacités propres de production, bien qu'elle soit capable de produire de petites quantités de médicaments pour ses besoins de recherche interne. La Société fait appel à des façonniers habilités, sous contrat, pour produire les médicaments utilisés dans le cadre des études précliniques et cliniques. La Société compte avoir recours à des accords de sous-traitance pour assurer la production et la commercialisation des produits qui pourraient être autorisés à la vente.

La Société a enregistré une augmentation de ses achats et charges externes qui s'élevaient à 1 797 milliers d'euros en 2003 et sont passés à 2 713 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 916 milliers d'euros. Cette hausse est due principalement à l'augmentation des coûts de développement des produits Lauriad, qui inclut les coûts associés aux deux Phases III d'essais du miconazole Lauriad. Les dépenses liées à ces essais se sont élevées à 233 milliers d'euros en 2003 contre 960 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 727 milliers d'euros.

Les autres achats et charges externes se sont élevés à 1 564 milliers d'euros en 2003 contre 1 753 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 189 milliers d'euros. Ces autres achats et charges externes comprennent les coûts de sous-traitance de recherche et développement en général et les charges externes administratives.

La Société est propriétaire ou co-propriétaire de brevets dont elle supporte les coûts de dépôt. Elle a également conclu des contrats de licence de brevets qui pourraient donner lieu au paiement de redevances (voir sur ce point la section 4.6 du présent document de base).

Le coût de maintien de la propriété intellectuelle de la Société, incluant les brevets et le portefeuille de marques déposées, a représenté moins de 15 % de ses charges d'exploitation au cours des années 2003 et 2004.

#### *Salaires, traitements et charges sociales*

Les salaires et traitements se sont élevés à 1 756 milliers d'euros en 2003 contre 2 181 milliers d'euros en 2004, soit une augmentation de 425 milliers d'euros. Durant cette période, le nombre d'employés est passé de 34 à 37, suite notamment au recrutement de cadres expérimentés pour gérer le portefeuille de produits en développement.

#### *Impôts, taxes et versements assimilés*

Ces dépenses sont restées globalement stables passant de 53 milliers d'euros en 2003 à 76 milliers d'euros en 2004. Ils comprennent essentiellement de la TVA non déductible, des taxes foncières et des taxes sur les salaires.

### *Dotations aux amortissements et provisions*

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>BioAlliance</u>	
	<u>Exercice clos le</u>	
	<u>30 juin 2003</u>	<u>30 juin 2004</u>
<b>Dotations aux amortissements et provisions</b>		
Dotations aux amortissements.....	(93)	(90)
Dotations aux provisions sur créances VIRalliance.....	(246)	(182)
<b>Total Dotations amortissements et provisions .....</b>	<b><u>(339)</u></b>	<b><u>(272)</u></b>

Les dotations aux amortissements sont restées relativement stables entre 2003 et 2004. Les activités de BioAlliance Pharma ne nécessitent pas d'investissements importants en locaux et matériels, l'ensemble des activités ayant recours à des infrastructures lourdes étant sous-traitées. BioAlliance Pharma n'envisage aucun changement stratégique à court terme en ce domaine.

Les provisions constituées sur les créances se rattachent au compte client VIRalliance. La variation de ces provisions entre 2003 et 2004 correspond à l'évolution des opérations commerciales réalisées lesquelles ont fait l'objet, comme pour les avances financières, d'une dépréciation sur la totalité du montant hors taxes.

### *Provision sur titres VIRalliance*

BioAlliance Pharma, compte tenu de la situation financière de sa filiale, a déprécié l'ensemble des actifs s'y rapportant dans ses comptes sociaux.

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>BioAlliance</u>	
	<u>Période de 12 mois arrêtée</u>	
	<u>le 30 juin 2005</u>	
Titres de participation .....		228
Prêt.....		378
C/C trésorerie .....		1 399
Créances clients.....		863
<b>Total actif VIRalliance .....</b>		<b><u>2 868</u></b>
<b>Provision .....</b>		<b><u>-2 766</u></b>

La transmission universelle de patrimoine (« TUP ») de VIRalliance à BioAlliance Pharma décidée le 27 septembre 2005 aura un faible impact positif sur les capitaux propres de la Société compte tenu de la reprise des provisions visées au paragraphe ci-dessus.

### *Autres charges*

Les autres charges d'un montant peu significatif (12 milliers d'euros en 2003) sont restées stables entre 2003 et 2004.

### *Résultat financier*

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>BioAlliance</u>	
	<u>Exercice clos le</u>	
	<u>30 juin 2003</u>	<u>30 juin 2004</u>
<b>Résultat financier</b>		
Dotation provision sur avances financières VIRalliance .....	(620)	(948)
Autres produits (charges) financiers .....	78	27
<b>Total résultat financier.....</b>	<b><u>(542)</u></b>	<b><u>(921)</u></b>

Le résultat financier comprend la dépréciation du prêt et des avances financières accordées à VIRalliance par BioAlliance Pharma pour lui permettre de financer ses pertes et son besoin en fonds de roulement.

En 2003, VIRalliance a enregistré une perte nette de 536 milliers d'euros et en 2004, de 674 milliers d'euros. Ces pertes nettes s'expliquent par la nette détérioration, depuis 2003, de l'activité et des résultats de VIRalliance en raison des conditions de marché en Europe et de l'absence de progression suffisante de ses activités aux Etats-Unis (voir paragraphe « Dotations aux amortissements et provisions » ci-dessus).

#### *Impôt sur les bénéfices*

L'impôt sur les bénéfices en 2003 et 2004 reflète un crédit d'impôt constaté sur les dépenses de recherche et développement engagées par la Société. Ce crédit est constaté une fois par an à la clôture de l'exercice et déterminé, en partie, en fonction de l'augmentation des dépenses éligibles de l'année comparée aux dépenses antérieures.

Au 30 juin 2004, le montant des dépenses engagées pour calculer le crédit d'impôt-recherche s'élevait à 2 903 milliers d'euros, contre 2 852 milliers d'euros au 30 juin 2003. Le crédit d'impôt-recherche correspondant s'élevait à 253 milliers d'euros contre 662 milliers d'euros en 2003.

#### *Perte nette*

La perte nette de l'exercice clos au 30 juin 2003 a représenté 3 658 milliers d'euros, contre 5 640 milliers d'euros au 30 juin 2004, soit une augmentation de 1 981 milliers d'euros.

En l'absence de chiffre d'affaires significatif, l'augmentation des pertes nettes reflète l'augmentation de l'ensemble des dépenses décrites précédemment.

Cette progression est la résultante de l'augmentation des coûts associés aux essais cliniques engagés compte tenu de la progression du développement des produits de la Société. Ce phénomène est par ailleurs accentué par l'absence de chiffres d'affaires générés par ces produits.

Pour l'exercice clos au 30 juin 2004, et en comparaison de l'exercice clos au 30 juin 2003, la Société a engagé un niveau significatif de dépenses dans le cadre de l'essai clinique de Phase III du miconazole Lauriad dans le traitement de la candidose chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou. Il en est de même des dépenses engagées dans le cadre de l'essai de Phase III du miconazole Lauriad dans le traitement de la candidose chez des patients séropositifs.

### **5.2.2.7. Comparaison des résultats d'exploitation pour l'exercice clos le 30 juin 2004 et la période du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2005 (pro forma)**

#### *Chiffre d'affaires*

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>BioAlliance</u>	
	<u>Exercice clos le 30 juin 2004</u>	<u>Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)</u>
<b>Chiffre d'affaires</b>		
Refacturation de frais à VIRalliance.....	128	206
Autres revenus.....	151	187
<b>Total revenus</b> .....	<b><u>279</u></b>	<b><u>393</u></b>

BioAlliance Pharma engage certaines dépenses pour le compte de VIRalliance, lesquelles sont refacturées intégralement à VIRalliance. Elles apparaissent en conséquence en revenus dans les

comptes présentés ci-dessus, et correspondent à une refacturation à VIRalliance de 128 milliers d'euros en 2004 et 206 milliers d'euros en 2005 (pro forma).

BioAlliance Pharma a obtenu la concession de deux licences, l'une octroyée par l'Institut Pasteur et l'autre par l'INSERM, concernant des brevets liés aux tests de dépistage du VIH. Ces brevets ont fait l'objet d'une sous-licence concédée par BioAlliance Pharma à sa filiale VIRalliance, se traduisant par l'encaissement par BioAlliance Pharma de redevances à hauteur de 50 % du produit perçu par VIRalliance. Ces ressources ont permis à BioAlliance Pharma de faire face à ses engagements financiers vis-à-vis de l'Institut Pasteur et de l'INSERM. Ce reversement a représenté 67 milliers d'euros en 2004 et 92 milliers d'euros en 2005 (pro forma).

A la date d'enregistrement du document de base, l'ensemble des montants dus à BioAlliance Pharma par VIRalliance, a été annulé et toutes les créances et les dettes de VIRalliance ont été transférées à BioAlliance Pharma. Pour des besoins de simplification comptable, toutes les opérations réalisées par VIRalliance entre le 1<sup>er</sup> et le 30 octobre 2005 sont réputées l'avoir été par BioAlliance Pharma. Le transfert de la propriété intellectuelle relative aux activités de VIRalliance à un tiers est en cours de réalisation. Pour un détail de cette opération voir la section 4.5 du présent document de base.

Les autres revenus en 2004 s'élevaient à 84 milliers d'euros et à 95 milliers d'euros en 2005 (pro forma), soit une progression de 11 milliers d'euros. Ces revenus comprennent principalement des subventions françaises et européennes pour un montant de 77 milliers d'euros en 2004 et 81 milliers d'euros en 2005.

### ***Charges d'exploitation***

#### *Achats et charges externes*

Les achats et charges externes se sont élevés à 2 713 milliers d'euros en 2004 et à 3 614 milliers d'euros en 2005 (pro forma), soit une progression de 901 milliers d'euros.

Cette variation s'explique principalement par une augmentation des coûts de développement de la technologie Lauriad et comprend les coûts engagés dans le cadre de la préparation de la demande d'IND aux Etats-Unis et du dossier européen de demande d'AMM pour le miconazole Lauriad.

Les dépenses engagées dans le cadre des essais cliniques des produits Lauriad se sont élevées à 977 milliers d'euros en 2005 (pro forma).

Les autres achats et charges externes se sont élevés à 1 753 milliers d'euros en 2004 contre 2 637 milliers d'euros en 2005 (pro forma), soit une augmentation de 884 milliers d'euros. Ceci inclut les charges externes administratives qui se sont élevées à 225 milliers d'euros en 2004 contre 663 milliers d'euros en 2005 (pro forma), en augmentation de 438 milliers d'euros, reflétant principalement des frais directement liés aux levées de fonds réalisées par la Société.

Les frais généraux ont progressé en 2005 (pro forma) comparé à 2004, du fait du développement du miconazole Lauriad et des frais liés aux levées de fonds précitées qui ont notamment permis de le financer.

Le coût de maintien de la propriété intellectuelle de la Société, incluant les brevets et le portefeuille de marques déposées, a représenté moins de 15 % de ses charges d'exploitation au cours de l'exercice 2004 et de la période du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2005. La Société estime que le coût de maintien de son portefeuille de propriété intellectuelle ne devrait augmenter que faiblement au cours des prochains exercices, sans dépasser 15 % de ses charges d'exploitation.

#### *Frais généraux et de commercialisation*

La stratégie de la Société, telle que décrite à la section 4.4 du présent document de base, est d'établir en France, une force de vente limitée au marché hospitalier dès l'octroi de l'AMM de

son premier produit (miconazole Lauriad) et de confier la commercialisation de ses produits dans les principaux pays européens à des distributeurs, sur la base de contrats révisables en fonction des opportunités de commercialisation de la Société. Afin de pouvoir accompagner la commercialisation au niveau européen de ses produits, la Société envisage toutefois de recruter une équipe de taille limitée dédiée au marketing scientifique (médecins, pharmaciens ou scientifiques) pour les principaux pays européens.

Aux Etats-Unis et au Japon, l'objectif de la Société est de conclure des accords de partenariat fondés sur des contrats de licence lui permettant de générer des revenus notamment au moyen de redevances sur les chiffres d'affaires.

Les dépenses de marketing et de commercialisation devraient comprendre les charges de personnel interne, ainsi que le coût externe associé aux services fournis par des sociétés de service en charge de la commercialisation des produits, ainsi que les services d'agences de marketing.

#### *Salaires, traitements et charges sociales*

Entre 2004 et 2005 (pro forma), les charges de personnel ont progressé de 2 181 milliers d'euros à 2 450 milliers d'euros, soit une augmentation de 269 milliers d'euros. Cette augmentation est liée au statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI) dont a bénéficié la Société en 2004 et qui a expiré au 31 décembre 2004. Ce statut a permis, en 2004, d'enregistrer une économie d'environ 20 % sur les charges sociales supportées par la Société.

L'effectif moyen est resté stable sur les deux périodes analysées.

#### *Impôts, taxes et versements assimilés*

Les coûts liés au paiement d'impôts et de taxes sont restés globalement stables, avec une légère diminution entre 2004 et 2005 (pro forma) en passant de 76 milliers d'euros en 2004 à 63 milliers d'euros en 2005. Ces coûts sont principalement constitués des taxes assises sur salaires, des taxes relatives à la formation professionnelle salariée ainsi que de la taxe professionnelle.

#### *Dotations aux amortissements et provisions*

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>BioAlliance</u>	
	<u>Exercice clos le 30 juin 2004</u>	<u>Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)</u>
<b>Dotations aux amortissements et provision</b>		
Amortissements .....	(90)	(110)
Provisions créances VIRalliance .....	(182)	(334)
<b>Total Dotations amortissements et provisions.....</b>	<b><u>(272)</u></b>	<b><u>(444)</u></b>

Les dotations aux amortissements se sont élevées à 90 milliers d'euros en 2004 contre 110 milliers d'euros en 2005 (pro forma). Cette augmentation est la conséquence des investissements réalisés, à la fin de l'exercice clos le 30 juin 2004, lesquels ont supporté des amortissements sur une année complète. Une provision de 334 milliers d'euros a été constituée sur la créance due par VIRalliance et est destinée à couvrir les pertes constatées sur cette ancienne filiale au cours de la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 qui s'élèvent à 668 milliers d'euros.

#### *Autres charges*

Les autres charges d'un montant non significatif (8 milliers d'euros en 2005 (pro forma)) sont restées globalement stables entre 2004 et 2005.

## Résultat financier

(en milliers d'euros)	BioAlliance	
	Exercice clos le 30 juin 2004	Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
<b>Résultat financier</b>		
Dotation provision sur avances financières VIRalliance.....	(948)	(438)
Autres produits (charges) financiers.....	27	(6)
<b>Total résultat financier</b> .....	<b>(921)</b>	<b>(444)</b>

Comme indiqué précédemment, la perte dégagée par VIRalliance à l'issue de la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 (pro forma) a engendré une dépréciation complémentaire de l'avance financière consentie par la Société à son ancienne filiale de 438 milliers d'euros. Au 30 juin 2005 (pro forma), VIRalliance laissait apparaître une perte de 668 milliers d'euros contre 674 milliers d'euros au 30 juin 2004.

## Impôt sur les bénéfices

Compte tenu de ses pertes, le seul impôt sur les bénéfices enregistré par la Société correspond à un crédit d'impôt recherche qui s'est élevé à 253 milliers d'euros en 2004 et 638 milliers d'euros en 2005 (pro forma). Cette variation s'explique principalement par l'augmentation des dépenses éligibles au crédit d'impôt-recherche qui a résulté des levées de fonds réalisées en avril 2003 et juillet 2004.

La Société estime que le crédit d'impôt recherche lié aux dépenses de recherche et développement devrait continuer à augmenter mais à un rythme moins soutenu qu'au cours de ces dernières années.

## Perte nette

La perte nette enregistrée sur l'exercice de 12 mois clos au 30 juin 2004 s'élève à 5 640 milliers d'euros et à 6 025 milliers d'euros pour la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 (pro forma), en augmentation de 385 milliers d'euros. Comme précisé précédemment, cette hausse des pertes nettes reflète l'accroissement des dépenses engagées par la Société, sur une période au cours de laquelle aucun de ses produits n'a été commercialisé ni donné en licence. L'extension du portefeuille de projets de la Société a induit en 2005 (pro forma) une augmentation correspondante des dépenses opérationnelles. La Société estime qu'elle devrait continuer à enregistrer une exploitation déficitaire jusqu'à la date où elle pourra, le cas échéant, générer des revenus grâce à la commercialisation de ses produits ou à la concession de licences sur ces derniers.

Au cours de la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 (pro forma), la Société a engagé un niveau significatif de dépenses au titre de l'essai pivot de Phase III pour le miconazole Lauriad, des lots industriels, du dossier européen et du dossier d'IND, ainsi que des dépenses d'initialisation de l'essai de Phase I de l'aciclovir Lauriad qui est maintenant terminé et des dépenses concernant l'essai de Phase I/II pour la doxorubicine Transdrug.

Ce niveau de dépenses doit être comparé à celui de l'exercice de 12 mois clos au 30 juin 2004 qui comprenait une partie seulement des coûts des essais cliniques de Phase III du miconazole Lauriad.

### 5.2.2.8. Modifications dans le capital social de la Société

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société réunie le 7 novembre 2005 a décidé, sous la condition suspensive non rétroactive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, de diviser



par quatre la valeur nominale des actions, la portant à 0,25 euro chacune. Cette division a donné lieu à un accroissement du nombre d'actions de la Société, le portant à 5 463 124 actions.

Lors de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, il n'existera qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

A la date d'enregistrement du présent document de base, outre les BSA anti-dilution décrits à la section 5.4.3.9 du présent document de base, le nombre total des BSA et BCE en circulation est de 423 116 (y compris 92 294 dont l'attribution a été autorisée par le conseil de surveillance et sera mise en oeuvre par le directoire). En outre, 68 706 BSA et BCE ont été autorisés lors de l'assemblée générale du 7 novembre 2005 mais non encore attribués à la date d'enregistrement du présent document de base. Ainsi, les 491 822 BSA et BCE actuellement autorisés permettent de souscrire au total 1 967 288 actions nouvelles (après la division de la valeur nominale des actions), représentant environ 36 % du capital de BioAlliance Pharma à la date de l'enregistrement du présent document de base (voir section 6.3.5.1 du présent document de base).

La Société a émis le 18 mai 2005, 632 963 ORA d'une valeur nominale de 10 euros chacune. Ces obligations sont décrites à la section 6.3.5.3 du présent document de base.

L'historique des modifications du capital social de la Société est retracé dans le tableau figurant à la section 6.3.8 du présent document de base.

#### **5.2.2.9. Situation des filiales**

VIRalliance était une filiale créée en 2000 et détenue à 100 % par BioAlliance Pharma. VIRalliance a été absorbée au 30 octobre 2005 par BioAlliance Pharma, en application de l'article 1844-3 alinéa 3 du Code civil, qui emporte transfert de l'ensemble de l'actif et du passif de VIRalliance à BioAlliance Pharma. A compter de cette date, VIRalliance a cessé d'exister. Toutes les sommes dues entre BioAlliance Pharma et VIRalliance ont été annulées et BioAlliance Pharma assume l'ensemble du passif exigible résiduel de VIRalliance (voir à ce sujet la section 4.5 du présent document de base).

### 5.2.3. Trésorerie et ressources de financement

(en milliers d'euros)	BioAlliance		
	Exercice clos le		Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
	30 juin 2003	30 juin 2004	
<b>Tableau de flux de trésorerie</b>			
Résultat net.....	(3 658)	(5 640)	(6 025)
Amortissements et provisions (dotations — reprises).....	856	1 233	867
<b>Capacité d'autofinancement</b> .....	<u>(2 802)</u>	<u>(4 407)</u>	<u>(5 158)</u>
Variation du besoin en fonds de roulement .....	(718)	236	(806)
<b>Flux net de trésorerie généré par l'activité (A)</b> .....	<u>(3 520)</u>	<u>(4 171)</u>	<u>(5 964)</u>
Variation des immobilisations corporelles et incorporelles .....	(11)	(154)	(36)
Variations des immobilisations financières.....	48	(18)	35
Variation des avances financières consenties à VIRalliance.....	(271)	(705)	(423)
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement (B)</b> .....	<u>(234)</u>	<u>(877)</u>	<u>(424)</u>
<b>Flux net de trésorerie (A+B)</b> .....	<u>(3 754)</u>	<u>(5 048)</u>	<u>(6 388)</u>
Augmentation de capital.....	61	2 611	9 229
Augmentation ORA .....	2 611	2 611	1 108
Emprunt BDPME.....	0	700	0
Avances conditionnées.....	(53)	(80)	302
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement</b> .....	<u>2 619</u>	<u>5 842</u>	<u>10 639</u>
<b>Variation de trésorerie</b> .....	<u>(1 135)</u>	<u>794</u>	<u>4 251</u>
Trésorerie d'ouverture.....	2 182	1 047	1 841
<b>Trésorerie de clôture</b> .....	<u>1 047</u>	<u>1 841</u>	<u>6 092</u>
<hr/>			
BioAlliance			
(en milliers d'euros)	Exercice clos le		Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
	30 juin 2003	30 juin 2004	
	<b>Tableau de besoin en fonds de roulement</b>		
Clients et comptes rattachés .....	317	531	863
Autres créances .....	2 005	2 092	2 814
Comptes de régularisation .....	113	51	87
<b>Total actif</b> .....	<u>2 435</u>	<u>2 674</u>	<u>3 764</u>
Dettes fournisseurs.....	634	992	1 095
Dettes fiscales et sociales .....	369	506	570
Autres dettes et comptes de régularisation .....	19	—	117
<b>Total passif exigible</b> .....	<u>1 021</u>	<u>1 498</u>	<u>1 782</u>
<b>Besoin en fonds de roulement</b> .....	<u>1 414</u>	<u>1 176</u>	<u>1 982</u>

#### Evolution de la trésorerie au 30 juin 2003

Au cours de l'exercice clos le 30 juin 2003, la trésorerie de la Société s'est dégradée sur la période de 1 135 milliers d'euros. La Société a bénéficié d'un flux de financement positif de 2 619 milliers d'euros, principalement constitué de l'émission d'une première tranche d'ORA

de 2 611 milliers d'euros qui n'a que partiellement permis de financer le flux négatif de trésorerie lié à l'activité courante d'un montant de - 3 520 milliers d'euros.

Le besoin en fonds de roulement ressort positif de 1 414 milliers d'euros et intègre 2 005 milliers d'euros d'autres créances, dont 1 759 milliers d'euros de crédit d'impôt-recherche, et 1 021 milliers d'euros de passif exigible, dont 634 milliers d'euros de dettes fournisseurs et 369 milliers d'euros de dettes fiscales et sociales.

#### *Evolution de la trésorerie au 30 juin 2004*

Au cours de l'exercice clos le 30 juin 2004, la trésorerie de la Société a progressé sur la période de 794 milliers d'euros. La Société a bénéficié d'un flux de financement positif de 5 842 milliers d'euros principalement constitué par une augmentation de capital de 2 611 milliers d'euros, complétée par l'émission d'une deuxième tranche d'ORA de 2 611 milliers d'euros et de la souscription d'un emprunt moyen terme auprès de la Banque du Développement des PME (BDPME) d'un montant de 700 milliers d'euros.

Ces ressources ont ainsi permis de financer un flux négatif de trésorerie lié à l'activité courante pour un montant de - 4 171 milliers d'euros.

Le besoin en fonds de roulement ressort positif de 1 176 milliers d'euros et intègre 2 092 milliers d'euros d'autres créances, dont 1 820 milliers d'euros de crédit d'impôt-recherche, et 1 498 milliers d'euros de passif exigible, dont 992 milliers d'euros de dettes fournisseurs et 505 milliers d'euros de dettes fiscales et sociales.

#### *Evolution de la trésorerie au 30 juin 2005*

Pour la période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005, la trésorerie ressort positive de 6 092 milliers d'euros contre 1 841 milliers d'euros au 30 juin 2004 et 1 047 milliers d'euros au 30 juin 2003. Cette position de trésorerie comprend les disponibilités inscrites en banque et les excédents placés en SICAV de trésorerie. La Société utilise cette trésorerie pour financer principalement ses dépenses de recherche et développement ainsi que les frais généraux liés à son activité courante.

Elle enregistre ainsi une progression de 4 251 milliers d'euros, principalement expliquée par une levée de fonds complémentaire réalisée sur cette période auprès des investisseurs financiers pour 9 229 milliers d'euros, la souscription d'une tranche complémentaire d'emprunts remboursables en actions (ORA) pour 1 108 milliers d'euros et le versement d'une avance ANVAR de 302 milliers d'euros.

Ces ressources ont permis de financer les dépenses liées à la progression du portefeuille de produits en développement, qui explique le flux négatif de trésorerie (- 5 964 milliers d'euros) généré par l'activité.

Le besoin en fonds de roulement ressort positif de 1 982 milliers d'euros et intègre 2 814 milliers d'euros d'autres créances, dont 2 459 milliers d'euros de crédit d'impôt-recherche, et 1 782 milliers d'euros de passif exigible, dont 1 095 milliers d'euros de dettes fournisseurs et 570 milliers d'euros de dettes fiscales et sociales.

#### *Politique d'investissements*

Les flux d'investissement sont restés faibles au cours des exercices clos les 30 juin 2003 et 2004.

En 2003, ils représentent 234 milliers d'euros et intègrent principalement une avance financière complémentaire de VIRalliance de 271 milliers d'euros compensée par un remboursement de dépôt et cautionnement d'un montant de 48 milliers d'euros.

En 2004, ils s'établissaient à 877 milliers d'euros et intégraient notamment 172 milliers d'euros liés à l'acquisition de brevets et d'équipements divers ainsi que 708 milliers d'euros d'avances financières consenties à VIRalliance.

En 2005, les flux d'investissement ont représenté 424 milliers d'euros correspondant principalement aux avances financières consenties à VIRalliance (423 milliers d'euros).

#### *Politique de financement historique*

Les travaux de recherche et développement de BioAlliance Pharma ont été financés à ce jour par des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et des personnes physiques ainsi que par des subventions et avances publiques.

#### **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
30 juin 2005 (pro forma).....	10,3
	<u>27,0</u>

#### *Politique de financement à venir*

Comme décrit au début du présent document de base, la Société a pour objectif d'autofinancer le coût d'une partie de ses projets de développement jusqu'à la mise sur le marché comme elle l'a fait pour le miconazole Lauriad en Europe et trouver des partenaires pour d'autres produits ou des territoires particuliers (Japon, Etats-Unis) dans le but de concéder des licences d'exploitation. En fonction du stade d'avancement des produits, le partenaire choisi pourrait concourir au développement des essais cliniques, en particulier de leurs phases tardives, et ainsi limiter les coûts de développement pour BioAlliance Pharma. Cette stratégie est particulièrement pertinente pour certains produits de l'approche NCE qui nécessiteront des essais longs et coûteux.

Dans l'hypothèse où la Société viendrait à conclure un ou plusieurs accords de partenariat, il serait alors envisagé, pour certains de ses produits globalement ou pour certains pays particuliers, que le ou les partenaires supportent la majeure partie (et dans certains cas la totalité) des coûts liés au développement des futurs produits. Dans le cas contraire la Société aurait à supporter l'intégralité des coûts de développement.

BioAlliance Pharma a également pour objectif d'autofinancer le coût de développement clinique ainsi que les coûts de commercialisation d'un certain nombre d'autres produits, pour lesquels elle s'attend à voir ses dépenses augmenter à moyen terme.

La Société estime que ses principales sources de revenus pourraient être constituées de redevances forfaitaires initiales, d'acomptes sur redevances, de remboursements de dépenses de recherche et développement, de paiements de redevances et des produits de la vente des médicaments qui auraient obtenu l'AMM.

BioAlliance Pharma pourrait ponctuellement envisager de s'associer à des partenaires pour l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation d'un produit donné. BioAlliance Pharma pourrait recevoir des revenus grâce à la conclusion de telles alliances stratégiques.

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

#### **5.2.4. Obligations contractuelles (éléments bilanciels)**

Une partie des ressources de la Société doit être utilisée pour satisfaire certaines de ses obligations contractuelles. Outre les obligations contractuelles dont le montant ne peut être déterminé à ce jour, la Société supporte diverses obligations contractuelles pour lesquelles elle peut être engagée à payer un montant spécifique à une date donnée. Ces engagements découlent notamment des contrats de bail conclus pour la location du siège social et de laboratoires.

#### **5.2.5. Opérations libellées en devises et risques de taux d'intérêts**

La Société assure à ce jour l'essentiel de son activité en France. Cependant elle pourrait lier des partenariats et établir des activités dans le cadre de ses programmes de développement et de commercialisation de ses produits hors de la zone monétaire européenne. Dans ce cas, la Société serait exposée à la fluctuation des devises, ainsi qu'à la volatilité créée par les changements économiques et politiques.

A la date d'enregistrement du document de base, la Société n'est pas exposée à un risque de taux.

Les dépenses et les revenus de la Société sont parfois facturés en devises étrangères, et le résultat de ses opérations peut en être affecté, dans la mesure où la fluctuation des taux de change affecte elle-même les prix et les coûts correspondants. La Société n'a, à la date d'enregistrement de base, aucune politique de couverture de change. La Société définira une politique de couverture de change en fonction de l'évolution de son exposition future aux devises étrangères.

La politique de gestion de trésorerie de la Société consiste à placer des disponibilités en trésorerie sur des comptes rémunérés ou dans des SICAV de trésorerie hautement liquides.

#### **5.2.6. Engagements hors bilan**

A l'exception des BSA, des BCE, des ORA et du soutien accordé à VIRalliance, rappelés ci-dessus, BioAlliance Pharma n'était engagée au 30 juin 2005 dans aucune opération, ni aucun accord aux termes desquels elle aurait :

- une obligation liée à une garantie contractuelle non reflétée dans les états financiers ;
- une participation ou un engagement de participation dans des actifs ou activités transférés à une entité non consolidée qui supporterait des risques de liquidité ou de marché ;
- une obligation attachée à un instrument financier indexé sur le capital de la Société et qui devrait être classé en capitaux propres ou reflétée dans les états financiers ;
- une obligation, même éventuelle, découlant d'une participation avec un intérêt variable dans une entité non consolidée, qui supporterait des risques de liquidité ou de marché ou avec laquelle la Société aurait contracté des engagements de location, de couverture ou de collaboration en matière de recherche et développement.

#### **5.2.7. 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.

## **5.2.8. Information sur le passage aux normes IFRS**

### **5.2.8.1. Passage aux normes IFRS**

Dans la mesure où la Société n'a pas l'obligation légale d'établir des comptes consolidés, elle n'est pas assujettie aux dispositions de l'article 4 de la directive européenne n° 1606/2002 du 19 juillet 2002 concernant l'harmonisation des comptes aux normes internationales.

La Société a toutefois pris en considération l'impact sur ses comptes sociaux des travaux relatifs au passage aux normes comptables internationales (IFRS). La Société a inclus ci-après certaines informations additionnelles pour décrire l'impact qualitatif et quantitatif des normes IFRS sur ses états financiers, notamment en comparant la période de 12 mois arrêtée au 30 juin 2005 avec la période correspondante de 12 mois arrêtée au 30 juin 2004.

Ces informations financières pro forma IFRS ont fait l'objet d'un rapport par le commissaire aux comptes Grant Thornton et l'auditeur contractuel Ernst & Young, pour les besoins de l'opération (voir section 5.2.8.4 du présent document de base).

## 5.2.8.2. Informations financières Pro Forma IFRS

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>30 juin 2004</u> <u>12 mois</u>	<u>30 juin 2005</u> <u>12 mois</u>
<b>Bilan</b>		
<i>Actif</i>		
<b>Actifs non courants</b>		
Immobilisations incorporelles.....	154	139
Immobilisations corporelles.....	340	281
Immobilisations financières.....	118	72
<b>Total Actifs non courants</b> .....	<u>612</u>	<u>492</u>
<b>Actifs courants</b>		
Clients et comptes rattachés.....	102	102
Autres créances et comptes de régularisation.....	2 143	2 901
Valeurs mobilières de placement.....	1 849	5 685
Disponibilités.....	1	421
<b>Total des Actifs courants</b> .....	<u>4 094</u>	<u>9 108</u>
<b>Total Actif</b> .....	<u><u>4 707</u></u>	<u><u>9 600</u></u>
<i>Passif</i>		
Moins : actions détenues en propre		
Primes.....	10 917	19 394
Réserves.....	(8 824)	(14 454)
Résultat.....	(5 642)	(6 048)
ORA.....		6 330
<b>Total des capitaux propres</b> .....	<u>(2 935)</u>	<u>6 587</u>
Provision pour risques et charges à long terme.....	37	50
Emprunts et dettes financières à long terme.....	5 631	
Autres dettes.....	177	479
<b>Total des passifs non courants</b> .....	<u>5 845</u>	<u>529</u>
<b>Passifs courants</b>		
Emprunts et dettes financières à court terme.....	299	703
Fournisseurs et comptes rattachés.....	992	1 094
Autres dettes et comptes de régularisation.....	505	687
<b>Total des passifs courants</b> .....	<u>1 797</u>	<u>2 484</u>
<b>Total Passif</b> .....	<u><u>4 707</u></u>	<u><u>9 600</u></u>

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>30 juin 2004</u> <u>12 mois</u>	<u>30 juin 2005</u> <u>12 mois</u>
<b>Éléments de Compte de Résultat</b>		
Chiffre d'affaires.....	128	206
Autres produits de l'activité.....	144	174
Achats consommés .....	(87)	(107)
Charges de personnel.....	(2 182)	(2 450)
Charges externes.....	(2 619)	(3 494)
Impôts et taxes.....	(76)	(63)
Dotations nettes aux amortissements.....	(90)	(110)
Dotations nettes aux provisions .....	(196)	(360)
Autres produits et charges d'exploitation.....	<u>3</u>	<u>(40)</u>
<b>Résultat opérationnel.....</b>	<b><u>(4 975)</u></b>	<b><u>(6 244)</u></b>
<b>Coût de l'endettement financier net.....</b>	<b>(921)</b>	<b>(444)</b>
<b>Autres produits et charges financières.....</b>	<b>—</b>	<b>3</b>
<b>Résultat courant avant impôt .....</b>	<b><u>(5 895)</u></b>	<b><u>(6 685)</u></b>
Charges d'impôt.....	253	638
Quote part du résultat des sociétés mises en équivalence		
Résultat net avant résultat des activités arrêtées ou en cours de cession		
Résultat net d'impôt des activités arrêtées ou en cours de cession		
<b>Résultat net.....</b>	<b><u><u>(5 642)</u></u></b>	<b><u><u>(6 047)</u></u></b>

### 5.2.8.3. Annexe Informations financières Pro Forma IFRS — Au 30 Juin 2005

#### I. Référentiel comptable

##### a. Normes applicables

Bien que ne répondant pas aux conditions d'application du règlement n°1606/2002 du Conseil Européen adopté le 19 juillet 2002 (publication des comptes consolidés des sociétés cotées sur un marché réglementé, selon les normes IFRS — International Financial Reporting Standards — à compter des exercices ouverts le 1<sup>er</sup> janvier 2005), BioAlliance Pharma a choisi de fournir, sur une base volontaire, une information en format IFRS sur les informations financières pro forma au 30 juin 2005 (exercice 12 mois) avec un comparatif au 30 juin 2004 (12 mois).

Le choix des normes mises en œuvre répond aux hypothèses de la Société sur le contenu du référentiel applicable au 30 juin 2005 adoptée par l'Union Européenne.

##### b. Date de transition pour les besoins des informations financières pro forma au 30 juin 2005

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition pro forma est le 1<sup>er</sup> juillet 2003. La Société n'étant pas tenue de publier des comptes IFRS, cette date est une simple hypothèse de travail.

La norme IFRS 1.36 A laissant aux premiers adoptants le choix de la date de première application des normes IAS 32 et IAS 39, BioAlliance Pharma a retenu le principe de première application de ces normes pour l'exercice pro forma ouvert au 1<sup>er</sup> juillet 2004. Aucun retraitement n'a donc été effectué sur les comptes arrêtés au 30 juin 2004 en application des dispositions de la norme IFRS 1 relative aux modalités de première application.



## II. Méthodes d'évaluation

### NOTE 1 — IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (NORME IAS 38)

#### • Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche appliquée sont immobilisés lorsque les sept conditions suivantes sont remplies :

- Probabilité que les avantages économiques futurs attribuables à cet actif iront effectivement à l'entité ;
- Faisabilité technique de l'achèvement de l'actif incorporel afin de pouvoir l'utiliser ou le vendre ;
- Intention d'achever l'actif et de l'utiliser ou le vendre ;
- Capacité à l'utiliser ou à le vendre ;
- Capacité de l'actif à générer des avantages économiques futurs probables ;
- Disponibilité actuelle ou future des ressources nécessaires ;
- Capacité à mesurer de manière fiable les dépenses de cet actif.

BioAlliance Pharma considère que ces critères ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une AMM. En conséquence, aucun frais de recherche appliquée n'a été encore activé.

#### • Brevets

La norme IAS 38 prévoit l'immobilisation des brevets acquis à titre onéreux lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- Il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à cet actif iront effectivement à l'entité ;
- Le coût de cet actif peut être mesuré de façon fiable ;
- L'actif doit être identifiable, c'est-à-dire, un élément qui est soit séparable des activités de l'entité (susceptible d'être vendu, transféré, breveté, loué ou échangé), soit résulte de droits légaux ou contractuels, même si ces droits ne sont pas transférables ou séparables de l'entité acquise ou des autres droits et obligations ;
- L'actif doit être contrôlé par l'entité du fait d'événements passés, celle-ci ayant le pouvoir d'obtenir des avantages économiques futurs correspondants et également celui de restreindre l'accès à des tiers à ces avantages.

Les immobilisations incorporelles doivent être obligatoirement amorties sur leur durée d'utilisation par l'entité détentrice et non sur leur durée probable de vie totale ou toute autre durée réglementaire forfaitaire, avec l'obligation de déduire systématiquement de leur base amortissable leur valeur résiduelle.

La durée d'amortissement doit correspondre à la durée la plus courte entre la durée de la protection légale ou contractuelle et la durée d'utilisation par l'entité.

La norme impose de prendre en compte toute possibilité de renouvellement des droits, dès lors qu'il existe des preuves tangibles que ce renouvellement peut être assuré à un coût non significatif.

Un réexamen annuel de la durée d'utilité, du mode d'amortissement et de la valeur résiduelle doit être pratiqué. De même, chaque entité doit examiner à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur ; si tel est le cas, un test de dépréciation doit être réalisé selon les modalités prévues par la norme IAS 36.

- Les brevets acquis à titre onéreux répondent à la définition d'une immobilisation incorporelle ;
- Les brevets créés en interne n'ont pas fait l'objet de retraitement. Ils ont été portés en charges de l'exercice conformément au traitement des frais de recherche.

• **Logiciels**

Les logiciels sont amortis sur une période de douze mois en mode linéaire. Ils n'ont pas fait l'objet de retraitement. Le mode d'amortissement appliqué est conforme à leur durée d'utilité.

**NOTE 2 — IMMOBILISATIONS CORPORELLES (NORME IAS 16)**

Conformément à la norme IAS 16, les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements. L'amortissement pour dépréciation a été déterminé selon le mode linéaire. Après examen des durées d'utilité, le mode d'amortissement n'a pas été retraité.

Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues ont été les suivantes :

Matériel et outillage .....	5 ans
Installations spécialisées.....	5 ans
Matériel de bureau et informatique .....	4 ans
Installations générales.....	10 ans
Mobilier.....	5 ans

Aucune immobilisation n'a eu à supporter de perte de valeur. Aucun retraitement n'a donc été effectué.

**NOTE 3 — ACTIFS FINANCIERS (NORME IAS 32 ET IAS 39)**

Est un actif financier tout actif qui est soit :

- De la trésorerie ;
- Un instrument de capitaux propres d'une autre entité ;
- Un droit contractuel :
  - de recevoir d'une autre entité de la trésorerie ou un autre actif financier ;
  - ou d'échanger des actifs ou des passifs financiers avec une autre entité à des conditions potentiellement favorables à l'entité ;
- Un contrat qui sera ou pourra être réglé en instruments de capitaux propres de l'entité elle-même et qui est :
  - Un instrument non dérivé pour lequel l'entité est ou pourrait être tenue de recevoir un nombre variable d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même ;
  - Un instrument dérivé qui sera ou pourra être réglé autrement que par l'échange d'un montant fixé de trésorerie ou d'un autre actif financier contre un nombre fixé d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même. A cette fin, les instruments de capitaux propres de l'entité n'incluent pas les instruments constituant eux-mêmes des contrats de réception ou de livraison future d'instruments de capitaux propres de l'entité elle-même.

Les titres de participation exclus du périmètre de consolidation doivent être comptabilisés à leur juste valeur. Les cas d'exclusion du périmètre de consolidation sont très limités comprenant notamment les cas où il est vraisemblable que le contrôle est destiné à être temporaire, la participation étant acquise et détenue exclusivement en vue de sa cession dans les douze mois (IAS 27).

Les actifs financiers évalués en juste valeur en contrepartie du résultat regroupent les actifs qui sont :

- Soit obligatoirement classés dans cette catégorie car ils répondent à la définition d'un actif financier destiné à des fins de transactions ;
- Soit classés dans cette catégorie de façon volontaire à la date de comptabilisation initiale.

Les prêts et créances sont évalués à leur juste valeur. Lorsque les prêts ou les créances comportent des conditions avantageuses pour la contrepartie et que l'effet de l'actualisation est significatif, ces prêts et créances sont comptabilisés à la valeur des flux de trésorerie actualisés au taux de marché.

Les actifs détenus jusqu'à l'échéance sont des actifs financiers non dérivés qui ont des paiements fixes ou déterminables, avec une date d'échéance fixe et que l'entreprise a l'intention expresse et les moyens de détenir jusqu'à l'échéance. Leur comptabilisation s'effectue au coût amorti (méthode du taux d'intérêt effectif) avec pour contrepartie au résultat.

Les actifs disponibles à la vente sont les actifs financiers non dérivés désignés comme étant disponibles à la vente et non classés dans les autres catégories.

L'application pour la première fois des normes IAS 32 et IAS 39, considérée comme un changement de méthode retraité par capitaux propres pour les impacts liés à l'ouverture, a conduit aux retraitements suivants :

#### **NOTE 3.1 — IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES**

- Titres de participation

Les titres de participation, qui concernent les titres détenus à 100 % sur la société VIRalliance, ont été évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

La provision pour dépréciation des titres VIRalliance de 228 487 euros a été constituée pour tenir compte de la juste valeur, laquelle a été déterminée en fonction des capitaux propres de VIRalliance. La dépréciation ayant été constatée dans les comptes sociaux, aucun ajustement n'a été effectué.

Compte tenu de la transmission universelle du patrimoine de l'unique filiale VIRalliance au 30 septembre 2005, cette entité n'a pas été consolidée.

- Autres créances immobilisées

Ces créances comprennent un prêt accordé à la filiale VIRalliance pour un montant de 304 898 euros assorti d'intérêts pour 73 394 euros. Compte tenu de la situation nette comptable de VIRalliance au 30 juin 2005, ce prêt a été déprécié en totalité selon les normes françaises et n'a donc pas été retraité en normes IFRS.

- Autres titres immobilisés

Les titres immobilisés correspondent à des SICAV OBC Sécurité comptabilisées à leur valeur de marché à la date de clôture.

L'impact de la juste valeur est de + 4 250 euros et se décompose en + 3 707 euros d'impact sur les capitaux propres et + 544 euros sur le résultat.

- Dépôts et cautionnements

Les dépôts et cautionnements correspondant essentiellement aux loyers ont fait l'objet d'une actualisation. Le taux d'actualisation retenu tient compte de la date d'expiration du bail. L'actualisation a conduit à constater un ajustement de - 903 euros qui se décompose en - 2 294 euros d'impact sur les capitaux propres et + 1 390 euros sur le résultat.

#### NOTE 3.2 — CRÉANCES CLIENTS

Les créances ont été évaluées à leur juste valeur :

- Les créances sur la société VIRalliance de 857 769 euros ont donc fait l'objet d'une provision à 100 % du montant hors taxes, soit 761 391 euros. Aucun ajustement n'a été constaté en normes IFRS;
- Les autres créances clients n'ont pas fait l'objet d'une actualisation car elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à un an.

#### NOTE 3.3 — AUTRES CRÉANCES

- Compte courant

Le compte courant de la société VIRalliance est déprécié pour la totalité de son montant, soit 1 399 312 euros. La dépréciation ayant été portée dans les comptes sociaux, aucun retraitement n'a été effectué.

- Crédit Impôt Recherche

La créance au titre du crédit impôt recherche (CIR) des années 2000 à 2004 totalise un montant de 2 346 355 euros.

L'exercice de douze mois au 30 juin 2005 comprend une créance au titre du CIR non comparable au 30 juin 2004.

Compte tenu de la Loi de Finances rectificative 2004 ayant introduit une nouvelle modalité de calcul du crédit impôt recherche basée sur 5 % en volume de l'ensemble des dépenses éligibles, la Société a constaté à ce titre une créance de 111 970 euros au titre du premier semestre 2005. L'exercice de douze mois clos le 30 juin 2005 comprend donc une créance de CIR au titre de l'année civile 2004 et une provision sur la part en volume pour le premier semestre 2005.

La Loi de Finances rectificative ayant été publiée le 30 décembre 2004, l'exercice clos le 30 juin 2004 n'incluait que la créance de CIR relative à l'année civile 2003.

Le crédit d'impôt recherche n'étant pas considéré comme un actif financier au regard des normes IAS 32 et IAS 39, il n'a pas fait l'objet d'une actualisation.

Conformément à la norme IAS 12 paragraphe 80 e (informations à fournir) le crédit impôt recherche a été présenté dans le poste charge d'impôt.

#### NOTE 3.4 — VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Conformément à la norme IAS 32, les valeurs mobilières de placement ont été comptabilisées à leur valeur de marché à la date de clôture.

En cas de cessions portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode P.E.P.S (Premier Entré, Premier Sorti).

L'impact de la juste valeur est de + 11 452 euros et se décompose en + 10 166 euros d'impact sur les capitaux propres et + 1 266 euros sur le résultat.

#### NOTE 3.5 — DISPONIBILITES

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées à leur juste valeur.

#### NOTE 4 — CAPITAUX PROPRES

Un instrument financier est un instrument de capitaux propres si et seulement si les deux conditions suivantes sont remplies :

- Il n’y a aucune obligation contractuelle de remettre de la trésorerie ou un autre actif financier ou d’échanger des actifs ou passifs financiers à des conditions potentiellement défavorables pour l’émetteur ;
- Lorsque l’instrument sera ou pourra être dénoué en actions propres de l’émetteur, il s’agit :
  - Soit d’un contrat non dérivé qui ne comprend aucune obligation pour l’émetteur de livrer un nombre variable d’actions propres ;
  - Soit d’un dérivé qui ne pourra être dénoué que par l’échange d’un montant fixe de trésorerie ou d’un autre actif financier contre un nombre fixe d’actions propres.

La norme IFRS 2 relative au paiement en actions couvre l’ensemble des paiements en actions et assimilés, qu’elle définit comme des transactions au cours desquelles :

- L’entité reçoit des biens ou services et remet en paiement ses propres instruments de capitaux propres ;
- Ou acquiert des biens ou des services en contrepartie d’une dette dont le montant dépend de la valeur de ses propres instruments de capitaux propres ;
- Ou acquiert des biens ou des services et émet en paiement des instruments qui peuvent être dénoués, au choix de l’entité ou au choix du bénéficiaire, soit par remise d’instruments de capitaux propres, soit par remise de trésorerie ou d’autres actifs financiers ;
- Que ces transactions soient conclues avec des membres du personnel, des dirigeants ou des fournisseurs de biens et services ;
- Et que les instruments de capitaux propres remis en paiement soient ceux de l’entité elle-même, ceux de sa société mère ou ceux d’une autre entité du groupe.

La norme impose l’obligation de comptabiliser les biens ou les prestations de services obtenus dans le cadre de transactions de paiements en actions et assimilés, à leur juste valeur, en contrepartie d’une augmentation des capitaux propres et de constater une charge au fur et à mesure de la consommation de ces biens ou de ces prestations de services.

S’il s’agit d’instruments immédiatement acquis au bénéficiaire (aucune condition d’acquisition des droits), le coût des services reçus est constaté en totalité en charges à la date d’octroi en contrepartie d’une augmentation correspondante des capitaux propres. S’il existe une condition, le coût des services reçus est constaté en charges, réparties sur la période d’acquisition des droits ou sur une période estimée.

#### NOTE 4.1 — EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES A LONG TERME

Les emprunts obligataires remboursables en actions (ORA) de BioAlliance Pharma respectent les deux obligations des paragraphes IAS 32.16 a(i) et b(ii) :

- Pas d’obligation de rembourser les ORA en numéraire,
- Remboursement à l’échéance sur la base d’une parité fixe.

Dans ce cadre, les ORA, en tant qu’instruments de capitaux propres, ont été reclassés en capitaux propres pour 6 329 630 euros et ne nécessitent pas de revalorisation ultérieure.

**NOTE 4.2 — BONS DE SOUSCRIPTION EN ACTIONS (BSA) NON ATTRIBUES A DES MEMBRES DU PERSONNEL**

Les Bons de Souscription en Actions (BSA) attachés ou non à une augmentation de capital, et non attribués à des membres du personnel répondent eux-aussi à la norme IAS 32 dans la mesure où le prix d'exercice est soit fixe, soit variable mais conditionné par l'émetteur (décision d'augmentation du capital). Ces instruments sont comptabilisés en capitaux propres pour un montant égal à leur juste valeur à la date de leur émission (0,01 euro pour les BSA non attachés à une augmentation de capital).

Les informations relatives aux BSA sont fournies dans le paragraphe VI / Engagements hors bilan.

**NOTE 4.3 — BONS DE SOUSCRIPTION POUR CREATEUR D'ENTREPRISE (BSPCE) ET BONS DE SOUSCRIPTION EN ACTIONS (BSA) ATTRIBUES A DES MEMBRES DU PERSONNEL**

Les BSA et BCE, attribués aux membres du personnel devraient relever de la norme IFRS 2. Cependant, ceux-ci ayant été attribués dans les mêmes conditions que les investisseurs, ils sont assimilables au regard des normes internationales à la norme IAS 32 relative aux instruments de capitaux propres.

Les informations relatives aux BSA et BCE sont fournies dans le paragraphe VI / Engagements hors bilan.

**NOTE 5 — DETTES FINANCIERES**

Un passif financier s'oppose à la définition précédente d'instruments de capitaux propres.

La norme distingue également différents types de dettes financières :

- Passifs financiers évalués à la juste valeur (passifs encourus à des fins de transaction ;
- Autres passifs financiers évalués au coût amorti.

**NOTE 5.1 — PASSIFS NON COURANTS**

- Avantages au personnel (IAS 19)

La norme indique quatre catégories d'avantages au personnel :

- Avantages à court terme

Les avantages à court terme se définissent comme des avantages dus intégralement dans les douze mois suivant la fin de l'exercice au cours duquel les membres du personnel ont rendu les services correspondants. L'entreprise doit comptabiliser le montant non actualisé des avantages à court terme au passif.

- Avantages postérieurs à l'emploi

Les avantages postérieurs à l'emploi couvrent les avantages payables postérieurement à la cessation de l'emploi, classés en régimes à prestations ou cotisations définies. Pour les régimes à cotisations définies, l'entreprise doit comptabiliser le montant non actualisé au passif sauf si elles ne sont pas intégralement exigibles dans les douze mois suivant la fin de l'exercice.

Pour les régimes à prestations définies, le montant comptabilisé au passif au titre des prestations définies doit suivre la méthode d'évaluation actuarielle de la norme.

- Autres avantages à long terme

Les avantages à long terme comprennent les avantages qui ne sont pas dus intégralement dans les douze mois suivant la fin de l'exercice au cours duquel les salariés ont rendu les services correspondants.

Le montant de ces autres avantages à long terme doit également suivre des règles d'actualisation précisées par la norme.

## — Indemnités de fin de contrat

Les indemnités de fin de contrat concernent les avantages à accorder à un membre du personnel du fait de la résiliation par l'entreprise de son contrat de travail avant l'âge normal de départ à la retraite ou du fait de sa décision de partir volontairement en échange d'indemnités.

Lorsque les indemnités de fin de contrat de travail sont exigibles plus de douze mois après la date de clôture, elles doivent être actualisées, par application d'un taux d'actualisation (référence à un taux de marché à la date de clôture fondé sur les obligations d'entreprises de première catégorie).

### • Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provision pour risques et charges. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention Collective.....	CNN des Industries et de la Chimie
Age de départ en retraite .....	65 ans
Date de calcul .....	30/06/2005
Table de mortalité.....	TD-TV 99-01
Taux d'actualisation.....	Courbe des taux OAT au 31/12/2004
Taux de revalorisation des salaires (taux d'augmentation des salaires + inflation) .....	4 %
Taux de turnover.....	Par structure d'âge <sup>(1)</sup>
Taux de charges sociales.....	42,07 %

(1) Le taux de "turn over" appliqué pour les salariés de 0 à 49 ans est le taux moyen des trois dernières années, calculé selon le rapport entre les sorties (uniquement les démissions) et l'effectif. Au delà, le taux de "turn over" est nul.

Au 30 juin 2005, le taux de "turn over" appliqué pour les salariés de 0 à 45 ans était de 6,66 % et de 3 % pour les salariés de 46 à 49 ans. Au delà, la probabilité de départ reste nulle.

La provision pour engagements de retraite s'élève à 44 707 euros. L'impact sur les capitaux propres est de -18 828 euros et de -25 879 euros sur le résultat.

### • Autres dettes non courantes

S'agissant de subventions publiques, elles doivent être traitées selon la norme IAS 20 et ne font l'objet d'aucune actualisation.

## NOTE 5.2 — PASSIFS COURANTS

### • Emprunts et dettes financières à court terme

Les dettes auprès des établissements de crédit comprennent la mobilisation, en date du 27 mai 2004, des créances de CIR des années 2000 et 2001 auprès de la BDPME pour un montant de 696 000 euros.

Au regard des normes IAS 32 et IAS 39, l'emprunt BDPME est considéré comme un passif financier évalué en juste valeur en contrepartie de résultat. Le taux d'intérêt appliqué (près de 8 %) s'établit au-delà des conditions de marché mais tient compte de la rémunération du risque lié à la création nouvelle de la Société. L'emprunt BDPME étant donc évalué en juste valeur dans les comptes sociaux, aucun ajustement n'a été effectué dans la cadre des normes IFRS.

- Fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes ont été évaluées à leur juste valeur.

#### NOTE 6 — IMPOT DIFFERE

Bien que BioAlliance Pharma dispose de déficits supérieurs à 13,5 millions d'euros, aucun impôt différé actif n'a été constaté car la société n'est pas en mesure de pouvoir récupérer à court terme cet actif d'impôt.

#### NOTE 7 — RESULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel a été reclassé par nature.

### III. Faits caractéristiques

#### OPÉRATIONS SUR CAPITAL

Quatre augmentations de capital ont eu lieu au cours de cet exercice :

- Assemblée générale mixte du 19 juillet 2004 :

Exercice de 36 653 bons de souscription (BSA).

Le prix de souscription étant de 16,37 euros, l'augmentation de capital de 36 050 euros a été assortie d'une prime d'émission de 563 357 euros.

- Directoire du 3 janvier 2005 :

Exercice de 96 050 BSA.

Le prix de souscription étant de 24,55 euros, l'augmentation de capital de 96 050 euros a été assortie d'une prime d'émission de 2 261 978 euros.

- Directoire du 15 juin 2005 :

— Remboursement de 592 792 obligations en actions entraînant une augmentation de capital de 592 792 euros et une prime d'émission de 5 628 552 euros.

— Exercice de 25 900 BSA entraînant une augmentation de capital de 25 900 euros et une prime d'émission de 23 308 euros.

#### OPERATIONS SUR EMPRUNTS OBLIGATAIRES

Trois opérations ont été constatées sur cet exercice :

- Assemblée générale mixte du 19 juillet 2004 :

Emission de 61 088 obligations remboursables en actions (ORA) représentant 1 001 011 euros ne portant pas intérêt, émises au prix de 16,37 euros et remboursables à l'échéance de l'emprunt soit le 13 juillet 2006.

- Assemblée générale mixte du 18 mai 2005 :

Emission de 632 963 ORA représentant 6 329 630 euros ne portant pas intérêt, émises au prix de 10 euros et remboursables à l'échéance de l'emprunt obligataire soit le 31 décembre 2005.

- Directoire du 15 juin 2005 :

Remboursement de 592 792 obligations en actions (Cf. "opérations sur capital").

#### STATUT DE JEUNE ENTREPRISE INNOVANTE

La Société a, en 2004, modifié sa date de clôture au 31 décembre afin de bénéficier du statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI). Ce statut lui a permis de réduire ses charges sociales de



463 464 euros au 31 décembre 2004. BioAlliance Pharma, ayant plus de sept ans d'existence au 1<sup>er</sup> janvier 2005 (période d'application du statut de JEI), n'a bénéficié d'aucun allègement de charges pour l'année 2005.

#### CREDIT IMPOT RECHERCHE

La Société, de par son activité, bénéficie d'un Crédit Impôt Recherche (CIR) depuis 1998. Ce CIR est remboursable au terme d'une période de trois ans à compter de sa constitution. Les années 1998 et 1999 ont fait l'objet d'un remboursement dans les délais prescrits.

Une réorganisation des services fiscaux ayant modifié le circuit des responsabilités pour la validation desdits crédits, une vérification a été diligentée par la Direction des Services Fiscaux pour la période 1998 à 2001 avant d'accepter le remboursement des années 2000 et 2001.

#### IV. Evénements postérieurs

##### TRANSMISSION UNIVERSELLE DU PATRIMOINE DE LA SOCIETE VIRALLIANCE

Le Président de VIRalliance a, en date du 27 septembre 2005, entériné l'opération de transmission universelle du patrimoine de la société VIRalliance au profit de BioAlliance Pharma au 30 septembre 2005.

Cette opération n'aura qu'une incidence mineure sur les capitaux propres de la Société ; le mali dégagé lors de la transmission universelle de patrimoine étant compensé par les reprises de provision qui avaient été antérieurement constituées par BioAlliance Pharma, sur les titres, compte courant et créances.

#### V. Commentaires chiffrés

##### Bilan Actif

##### • Immobilisations incorporelles

	<u>30/06/2004</u>	<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>	<u>Reclassement</u>	<u>30/06/2005</u>
Immobilisations incorporelles ...	154 081	(15 368)			138 714
Valeur brute .....	265 560	11 565			277 125
Amortissements.....	(111 479)	(26 933)			(138 412)

##### • Immobilisations corporelles

	<u>30/06/2004</u>	<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>	<u>Reclassement</u>	<u>30/06/2005</u>
Immobilisations corporelles.....	339 893	(52 440)	(6 788)		280 666
Valeur brute.....	585 628	31 056	(6 788)		609 896
Amortissements .....	(245 735)	(83 496)			(329 230)

##### • Immobilisations financières

	<u>30/06/2004</u>	<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>	<u>Reclassement</u>	<u>30/06/2005</u>
Immobilisations financières .....	118 344	4 172	(51 689)		72 240
Valeur brute .....	710 484	20 225	(51 689)		679 020
Amortissements.....	(592 140)	(14 640)			(606 780)

- Clients et autres débiteurs

	<u>30/06/2005</u>	<u>&lt; 1 an</u>	<u>&gt; 1 an</u>	<u>30/06/2004</u>
Clients et comptes rattachés.....	863 025	863 025		531 100
Provision clients .....	(761 391)			(428 629)
Clients .....	101 635			102 471
Personnel et comptes rattachés .....	4 171	4 171		12 821
Impôts sur les bénéfices .....	2 352 231	872 971	1 479 260	1 825 203
Autres créances fiscales.....	400 071	400 071		244 040
Groupe.....	1 399 312	1 399 312		976 312
Autres créances.....	57 606	57 606		9 669
Charges constatées d'avance.....	86 747	86 747		50 916
Dépréciation compte courant groupe.....	(1 399 312)			(976 312)
	<u>2 900 826</u>			<u>2 142 649</u>

- Valeurs mobilières de placement

	<u>Valeurs nettes au 30/06/05</u>	<u>Valeurs de marché au 30/06/05</u>
Valeurs mobilières OBC.....	5 621 671	5 627 638
Valeurs mobilières BRED .....	51 689	57 174
TOTAL .....	<u>5 673 360</u>	<u>5 684 812</u>

#### Bilan Passif

- Capitaux propres

	<u>30/06/2004</u>	<u>Affectation résultat</u>	<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>	<u>30/06/2005</u>
Capital.....	614 386		751 395		1 365 781
Primes d'émission .....	10 718 926		8 477 194		19 196 120
Primes d'apport .....	194 738				194 738
Bons de souscription actions ..	2 947				2 947
Report à nouveau débiteur.....	(8 823 589)	(5 642 334)	11 579		(14 454 344)
Résultat de l'exercice.....	(5 642 334)	5 642 334	(6 047 995)		(6 047 995)
ORA.....			6 329 630		6 329 630
TOTAL CAPITAUX PROPRES .....	<u>(2 934 926)</u>	<u>0</u>	<u>9 521 803</u>		<u>6 586 877</u>

- Emprunts et dettes financières

	<u>30/06/2005</u>	<u>A 1 an au plus</u>	<u>De 1 à 5 ans</u>	<u>A plus de 5 ans</u>	<u>30/06/2004</u>
Emprunt obligataire.....					5 221 333
Emprunt BDPME et intérêts courus	700 555	700 505			700 408
Commissions à payer .....	2 719	2 719			
Découvert bancaire.....					8 742
TOTAL .....	<u>703 274</u>	<u>703 274</u>			<u>5 930 483</u>

• Provisions courantes et non courantes

<u>Provisions</u>	<u>30/06/2004</u>	<u>Dotations</u>	<u>Reprises</u>	<u>30/06/2005</u>
<b>Courantes</b>				
IFA .....	17 825	1 125	14 075	4 875
<b>Non courantes</b>				
Engagements retraite.....	18 828	25 879		44 707

• Fournisseurs et autres crédateurs

	<u>30/06/2005</u>	<u>30/06/2004</u>
Fournisseurs et comptes rattachés .....	1 094 329	992 336
Dettes sociales .....	412 572	405 867
Dettes fiscales.....	156 956	99 362
Dettes sur immobilisations.....	1 124	
Autres dettes.....	88 703	
Produits constatés d'avance .....	27 508	
<b>TOTAL.....</b>	<b><u>1 781 192</u></b>	<b><u>1 497 565</u></b>

**ENGAGEMENTS HORS BILAN**

<u>Type</u>	<u>Date d'émission</u>	<u>BSA ou BSCPE Autorisés</u>	<u>BSA ou BSCPE Attribués</u>	<u>Bénéficiaires</u>	<u>BSA ou BSCPE Exercés</u>	<u>BSA ou BSCPE en circulation</u>	<u>Actions à émettre</u>	<u>Prix de souscription par action en euros</u>	<u>Date d'expiration</u>
BSA.....	14 avril 2003 Résolution #48	6 600	6 600	Membres du Conseil scientifique	900	5 700	5 700	9,82	13/04/2008
BSPCE.....	14 avril 2003 Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants/salariés	0	33 300 <sup>1</sup>	33 300	9,82	13/04/2008
BSPCE.....	14 avril 2003 Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs	0	75 360	75 360	9,82	13/04/2008
BSPCE.....	14 avril 2003 Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants	0	30 144	30 144	9,82	13/04/2008
BSPCE & BSA .....	14 avril 2003 Résolution #52	75 359	73 859 <sup>2</sup>	Salariés	0	59 659 <sup>3</sup>	59 659	9,82	13/04/2008
BSA.....	17 mars 2004 Résolution #3	15 000	15 000	Dirigeants	1 000	14 000	14 000	15,37	16/03/2009
BSPCE.....	19 juillet 2004 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	0	5 420	5 420	16,37	18/07/2009
BSPCE & BSA .....	19 juillet 2004 Résolution #6	5 420	0 <sup>4</sup>	Salariés	0	0	0	16,37	18/07/2009
BSPCE.....	19 juillet 2004 Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	0	107 239 <sup>5</sup>	107 239	16,37	18/07/2009

1 Après déduction de 5100 BCE annulés pour départ des salariés.

2 Après déduction de 1500 BCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

3 Après déduction de 14200 BCE annulés pour départ des salariés.

4 Non attribués — à annuler.

5 Après déduction de 6918 BCE annulés pour départ des salariés.

#### **5.2.8.4. Rapport du commissaire aux comptes et de l'auditeur contractuel sur les informations Pro Forma IFRS au 30 juin 2005 (période de 12 mois du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2005)**

Monsieur le Président du Directoire,

En notre qualité de commissaire aux comptes et d'auditeur contractuel et en application du règlement (CE) N° 809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les informations pro forma de BioAlliance Pharma relatives aux comptes Pro Forma IFRS au 30 juin 2005, d'une période de 12 mois.

Ces informations pro forma ont été établies compte tenu du changement au 31 décembre de la date de clôture des comptes de BioAlliance Pharma et correspondent au cumul

- du résultat des 6 mois d'exploitation, couvrant la période allant du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 31 décembre 2004, retenu dans les derniers comptes établis au 31 décembre 2004,
- du résultat des 6 mois d'exploitation, couvrant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005.

Ces informations pro forma IFRS ont été préparées aux seules fins d'illustrer l'effet qu'un exercice de 12 mois, intégrant les comptes clos le 31 décembre 2004 d'une durée de 6 mois et les comptes du premier semestre 2005, aurait pu avoir sur le bilan et le compte de résultat de BioAlliance Pharma au 30 Juin 2005, en comparaison avec l'exercice clos le 30 juin 2004 d'une durée similaire de 12 mois.

De par leur nature même, elles décrivent le résultat d'une activité sur 12 mois qui reste hypothétique et qui n'intègre que partiellement le développement de l'activité actuellement en cours. Elles ne peuvent en conséquence être considérées comme représentatives de la situation financière ou des performances de la société qui seront constatées lors de la prochaine clôture légale des comptes, au 31 décembre 2005.

Ces informations pro forma ont été établies sous la responsabilité du Président du Directoire, en application des dispositions du règlement (CE) N° 809/2004 et des recommandations CESR relatives aux informations pro forma.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe II point 7 du règlement (CE) N° 809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement des informations pro forma.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France. Ces travaux, qui ne comportent pas d'examen des informations financières sous-jacentes à l'établissement des informations pro forma, ont consisté principalement à :

- vérifier que les bases à partir desquelles ces informations pro forma IFRS ont été établies concordent avec les principes énoncés dans l'annexe,
- examiner les éléments probants justifiant les retraitements pro forma IFRS,
- nous entretenir avec la Direction de BioAlliance Pharma et collecter les informations et les explications que nous avons estimées nécessaires.

A notre avis :

- Les informations pro forma IFRS ont été adéquatement établies sur la base indiquée ;
- Cette base est conforme aux méthodes comptables énoncées dans l'annexe aux informations pro forma IFRS.

Sans remettre en cause notre conclusion nous attirons votre attention sur le paragraphe I b) des annexes aux informations pro forma IFRS, qui mentionne une date de bilan d'ouverture fixée au 1<sup>er</sup> juillet 2003 pour le seul besoin de ces informations.

A Paris et Paris – La Défense le 24 octobre 2005

Le commissaire aux comptes  
**Grant Thornton**

L'auditeur contractuel  
**Ernst and Young Audit**

**Membre français de Grant Thornton  
International**

Thierry Dartus

Béatrice Delaunay

## 5.3. PRÉSENTATION DES ÉTATS FINANCIERS

### 5.3.1. Présentation des états financiers

Les états financiers de la Société qui suivent doivent être lus en relation avec l'intégralité du présent document de base, en particulier les états financiers de BioAlliance Pharma audités par le commissaire aux comptes pour les exercices clos aux 30 juin 2003 et 2004 et les états financiers ayant fait l'objet d'un examen limité par le commissaire aux comptes et l'auditeur contractuel (30 juin 2005 (6 mois) et 30 juin 2005 (12 mois) pro forma).

Pour les besoins du présent document de base, ces annexes aux comptes sont présentées selon un schéma différent de celui des comptes joints aux rapports des commissaires aux comptes dans la mesure où :

- les principes et méthodes comptables ne sont, sauf pour les principes spécifiques relatifs aux états financiers pro forma qui ont fait l'objet de développements spécifiques, présentés qu'une seule fois, ceux-ci étant communs aux exercices et aux périodes considérés ; et
- les notes aux comptes aux 30 juin 2003 et 2004, 31 décembre 2004 (6 mois) ; 30 juin 2005 (6 mois) et 30 juin 2005 pro forma (12 mois) regroupent, sans modification significative, des informations figurant, d'une part, dans les annexes aux comptes sociaux préparés pour les exercices clos les 30 juin 2003 et 2004 et l'exercice clos le 31 décembre 2004, d'une durée de 6 mois, et, d'autre part, dans l'annexe aux comptes semestriels arrêtés au 30 juin 2005 et l'annexe aux comptes pro forma préparée pour la période arrêtée au 30 juin 2005.

### 5.3.2. Etats financiers

#### Bilan

(en milliers d'euros)	Exercice clos le		Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
	30 juin 2003	30 juin 2004	
<b>Bilan</b>			
<b>Actif</b>			
<b>Actif immobilisé</b>			
Immobilisations incorporelles.....	164	154	138
Immobilisations corporelles.....	266	340	281
Immobilisations financières.....	343	118	69
<b>Total Actif immobilisé.....</b>	<b>773</b>	<b>612</b>	<b>488</b>
<b>Actif circulant</b>			
Stock et en-cours			
Créances.....	2 076	2 194	2 916
Valeurs mobilières de placement.....	1 032	1 848	5 673
Disponibilités.....	15	1	421
Charges constatées d'avance.....	113	51	87
<b>Total Actif circulant.....</b>	<b>3 236</b>	<b>4 094</b>	<b>9 097</b>
<b>Total Actif.....</b>	<b>4 009</b>	<b>4 706</b>	<b>9 585</b>
<b>Passif</b>			
Capitaux propres.....	113	(2 917)	287
Autres fonds propres.....	257	177	479
Provisions pour risques.....	6	18	5
Dettes.....	3 633	7 428	8 814
<b>Total Passif.....</b>	<b>4 009</b>	<b>4 706</b>	<b>9 585</b>

## Compte de résultat

(en milliers d'euros)	Exercice clos le		Période de 12 mois arrêtée le 30 juin 2005 (pro forma)
	30 juin 2003	30 juin 2004	
<b>Compte de résultat</b>			
<b>Produits d'exploitation</b>			
Chiffre d'affaires net .....	135	128	206
Autres produits.....	57	151	187
<b>Total des produits</b> .....	<u>192</u>	<u>279</u>	<u>393</u>
<b>Charges d'exploitation</b>			
Achats et charges externes.....	(1 797)	(2 713)	(3 614)
Salaires, traitements et charges sociales.....	(1 756)	(2 181)	(2 450)
Dotations aux amortissements et provisions .....	(339)	(272)	(444)
Impôts, taxes et versements assimilés .....	(53)	(76)	(63)
Autres charges .....	(12)	3	(8)
<b>Total des charges d'exploitation</b> .....	<u>(3 957)</u>	<u>(5 240)</u>	<u>(6 580)</u>
Résultat d'exploitation.....	(3 764)	(4 961)	(6 187)
Résultat financier .....	(542)	(921)	(444)
Résultat courant avant impôts.....	(4 306)	(5 881)	(6 631)
Résultat exceptionnel.....	(15)	(12)	(32)
Impôt sur les bénéfices.....	662	253	638
Perte.....	(3 659)	(5 640)	(6 025)
Nombre d'actions en circulation au 30 juin.....	454 907	614 386	1 365 781
Résultat (perte) en euros par action*.....	(8,04)	(9,18)	(4,41)

\* Compte tenu des pertes de 2003, 2004 et 2005, l'effet dilutif n'est pas pris en compte.

## Bilan

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	Exercice clos le
	30 juin 2004 12 mois	31 décembre 2004 6 mois
<b>Bilan</b>		
<b>Actif</b>		
<b>Actif immobilisé</b>		
Immobilisations incorporelles.....	154	145
Immobilisations corporelles.....	340	316
Immobilisations financières .....	118	991
<b>Total Actif immobilisé</b> .....	<u>612</u>	<u>1 452</u>
<b>Actif circulant</b>		
Stock et en-cours		
Créances .....	2 194	1 872
Valeurs mobilières de placement .....	1 848	2 821
Disponibilités.....	1	143
Charges constatées d'avance .....	51	69
<b>Total Actif circulant</b> .....	<u>4 094</u>	<u>4 905</u>
<b>Total Actif</b> .....	<u>4 706</u>	<u>6 357</u>
<b>Passif</b>		
Capitaux propres .....	(2 917)	(2 783)
Autres fonds propres.....	177	479
Provisions pour risques.....	18	3
Dettes.....	7 428	8 658
<b>Total Passif</b> .....	<u>4 706</u>	<u>6 357</u>

## Compte de résultat

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>Exercice clos le 30 juin 2004 12 mois</u>	<u>Exercice clos le 31 décembre 2004 6 mois</u>
<b>Compte de Résultat</b>		
Chiffre d'affaires net .....	128	61
Autres produits .....	151	83
<b>Total des produits</b> .....	<u>279</u>	<u>144</u>
Charges d'exploitation		
Achats et charges externes .....	(2 713)	(1 821)
Salaires, traitements et charges sociales .....	(2 181)	(1 136)
Impôts, taxes et versements assimilés .....	(76)	(28)
Dotations aux amortissements et provisions.....	(272)	(166)
Autres charges.....	3	(4)
Résultat d'exploitation .....	(4 961)	(3 011)
Résultat financier .....	(921)	(317)
Résultat courant avant impôts .....	(5 881)	(3 328)
Résultat exceptionnel .....	(12)	(23)
Impôt sur les bénéfices .....	253	526
Perte.....	(5 640)	(2 825)

## Tableau de variation des capitaux propres

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>Actions</u>		<u>Primes d'émission</u>	<u>Report à nouveau</u>	<u>Total des capitaux propres</u>
	<u>Nombre</u>	<u>Montant</u>			
<b>Au 30 juin 2002</b> .....	<u>394 230</u>	<u>394</u>	<u>8 465</u>	<u>(5 148)</u>	<u>3 711</u>
Exercice de BSA .....	60 677	61			61
Perte nette .....				(3 659)	(3 659)
<b>Au 30 juin 2003</b> .....	<u>454 907</u>	<u>455</u>	<u>8 465</u>	<u>(8 807)</u>	<u>113</u>
Exercice de BSA .....	159 479	159	2 451		2 611
Perte nette .....				(5 640)	(5 640)
<b>Au 30 juin 2004</b> .....	<u>614 386</u>	<u>614</u>	<u>10 916</u>	<u>(14 447)</u>	<u>(2 917)</u>
Exercice de BSA .....	132 703	133	2 825		2 958
Perte nette .....				(2 825)	(2 825)
<b>Au 31 décembre 2004</b> .....	<u>747 089</u>	<u>747</u>	<u>13 742</u>	<u>(17 272)</u>	<u>(2 784)</u>
Exercice de BSA .....	25 900	26	23		49
Remboursement d'ORA .....	592 792	593	5 629		6 222
Perte nette .....				(3 200)	(3 200)
<b>Au 30 juin 2005</b> .....	<u>1 365 781</u>	<u>1 366</u>	<u>19 394</u>	<u>(20 472)</u>	<u>287</u>



### **5.3.3. Rapports portant sur les comptes**

Les rapports préparés par le commissaire aux comptes et l'auditeur contractuel portant sur les comptes et informations financières pro forma présentés à la section 5.3.2 du présent document de base figurent ci-dessous :

#### **5.3.3.1. Rapports du commissaire aux comptes**

##### **(a) Exercice clos le 30 juin 2003**

##### **(i) Rapport général du commissaire aux comptes sur l'exercice clos le 30 juin 2003**

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée Générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 30 juin 2003 sur :

- Le contrôle des comptes annuels de la société BioAlliance Pharma tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- Les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### **1 Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en oeuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

#### **2 Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Nous vous rappelons que les capitaux propres de votre société sont inférieurs à la moitié du capital social.

Paris, le 28 octobre 2003

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
**Membre de Grant Thornton International**

Thierry Dartus  
Associé

(ii) **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 30 juin 2003**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

1 Convention autorisée au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et visée à l'article L. 225-86 du Code de commerce.

2 Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

2.1 Compte courant VIRalliance

Votre société a autorisé l'octroi d'une avance au profit de la société VIRalliance pour un montant de 304.898 euros. Cette avance est rémunérée au taux de 4,80 %.

Au titre de l'exercice, le produit des intérêts perçus par votre société en rémunération de cette avance s'est élevé à 14.460 euros.

2.2 Rétrocession de produit VIRalliance

Dans le cadre du contrat de partenariat Phénoscript aux USA, la société VIRalliance rétrocède à votre société 30 % des produits perçus sur le transfert technologique vers le partenaire américain et 50 % des royalties dus par le partenaire américain. Cette convention permet la prise en compte des travaux de recherche et développement réalisés par BioAlliance.

Au titre de l'exercice, le produit comptabilisé dans les comptes de votre société s'est élevé à 35 291 euros hors taxes pour les royalties.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Paris, le 28 octobre 2003

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
Membre de Grant Thornton International

Thierry Dartus  
Associé

**(b) Exercice clos le 30 juin 2004**

**(i) Rapport général du commissaire aux comptes sur l'exercice clos le 30 juin 2004**

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 30 juin 2004 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société BioAlliance Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

**1 Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en oeuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

**2 Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1<sup>er</sup> août 2003, et applicables pour la première fois à cet exercice, nous portons à votre connaissance l'élément suivant :

La note de l'annexe sur les immobilisations financières présente le traitement comptable de la dépréciation des titres de participation et avances financières correspondantes.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivi par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié du traitement comptable visé ci dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe

Ces appréciations 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 l'opinion sans réserve, exprimée dans la première partie de ce rapport.

**3 Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Paris, le 29 octobre 2004

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
**Membre de Grant Thornton International**

Thierry Dartus  
Associé

**(ii) Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 30 juin 2004**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

1 Convention autorisée au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et visée à l'article L. 225-86 du Code de commerce.

2 Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

2.1 Compte courant VIRalliance

Votre société a autorisé l'octroi d'une avance au profit de la société VIRalliance pour un montant de 304.898 euros. Cette avance est rémunérée au taux de 4,80 %.

Au titre de l'exercice, le produit des intérêts perçus par votre société en rémunération de cette avance s'est élevé à 14.460 euros.

2.2 Rétrocession de produits VIRalliance

Dans le cadre du contrat de partenariat Phénoscript aux USA, la société VIRalliance rétrocède à votre société 30 % des produits perçus sur le transfert technologique vers le partenaire américain et 50 % des royalties dus par le partenaire américain. Cette convention permet la prise en compte des travaux de recherche et développement réalisés par BioAlliance.

Au titre de l'exercice, le produit comptabilisé dans les comptes de votre société s'est élevé à 67 035 euros hors taxes pour les royalties.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Paris, le 29 octobre 2004

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
**Membre de Grant Thornton International**

Thierry Dartus  
Associé

**(c) Exercice clos le 31 décembre 2004**

**(i) Rapport général du commissaire aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2004**

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2004 sur :

- Le contrôle des comptes annuels de la société BioAlliance Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- La justification de nos appréciations,
- Les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

**1 Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

**2 Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1<sup>er</sup> août 2003, et applicables pour la première fois à cet exercice, nous portons à votre connaissance l'élément suivant :

La note de l'annexe sur les immobilisations financières présente le traitement comptable de la dépréciation des titres de participation et avances financières correspondantes.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivi par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié du traitement comptable visé ci dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe.

Ces appréciations 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 l'opinion sans réserve, exprimée dans la première partie de ce rapport.

### 3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Paris, le 25 mars 2005

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
**Membre français de Grant Thornton International**

Thierry Dartus  
Associé

## (ii) **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2004**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

### 1 Convention autorisée au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et visée à l'article L. 225-86 du Code de commerce.

### 2 Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

#### 2.1 Compte courant VIRalliance

Votre société a autorisé l'octroi d'une avance au profit de la société VIRalliance pour un montant de 304.898 euros. Cette avance est rémunérée au taux de 4,80 %.

Au titre de l'exercice, le produit des intérêts perçus par votre société en rémunération de cette avance s'est élevé à 7 320 euros. Le cumul des intérêts ressort au 31 décembre 2004 à 66 074 euros.

## 2.2 Rétrocession de produits VIRalliance

Dans le cadre du contrat de partenariat Phénoscript aux USA, la société VIRalliance rétrocède à votre société 30 % des produits perçus sur le transfert technologique vers le partenaire américain et 50 % des royalties dus par le partenaire américain. Cette convention permet la prise en compte des travaux de recherche et développement réalisés par BioAlliance.

Au titre de l'exercice, le produit comptabilisé dans les comptes de votre société s'est élevé à 39 093 euros hors taxes pour les royalties.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Paris, le 25 mars 2005

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
**Membre français de Grant Thornton International**

Thierry Dartus  
Associé

### **5.3.3.2. Rapport du commissaire aux comptes et de l'auditeur contractuel sur les informations pro forma**

Monsieur le Président du Directoire,

En notre qualité de commissaire aux comptes et d'auditeur contractuel et en application du règlement (CE) N° 809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les informations pro forma de la société BioAlliance Pharma relatives aux comptes Pro Forma au 30 juin 2005, d'une période de 12 mois.

Ces informations pro forma ont été établies compte tenu du changement au 31 décembre de la date de clôture des comptes de BioAlliance Pharma et correspondent au cumul :

- du résultat des 6 mois d'exploitation, couvrant la période allant du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 31 décembre 2004, retenu dans les derniers comptes établis au 31 décembre 2004 sous la responsabilité du Directoire et qui ont fait l'objet d'un audit,
- du résultat des 6 mois d'exploitation, couvrant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005, retenu dans les comptes semestriels au 30 juin 2005 établis sous la responsabilité du Président du Directoire et qui ont fait l'objet d'un examen limité de notre part.

Ces informations pro forma ont été préparées aux seules fins d'illustrer l'effet qu'un exercice de 12 mois, intégrant les comptes clos le 31 décembre 2004 d'une durée de 6 mois et les comptes du premier semestre 2005, aurait pu avoir sur le bilan et le compte de résultat de la société BioAlliance Pharma au 30 Juin 2005, en comparaison avec l'exercice clos le 30 juin 2004 d'une durée similaire de 12 mois.

De par leur nature même, elles décrivent le résultat d'une activité sur 12 mois qui reste hypothétique et qui n'intègre que partiellement le développement de l'activité actuellement en cours. Elles ne peuvent en conséquence être considérées comme représentatives de la situation financière ou des performances de la société qui seront constatées lors de la prochaine clôture légale des comptes, au 31 décembre 2005.

Ces informations pro forma ont été établies sous la responsabilité du Président du Directoire, en application des dispositions du règlement (CE) N° 809/2004 et des recommandations CESR relatives aux informations pro forma.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe II point 7 du règlement (CE) N° 809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement des informations pro forma.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France. Ces travaux, qui ne comportent pas d'examen des informations financières sous-jacentes à l'établissement des informations pro forma, ont consisté principalement à :

- vérifier que les bases à partir desquelles ces informations pro forma ont été établies concordent avec les principes énoncés dans l'annexe,
- examiner les éléments probants justifiant les retraitements pro forma,
- nous entretenir avec la Direction de la société BioAlliance Pharma et collecter les informations et les explications que nous avons estimées nécessaires.



A notre avis :

- Les informations pro forma ont été adéquatement établies sur la base indiquée ;
- Cette base est conforme aux méthodes comptables énoncées dans l'annexe aux informations pro forma.

A Paris et Paris-La Défense le 7 octobre 2005

Le commissaire aux comptes  
**Grant Thornton**  
Membre français de Grant Thornton  
International

Thierry Dartus

L'auditeur contractuel  
**Ernst and Young Audit**

Béatrice Delaunay

## **5.4. NOTES ANNEXES AUX ÉTATS FINANCIERS**

### **5.4.1. Nature de l'activité**

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux produits thérapeutiques destinés à maîtriser la résistance aux médicaments, notamment en facilitant leur prise par le patient et en améliorant leur délivrance sur le site de la maladie.

### **5.4.2. Opérations en devises**

Les états financiers de la Société sont exprimés en euros.

Les dépenses et les revenus de la Société sont parfois facturés en devises étrangères, et le résultat de ses opérations peut en être affecté, dans la mesure où la fluctuation des taux de change affecte elle-même les prix et les coûts correspondants. La Société peut être amenée à conclure des opérations de couverture à terme afin de réduire son exposition aux risques de change des monnaies étrangères.

Aucune couverture à terme n'est souscrite à des fins spéculatives. La Société ne peut en aucun cas confirmer que des opérations de couverture à terme élimineraient ou réduiraient substantiellement son exposition au risque de fluctuation des devises étrangères.

### **5.4.3. Principes et méthodes comptables**

Les comptes annuels des exercices clos le 30 juin 2003, le 30 juin 2004 et le 31 décembre 2004 et les informations financières pro forma arrêtées au 30 juin 2005 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de commerce et du Plan comptable général, dans le respect des principes de prudence et de l'indépendance des exercices, en présumant de la continuité d'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 ces exercices n'ont pas été modifiées par rapport aux exercices précédents.

#### **5.4.3.1. Faits caractéristiques**

L'assemblée générale mixte du 17 novembre 2004 a autorisé le changement des dates d'ouverture et de clôture des exercices pour les fixer respectivement au 1<sup>er</sup> janvier et au 31 décembre de chaque année.

L'exercice, commencé le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et se clôturant le 31 décembre 2004, a eu une durée exceptionnelle de 6 mois contre 12 mois pour l'exercice précédent. Afin de rendre comparables les périodes correspondantes précédentes, la Société a préparé des états financiers pro forma couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2005, qui incluent la période du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 31 décembre 2004 et la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005.

Bien que la date du 30 juin 2005 ne corresponde pas à la clôture des comptes de BioAlliance Pharma, le commissaire aux comptes et l'auditeur contractuel ont procédé à un examen limité de cette situation intermédiaire conformément à leurs normes professionnelles. La Société a ensuite cumulé la situation comptable du 30 juin 2005 (6 mois d'activité) à celle des derniers comptes audités au 31 décembre 2004 (6 mois), présentés pour information dans la section 5.5 du présent document de base, afin de présenter des informations financières pro forma sur 12 mois comparables à ceux qui avaient été audités lors de la clôture du 30 juin 2004.

BioAlliance Pharma avait opté pour le régime de l'intégration fiscale avec son ancienne filiale VIRalliance à compter du 29 juin 2001 mais est sortie du régime de l'intégration fiscale durant l'exercice se clôturant au 31 décembre 2004.

La Société a appliqué sur les exercices clos aux 30 juin 2003, 30 juin 2004 et 31 décembre 2004 les avantages fiscaux et sociaux relatifs au statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI), acquis par la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

Le changement de date de clôture de l'exercice en 2004 pour passer du 30 juin au 31 décembre a été motivé non seulement par des raisons d'organisation externe mais aussi pour permettre à la Société de bénéficier du statut de JEI pendant toute la durée de l'année 2004. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, la Société ne bénéficie plus de ce statut.

#### **5.4.3.2. Immobilisations incorporelles**

Les frais de recherche et développement sont directement inscrits en charge. Les brevets et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les brevets sont amortis sur une durée de 10 ou 20 ans en mode linéaire.

Les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire.

#### **5.4.3.3. 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, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

L'amortissement pour dépréciation a été déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues ont été les suivantes :

Matériel et outillage .....	5 ans
Installations spécialisées.....	5 ans
Matériel de bureau et informatique .....	4 ans
Installations générales.....	10 ans
Mobilier.....	5 ans

#### **5.4.3.4. Titres de participation et autres titres immobilisés**

Les titres de participation, qui concernent les titres de la société VIRalliance détenue à 100 %, ainsi que les autres titres immobilisés, ont été évalués aux prix auxquels ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

La provision pour dépréciation des titres VIRalliance de 228 487 euros a été constituée en tenant compte de la valeur de ses capitaux propres.

#### **5.4.3.5. Autres titres et créances immobilisés**

Les autres titres et créances immobilisés ont été évalués à leur valeur nominale.

Ces créances comprennent notamment un prêt remboursable au 30 juin 2003 de 304 898 euros accordé par la Société à son ancienne filiale VIRalliance, assorti d'intérêts pour un montant de 73 394 euros au 30 juin 2005.

Compte tenu de la situation nette comptable de VIRalliance au 30 juin 2005, le prêt et les intérêts ont été dépréciés en totalité.

#### **5.4.3.6. Créances**

Les créances et dettes ont été évaluées à leur valeur nominale.

Les créances sur la société VIRalliance ont fait l'objet d'une provision pour dépréciation pour un montant :

30 juin 2003 .....	246 402 euros
30 juin 2004 .....	428 629 euros
31 décembre 2004.....	539 466 euros
30 juin 2005 .....	761 391 euros

Le compte courant de cette société est déprécié pour la totalité de son montant :

30 juin 2003 .....	171 312 euros
30 juin 2004 .....	976 312 euros
31 décembre 2004 .....	1 279 312 euros
30 juin 2005 .....	1 399 312 euros

Conformément à l'article L. 225-43 du Code de commerce, aucune avance ni crédit n'ont été alloués aux dirigeants de la Société.

#### **5.4.3.7. Valeurs mobilières de placement**

Les valeurs mobilières sont constituées principalement de SICAV monétaires.

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cessions portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode P.E.P.S. (Premier Entré, Premier Sorti).

Au 30 juin 2003, le portefeuille de trésorerie se compose de 312 SICAV OBC Sécurité, achetées pour 1 032 012 euros et valorisées au 30 juin 2004 à 1 034 402 euros.

Au 30 juin 2004, le portefeuille de trésorerie se compose de 552 SICAV OBC Sécurité, achetées pour 1 848 547 euros et valorisées au 30 juin 2004 à 1 854 273 euros.

Au 31 décembre 2004, le portefeuille de trésorerie se compose de 835 SICAV OBC Sécurité, achetées pour 2 820 968 euros et valorisées au 31 décembre 2004 à 2 823 920 euros.

Au 30 juin 2005, le portefeuille de trésorerie se compose de 1 653 SICAV OBC Sécurité et 17,54 FCP BRED achetées pour 5 673 360 euros et valorisées au 30 juin 2005 à 5 684 812 euros.

#### **5.4.3.8. Disponibilités**

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées à leur valeur nominale.

#### **5.4.3.9. Historique du capital social**

Cet historique ne prend pas en compte la division par quatre de la valeur nominale des actions.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2003, le capital social de la Société était composé de 394 230 actions et il existait 3 440 BSA attribués aux membres du conseil scientifique et BCE attribués aux salariés permettant au total de souscrire 15 actions par bon.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 14 avril 2003 a décidé :

- l'émission de 60 677 BSA permettant de souscrire à 60 677 actions au prix de 1 euro par action ;
- l'émission de 159 479 BSA attribués aux investisseurs souscrivant à l'emprunt obligataire décrit ci-après (dits BSA n° 1) permettant de souscrire à des actions au prix de 16,37 euros par action ;
- l'émission de 79 756 BSA attribués aux investisseurs souscrivant à l'emprunt obligataire décrit ci-après (dits BSA n° 2) permettant de souscrire à des actions au prix de 24,55 euros par action ;
- l'émission de 24 000 BSA attribués à certains investisseurs (dits BSA n°4) permettant de souscrire à des actions au prix de 1 euro par action ;
- la suppression des 3 440 BSA et BCE existants qui avaient été attribués aux membres du conseil scientifique et aux salariés ;
- l'émission de 6 600 BSA attribués aux membres du conseil scientifique en remplacement des bons supprimés ;
- l'émission de 38 400 BCE attribués aux salariés en remplacement des bons supprimés ;

- l'émission de 180 863 BSA et BCE attribués aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société ainsi qu'aux salariés de son ancienne filiale VIRalliance.

L'assemblée générale extraordinaire du 14 avril 2003 a également autorisé l'émission de 531 704 ORA au prix de 9,82 euros par obligation.

Au 30 juin 2003, le capital social était composé de 454 907 actions en raison de l'exercice des 60 677 BSA émis le 14 avril 2003 et il existait 263 235 BSA réservés aux investisseurs et 225 863 BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société et aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2004, le capital social était composé de 454 907 actions et il existait 263 235 BSA réservés aux investisseurs ainsi que 225 863 BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société et aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale.

Le 2 mars 2004, le capital social a été augmenté de 159 479 actions en raison de l'exercice des BSA n° 1, portant ainsi le capital social à 614 386 actions.

L'assemblée générale des actionnaires du 17 mars 2004 a décidé l'émission de 15 000 BSA au profit des membres indépendants du conseil de surveillance.

Au 30 juin 2004, le capital social était composé de 614 386 actions et il existait 103 756 BSA attribués aux investisseurs et de 240 863 BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société et aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale.

L'assemblée générale des actionnaires du 19 juillet 2004 a décidé :

- l'émission de 36 653 BSA attribués aux investisseurs souscrivant à l'emprunt obligataire décrit ci-après (dits BSA n° 1) permettant de souscrire à des actions au prix de 16,37 euros par action ;
- l'émission de 16 294 BSA attribués aux investisseurs souscrivant à l'emprunt obligataire décrit ci-après (dits BSA n° 2) permettant de souscrire à des actions au prix de 24,55 euros par action ;
- l'émission de 5 420 BCE attribués aux fondateurs permettant de souscrire des actions au prix de 16,37 euros par action ;
- l'émission de 5 420 BCE attribués aux salariés permettant de souscrire des actions au prix de 16,37 euros par action ;
- l'émission de 114 157 BCE attribués aux fondateurs et aux salariés permettant de souscrire des actions au prix de 16,37 euros par action.

L'assemblée générale du 19 juillet 2004 a également autorisé l'émission de 61 088 ORA au prix de 16,37 euros par obligation.

Le 26 juillet 2004, le capital social a été augmenté de 36 653 actions en raison de l'exercice des BSA n° 1 émis le 19 juillet 2004, le portant ainsi à 651 039 actions.

Le 31 décembre 2004, le capital social a été augmenté de 96 050 actions en raison de l'exercice des BSA n° 2 émis le 14 avril 2003 et le 19 juillet 2004, portant ainsi le capital social à 747 089 actions.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2005, le capital social était composé de 747 089 actions et il existait 24 000 BSA attribués aux investisseurs ainsi que 365 860 BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société, aux membres du conseil de surveillance, aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale VIRalliance.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 18 mai 2005 a autorisé l'émission d'ORA pour un montant minimum de 5 000 000 euros et ne pouvant excéder 6 500 000 euros.

Le conseil de surveillance du 1<sup>er</sup> juin 2005 a constaté la souscription des ORA pour un montant de 6 329 630 euros.

Le 15 juin 2005, le capital social a été augmenté de 618 692 actions, le portant ainsi à 1 365 781 actions, en raison :

- du remboursement des 531 704 ORA émises le 14 avril 2003 et des 61 088 ORA émises le 19 juillet 2004 ;
- de l'exercice des 24 000 BSA n° 4 émis le 14 avril 2003 ;
- de l'exercice de 1 900 BSA, parmi les BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société, aux membres du conseil de surveillance et aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale VIRalliance.

Par ailleurs, au 30 juin 2005, il a été constaté que 27 718 BCE devaient être annulés dans la mesure où ils avaient été attribués ou réservés à des salariés ayant quitté l'entreprise et que 5 420 BSA et BCE réservés aux conseillers et aux salariés de la Société n'avaient pas été attribués.

Au 30 juin 2005, le capital social était ainsi composé de 1 365 781 actions et il existait 330 822 BSA et BCE attribués aux conseillers de la Société, aux membres du conseil de surveillance et aux fondateurs, dirigeants et salariés de la Société et de son ancienne filiale.

Par ailleurs, la Société a émis au cours des opérations sur le capital du 14 mai 2003 et du 19 juillet 2004 des BSA anti-dilution au profit des investisseurs, qui existent toujours à la date d'enregistrement du présent document de base, mais deviendront caducs lors de la première admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé :

- 592 792 BSA (dits BSA avril 2003 et juillet 2004) exerçables en cas d'opération sur le capital à une valeur par action inférieure à 9,82 euros ;
- 196 132 BSA (dits BSA n° 1.2) exerçables en cas d'opération sur le capital à une valeur par action inférieure à 16,87 euros ;
- 96 050 BSA (dits BSA n° 2.2) exerçables en cas d'opération sur le capital à une valeur par action inférieure à 24,55 euros ;

Le prix d'exercice de ces BSA anti-dilution est inférieur, après division du nominal par 4, au prix par action envisagé pour la première négociation des actions de la Société sur le marché Euronext d'Euronext Paris.

Enfin, la Société a émis 884 974 BSA (dits BSA n° 3) le 14 avril 2003 et le 19 juillet 2004 exerçables dans certaines circonstances. Les investisseurs titulaires des BSA n° 3 ont renoncé, en mai 2005, de façon irrévocable à l'exercice de ces bons.

Un tableau d'évolution du capital de la Société reprenant les informations sur les capitaux propres décrites dans les comptes au 30 juin 2003, 30 juin 2004 et 31 décembre 2004 se trouve à la section 6.3.8 du présent document de base.

#### **5.4.3.10. Emprunt obligataire**

Tel que cela est décrit à la section 5.4.3.9 du présent document de base, au 30 juin 2003, 531 704 ORA avaient été souscrites au prix de 9,82 euros et libérées à hauteur de 50 % le 14 avril 2003 et à hauteur de 50 % le 30 septembre 2003, pour un montant total de 2 610 667 euros sur chaque période. Ces ORA ont été intégralement remboursées en actions le 15 juin 2005.

L'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 juillet 2004 a autorisé l'émission de 61 088 ORA représentant un montant de 1 000 011 euros. Les ORA ont été souscrites au prix de 16,37 euros par obligation et ont été intégralement remboursées en actions le 15 juin 2005.

L'assemblée générale mixte des actionnaires du 18 mai 2005 a autorisé l'émission de 632 963 ORA représentant 6 329 630 euros. Les ORA ont été souscrites au prix de 10 euros et sont remboursables à l'échéance de l'emprunt obligataire, soit le 31 décembre 2005. Elles ne portent pas intérêt mais donnent droit à une prime de remboursement anticipé dans les conditions décrites à la section 6.3.5.3 du présent document de base.

#### 5.4.3.11. Autres fonds propres

Au 30 juin 2005, la Société a bénéficié de trois subventions de l'ANVAR, remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 31 mars 2010.

La première aide, attribuée en 1999, d'un montant de 266 785,78 euros concerne le programme de transposition industrielle de Transdrug doxorubicine.

La deuxième aide, attribuée en 2001, d'un montant révisé le 15 décembre 2003 de 145 691 euros concerne le programme de développement du test phénotypique du VIH.

La troisième aide, attribuée en 2004, d'un montant de 400 000 euros concerne le programme clinique de Transdrug doxorubicine.

Le solde de ces subventions s'élevait au 30 juin 2003 à 257 429 euros, au 30 juin 2004 à 177 392 euros, au 31 décembre 2004 à 479 084 euros et au 30 juin 2005 à 479 084 euros.

#### 5.4.3.12. Emprunt BDPME

La Société a mobilisé le 17 mai 2004 les créances de crédit d'impôt recherche des exercices 2000 et 2001 pour un montant de 871 846 euros au profit de la BDPME.

En contrepartie, la BDPME a octroyé le 27 mai 2004 un prêt de 696 000 euros à la Société remboursable pour 286 000 euros en décembre 2004 et pour le solde, soit 410 000 euros en septembre 2005.

Le remboursement de la première échéance n'a pas été effectué à ce jour dans la mesure où la direction des services fiscaux n'a pas encore payé à la Société, le crédit d'impôt correspondant.

Depuis le 14 octobre 2005, un contrôle fiscal est en cours sur les bases du crédit d'impôt recherche des années 1998, 1999, 2000 et 2001.

#### 5.4.3.13. Autres informations

##### *CIR*

La Société a opté pour le crédit impôt recherche dont la créance s'élève au 30 juin 2003 à 1 753 254 euros, au 30 juin 2004 à 1 819 878 euros, au 31 décembre 2004 à 2 347 356 euros et au 30 juin 2005 à 2 459 326 euros. Les modalités et options retenues pour le calcul du crédit impôt-recherche sont décrites à la section 5.2.2.3 du présent document de base.

##### *Engagements de retraite*

L'engagement de retraite de BioAlliance Pharma s'élève au 30 juin 2003 à 16 212 euros au 30 juin 2004 à 19 919 euros et au 30 juin 2005 à 44 707 euros.

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Convention Collective.....	CNN des Industries et de la Chimie
Age de départ en retraite.....	65 ans
Date de calcul.....	30/06/2005
Table de mortalité.....	TD-TV 99-01
Taux d'actualisation.....	Courbe des taux OAT au 31/12/2004
Taux de revalorisation des salaires (taux d'augmentation des salaires + inflation).....	4 %
Taux de rotation (turn-over).....	Par structure d'âge
Taux de charges sociales.....	42,07 %

#### 5.4.3.14. Engagements hors bilan

Suite aux décisions prises en assemblée générale du 14 avril 2003, du 17 mars 2004, et du 19 juillet 2004, BioAlliance Pharma a émis 1 235 515 BSA et 300 763 BCE toujours en circulation au 30 juin 2005.

Les BSA se décomposent en BSA anti-dilution tels que décrits à la section 5.2.2.8 du présent document de base et en 30 059 BSA attribués aux membres du conseil scientifique, aux conseillers et aux salariés de sa filiale VIRalliance, se décomposant de la manière suivante :

- 5 700 BSA émis le 14 avril 2003 et attribués aux membres du conseil scientifique, au prix unitaire de 0,01 euro par BSA. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 5 700 actions à 9,82 euros ;
- 5 700 BSA autorisés le 14 avril 2003 par l'assemblée générale extraordinaire et réservés aux salariés de son ancienne filiale. Ils ont été émis, sur liste arrêtée par le directoire et approuvée par le conseil de surveillance le 4 mars 2004, au prix unitaire de 0,01 euro par BSA. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 5 700 actions à 9,82 euros ;
- 4 659 BSA autorisés le 14 avril 2003 par l'assemblée générale extraordinaire et réservés au conseil scientifique. Ils ont été émis, sur liste arrêtée par le directoire et approuvée par le conseil de surveillance le 4 mars 2004, au prix unitaire de 0,01 euro par BSA. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 4 659 actions à 9,82 euros ;
- 14 000 BSA émis et attribués aux membres du conseil de surveillance au prix unitaire de 0,01 euro par BSA. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 14 000 actions à 16,37 euros.

Les 300 763 BCE se décomposent en :

- 49 300 BCE autorisés le 14 avril 2003 par l'assemblée générale extraordinaire et réservés aux salariés. Ils ont été émis, sur liste arrêtée par le directoire et approuvée par le conseil de surveillance le 4 mars 2004, au prix unitaire de 0,01 euro par BCE. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 49 300 actions à 9,82 euros ;
- 33 300 BCE émis et attribués le 14 avril 2003 aux salariés, au prix unitaire de 0,01 euro par BCE. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 33 300 actions à 9,82 euros ;
- 105 504 BCE émis et attribués le 14 avril 2003 aux fondateurs et dirigeants, au prix unitaire de 0,01 euro par BCE. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 105 504 actions à 9,82 euros ;
- 5 420 BCE émis et attribués le 19 juillet 2004 aux fondateurs, au prix unitaire de 0,01 euro par BCE. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 5 420 actions à 16,37 euros ;
- 107 239 BCE émis et attribués le 19 juillet 2004 aux fondateurs, aux membres du directoire et du comité de direction, au prix unitaire de 0,01 euro le BCE. Ils donnaient droit, au 30 juin 2005, à 107 239 actions à 16,37 euros.



#### 5.4.4. Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société

Le tableau ci-dessous présente les honoraires du commissaire aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société sur 12 mois au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005 :

(en euros)	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2004	2005	2004	2005	2004	2005	2004	2005
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes Françaises et IFRS.....	33 837	21 983	100 %	100 %	0	0	—	—
Missions accessoires.....	0	0			0	0	—	—
<i>Sous-total</i> .....	<u>33 837</u>	<u>21 983</u>	<u>100 %</u>	<u>100 %</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
Autres prestations .....	0	0			0	0	—	—
Juridique, fiscal, social.....	0	0			0	0	—	—
Autres.....	0	0			0	0	—	—
<i>Sous-total</i> .....	<u>0</u>	<u>0</u>			<u>0</u>	<u>0</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
<b>Total</b> .....	<b><u>33 837</u></b>	<b><u>21 983</u></b>	<b><u>100 %</u></b>	<b><u>100 %</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>—</u></b>	<b><u>—</u></b>

#### 5.5. ETATS FINANCIERS DE LA SOCIETE COUVRANT LA PERIODE DU 1<sup>er</sup> JANVIER 2005 AU 30 JUIN 2005

##### 5.5.1 Bilan

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 30 juin 2005 6 mois	Exercice clos le 30 juin 2004 6 mois
<b>Bilan</b>		
<i>Actif</i>		
<b>Actif immobilisé</b>		
Immobilisations incorporelles .....	139	154
Immobilisations corporelles .....	281	340
Immobilisations financières.....	68	118
<b>Total Actif immobilisé</b> .....	<b><u>488</u></b>	<b><u>612</u></b>
<b>Actif circulant</b>		
Stock et en-cours		
Créances.....	2 916	2 194
Valeurs mobilières de placement.....	5 673	1 848
Disponibilités .....	421	1
Charges constatées d'avance.....	87	51
<b>Total Actif circulant</b> .....	<b><u>9 097</u></b>	<b><u>4 094</u></b>
<b>Total Actif</b> .....	<b><u>9 585</u></b>	<b><u>4 707</u></b>
<i>Passif</i>		
Capitaux propres.....	287	(2 917)
Autres fonds propres .....	479	177
Provisions pour risques .....	5	18
Dettes .....	8 814	7 428
<b>Total Passif</b> .....	<b><u>9 585</u></b>	<b><u>4 707</u></b>

## 5.5.2 Compte de résultat

<u>(en milliers d'euros)</u>	<u>Exercice clos le 30 juin 2005 6 mois</u>	<u>Exercice clos le 30 juin 2004 6 mois</u>
Compte de Résultat		
Chiffre d'affaires net.....	145	53
Autres produits .....	104	34
<b>Total des produits .....</b>	<b><u>249</u></b>	<b><u>87</u></b>
Charges d'exploitation		
Achats et charges externes.....	(1 793)	(1 509)
Salaires, traitements et charges sociales.....	(1 314)	(1 239)
Impôts, taxes et versements assimilés.....	(34)	(27)
Dotations aux amortissements et provisions.....	(279)	(130)
Autres charges.....	(4)	5
Résultat d'exploitation .....	(3 175)	(2 813)
Résultat financier.....	(127)	(343)
Résultat courant avant impôts .....	(3 302)	(3 156)
Résultat exceptionnel .....	(9)	(13)
Impôt sur les bénéfices .....	112	0
Perte .....	(3 199)	(3 169)

### **5.5.3 Notes annexes aux états financiers couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005**

#### **1. Contexte**

Les comptes présentés portent sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005. Ils constituent une situation intermédiaire.

A des fins de comparabilité, un arrêté comptable a été établi également au 30 juin 2004. Le résultat de la période antérieure au 1<sup>er</sup> janvier 2004, soit une perte de 2.471.789 euros a été constaté en “Report à nouveau”.

#### **2. Evénements significatifs**

##### **Opérations sur capital**

Deux augmentations de capital ont eu lieu au cours de cet exercice

— Directoire du 15 juin 2005

\* Remboursement de 592 792 obligations en actions entraînant une augmentation de capital de 592 792 euros et une prime d’émission de 5 628 552 euros.

\* Exercice de 25.900 BSA entraînant une augmentation de capital de 25 900 euros et une prime d’émission de 23 308 euros.

##### **b/ Opérations sur emprunts obligataires**

Deux opérations ont été constatées sur cet exercice

— Assemblée générale mixte du 18 mai 2005

Emission de 632 963 ORA représentant 6 329 630 euros ne portant pas d’intérêt, émises au prix de 10 euros et remboursables à l’échéance de l’emprunt obligataire soit le 31 décembre 2005.

— Directoire du 15 juin 2005

Remboursement de 592 792 obligations en actions (Cf. opérations sur capital).

##### **Statut de Jeune Entreprise Innovante**

BioAlliance Pharma a bénéficié des avantages fiscaux et sociaux relatifs au statut de Jeune Entreprise Innovante jusqu’au 31 décembre 2004, soit une année civile complète.

##### **Crédit Impôt Recherche (CIR)**

Le CIR fait l’objet d’une vérification par la Direction des Services Fiscaux pour la période 1998 à 2001.

#### **3. Evénement postérieur à l’exercice**

Transmission universelle du patrimoine de la société VIRalliance

Le Président de VIRalliance, en date du 27 septembre 2005, a entériné l’opération de transmission universelle du patrimoine de la société VIRalliance au profit de BioAlliance Pharma au 30 septembre 2005.

#### **4. Principes et méthodes comptables**

Les comptes intermédiaires au 30 juin 2005 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 présupposant la continuité de l’exploitation.

L’évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode dite des coûts historiques.

Les méthodes d’évaluation retenues pour cet exercice n’ont pas été modifiées par rapport à l’exercice précédent.

Les tableaux de variation des immobilisations, des amortissements et des provisions reprennent les à nouveaux déterminés au 31 décembre 2004.

### **Immobilisations incorporelles**

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

Les brevets et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les brevets sont amortis sur une durée de 10 à 20 ans en mode linéaire. Les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire.

### **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 a été déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues ont été les suivantes :

— Matériel et outillage.....	5 ans
— Installations spécialisées .....	5 ans
— Matériel de bureau et informatique.....	4 ans
— Installations générales .....	10 ans
— Mobilier .....	5 ans

### **Titres de participation et autres titres immobilisés**

Les titres de participation, qui concernent les titres détenus à 100 % sur la société VIRalliance, ainsi que les autres titres immobilisés, ont été évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

La provision pour dépréciation des titres de VIRalliance de 228 487 euros a été constituée en tenant compte de la valeur de ses capitaux propres. A des fins de comparaison, cette provision a été comptabilisée à l'ouverture.

### **Titres et autres créances immobilisées**

Les "Titres et Autres Créances Immobilisées" ont été évalués à leur valeur nominale. Ces créances comprennent notamment un prêt accordé à la filiale VIRalliance pour un montant de 304 898 euros assorti d'intérêts pour 73 394 euros.

Compte tenu de la situation nette comptable de VIRalliance au 30 juin 2005, ce prêt a été déprécié en totalité.

### **Créances**

Les créances ont été évaluées à leur valeur nominale.

- Les créances sur la société VIRalliance de 857 769 euros ont fait l'objet d'une provision pour un montant hors taxes de 761 391 euros.
- De même, le compte courant de cette société est déprécié pour la totalité de son montant, soit 1 399 312 euros.
- Crédit Impôt Recherche

La créance au titre du Crédit Impôt Recherche des années 2000 à 2004 totalise un montant de 2 346 355 euros.

L'exercice de six mois au 30 juin 2005 comprend une créance au titre du CIR non comparable au 30 juin 2004.

En effet, pour l'exercice clos le 30 juin 2005, BioAlliance Pharma a calculé un CIR basé sur la part en volume de 5 % de l'ensemble des dépenses éligibles du premier semestre 2005 soit la constatation d'une créance de 111 970 euros, alors que le CIR de l'année 2004 n'avait été appréhendé qu'au 31 décembre 2004.

### **Valeurs mobilières de placement**

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés a été estimée selon la méthode P.E.P.S (Premier Entré, Premier Sorti).

Au 30 juin 2005, le portefeuille de trésorerie se compose de 1 653 SICAV OBC Sécurité et 17,54 FCP BRED, achetées pour 5 673 360 euros et valorisées au 30 juin 2005 pour 5 684 812 euros.

### **Avance ou crédit**

Conformément à l'article L.225-230 du Code de commerce, aucune avance ou crédit n'a été alloué aux dirigeants de la Société.

### **Disponibilités**

Les liquidités disponibles en banque ont été évaluées à leur valeur nominale.

### **Autres fonds propres**

La Société a obtenu trois avances auprès de l'ANVAR remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 30 septembre 2010.

Le solde au 30 juin 2005 s'élève à 479 084 euros.

### **Dettes**

Les dettes ont été évaluées à leur valeur nominale.

Les dettes auprès des établissements de crédit comprennent la mobilisation, en date du 27 mai 2004, des créances de CIR des années 2000 et 2001 auprès de la BDPME pour un montant de 696 000 euros.

#### **5.5.4 Rapport du commissaire aux comptes et de l'auditeur contractuel sur l'examen limité des comptes semestriels pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005**

Monsieur le Président du Directoire,

À la suite de la demande qui nous a été faite et en notre qualité de commissaire aux comptes et d'auditeur contractuel de la société BioAlliance Pharma, nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires de celle-ci relatifs à la période du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 30 juin 2005, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes intermédiaires ont été établis sous la responsabilité du Président du Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

Nous avons effectué cet examen selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences limitées conduisant à une assurance, moins élevée que celle résultant d'un audit, que les comptes intermédiaires ne comportent pas d'anomalies significatives. Un examen de cette nature ne comprend pas tous les contrôles propres à un audit, mais se limite à mettre en œuvre des procédures analytiques et à obtenir des dirigeants et de toute personne compétente les informations que nous avons estimées nécessaires.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la régularité et la sincérité des comptes intermédiaires et l'image fidèle qu'ils donnent du résultat des opérations de la période écoulée ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de ce semestre.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les informations données dans les notes « Créances », « Titres de participation et autres titres immobilisés » et « Evénement postérieur de l'exercice » de l'annexe concernant les options retenues pour le calcul du crédit d'impôt recherche au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005, la provision pour dépréciation des titres de la société VIRalliance et la Transmission Universelle de Patrimoine.

A Paris et Paris-La Défense le 7 octobre 2005

Le commissaire aux comptes  
**Grant Thornton**  
Membre français de Grant Thornton  
International

Thierry Dartus

L'auditeur contractuel  
**Ernst and Young Audit**

Béatrice Delaunay

## **5.6. UTILISATION DES FONDS QUE LA SOCIETE SOUHAITE LEVER A L'OCCASION DE L'INTRODUCTION EN BOURSE**

La Société entend procéder à une augmentation de capital dans le cadre de l'admission de ses titres sur le marché Eurolist d'Euronext Paris afin de développer la croissance de son activité et notamment :

- établir en Europe une infrastructure de commercialisation du miconazole Lauriad, à condition que la commercialisation de ce médicament y soit autorisée ;
- financer le développement de ses produits au plan préclinique, lancer des essais cliniques de Phase II en Europe pour l'aciclovir Lauriad et la doxorubicine Transdrug, et éventuellement lancer un essai de Phase III aux Etats-Unis pour le miconazole Lauriad, si le coût de cet essai n'est pas pris en charge par un partenaire ; et
- consolider ses capitaux propres, financer les frais de protection juridique et de dépôts de ses brevets et inventions.

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société ne peut estimer précisément avec certitude la manière dont seront utilisés les fonds résultant de l'augmentation de capital envisagée, ni les sommes dépensées pour l'ensemble des applications ci-dessus précisées. Les sommes investies pour ces projets peuvent varier de manière significative et dépendent d'un grand nombre de facteurs. Le montant et la détermination du moment propice à ces investissements dépendra lui aussi de nombreux facteurs, tels le succès des efforts de recherche et développement, le succès des tests précliniques et des futurs essais cliniques en découlant, l'obtention des autorisations nécessaires de la part des autorités de régulation, le montant des produits nets de l'augmentation de capital envisagée, et les liquidités générées par des accords éventuels de collaboration.

La Société pourra modifier l'allocation de ces produits en fonction de l'évolution de ces différentes contraintes, tels les progrès et les résultats des essais cliniques et des autres activités de recherche et développement ou la signature d'accords de partenariat. En conséquence, la Société assurera une totale discrétion sur l'allocation des produits de ce Placement. La Société n'a pas, à ce jour, de projet ni d'accord pour l'acquisition d'activités, de produits ou de technologies.

Dans l'attente de décider de l'utilisation définitive de ces produits nets, la Société n'a pas l'intention de les investir hormis en valeurs mobilières de placement.

## CHAPITRE 6.

### INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SON CAPITAL

---

Certains renseignements de caractère général concernant la Société, son capital et certaines dispositions de ses statuts, décrits au présent chapitre 6, résultent de résolutions adoptées par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 7 novembre 2005, sous la condition suspensive non rétroactive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris. En particulier, cette assemblée a décidé, sous la même condition suspensive, de la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société pour la porter à 0,25 euro, rendant nécessaire des ajustements en ce qui concerne les titres donnant accès au capital décrits à la section 6.3.5 du présent document de base. Le présent chapitre 6 prend en compte ces ajustements, sauf lorsque cela est précisé autrement notamment en ce qui concerne la présentation historique du capital et ses variations.

#### **6.1. INFORMATIONS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE**

##### **6.1.1. Raison sociale et nom commercial de la Société**

La dénomination sociale et le nom commercial de la Société sont : « BioAlliance Pharma ».

##### **6.1.2. Immatriculation de la Société et code APE**

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

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

##### **6.1.3. Date de constitution et durée de la Société**

La Société a été constituée le 25 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.

##### **6.1.4. Siège social et forme juridique de la Société**

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

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

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

La législation régissant l'activité de la Société est décrite à la section 4.9 du présent document de base.

##### **6.1.5. Exercice social**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, l'exercice social de la Société commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.

Préalablement au 1<sup>er</sup> janvier 2005, l'exercice social commençait le 1<sup>er</sup> juillet de chaque année civile pour se terminer le 30 juin suivant. En 2004, la Société a clôturé un exercice de 12 mois le 30 juin 2004 et un exercice de 6 mois le 31 décembre 2004.



## **6.2. PRINCIPALES DISPOSITIONS STATUTAIRES**

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

### **6.2.1. 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.

### **6.2.2. Répartition statutaire des bénéfices (articles 29 et 30 des statuts)**

Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit « réserve légale ». Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale devient inférieure à ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des sommes à porter en réserve en application de la loi et des statuts, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, ou de le reporter à nouveau. Le solde, s'il en existe, est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes seront prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes votés par l'assemblée générale sont fixées par elle ou, à défaut, par le directoire de la Société.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes en numéraire doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation en justice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en espèces ou en actions nouvelles dans les conditions fixées par la loi.

### **6.2.3. Droits et obligations attachés aux actions — Catégories d'actions (article 7 des statuts)**

Sous la condition suspensive non rétroactive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, il n'existera qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

#### **6.2.3.1. Droits et obligations généraux attachés aux actions (article 12 des statuts)**

Chaque action donne droit dans les bénéfices et dans l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales dans les conditions fixées par la loi et par les statuts de la Société.

Sous réserve de leur date de jouissance et de la levée de la condition suspensive mentionnée à la section 6.2.3 du présent document de base, toutes les actions sont assimilables entre elles.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Les droits et obligations attachés à l'action la suivent dans quelle que main qu'elle passe.

La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts de la Société et aux décisions de l'assemblée générale.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Sous réserve des dispositions légales, aucune majorité ne peut leur imposer une augmentation de leurs engagements.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, les propriétaires qui ne possèdent pas ce nombre auront à faire leur affaire personnelle du groupement, et éventuellement de l'achat ou de la vente du nombre d'actions nécessaires.

#### **6.2.3.2. 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.

#### **6.2.3.3. Droit au dividende (articles 12 et 30 des statuts)**

Chaque action donne droit dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits.

#### **6.2.3.4. Droit de vote (article 12 des statuts)**

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent, chaque action donnant droit à une voix.

Les statuts ne contiennent pas de stipulations prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires ou limitant les droits de vote attachés aux actions.

### **6.2.4. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)**

La Société est dirigée par un directoire qui exerce ses fonctions sous le contrôle du conseil de surveillance (voir section 7.1 du présent document de base relatif au gouvernement d'entreprise).

#### **6.2.5. Assemblées générales (article 19 des statuts)**

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblée générale ordinaire, spéciale ou extraordinaire selon la nature des décisions devant être prises.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne peut toutefois augmenter les engagements des actionnaires.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

#### **6.2.5.1. Convocations aux assemblées (article 20 des statuts)**

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

#### **6.2.5.2. Participations aux assemblées (article 22 des statuts)**

Le droit de participer aux assemblées est subordonné :

- en ce qui concerne les titulaires d'actions nominatives, à la justification d'une inscription des actions au nom de l'actionnaire sur les comptes de la Société cinq jours au moins avant la date de réunion de l'assemblée générale ;
- en ce qui concerne les titulaires d'actions au porteur, au dépôt, cinq jours au moins avant la date de la réunion de l'assemblée générale, dans les conditions prévues à l'article 136 du décret du 23 mars 1967, aux lieux indiqués par l'avis de convocation, d'un certificat délivré par l'intermédiaire teneur de leur compte, constatant l'indisponibilité des actions inscrites en compte jusqu'à la date de l'assemblée générale.

Le directoire peut supprimer ou abréger les délais visés aux deux alinéas ci-dessus à condition que cela soit au profit de tous les actionnaires.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée sur simple justification de son identité, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint, ou
- voter par correspondance (y compris par voie électronique), ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire,

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

#### **6.2.6. 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.

#### **6.2.7. Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts)**

Les actions entièrement libérées sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire.

Sauf en cas d'inscription en compte au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires, la propriété des actions résulte de leur inscription au nom de leurs titulaires, soit sur les registres tenus par la Société, ou un mandataire de celle-ci, pour les actions nominatives, soit sur les registres tenus par un intermédiaire financier habilité pour les actions au porteur.

##### **6.2.7.1. Identification des détenteurs de titres au porteur (article 10 des statuts)**

En vue de l'identification des détenteurs de titres au porteur, la Société peut demander au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements visés à l'article L. 228-2 du Code de commerce. Ainsi, la Société est en droit de demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, le nom et l'année de naissance ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination et l'année de constitution, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées

générales ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

La Société, au vu de la liste transmise par le dépositaire central, a la faculté de demander dans les mêmes conditions, soit par l'entremise de ce dépositaire central, soit directement aux personnes figurant sur cette liste et dont la Société estime qu'elles pourraient être inscrites pour compte de tiers, les mêmes informations concernant les propriétaires des titres. Ces personnes sont tenues, si elles ont la qualité d'intermédiaire, de révéler l'identité des propriétaires de ces titres. L'information est fournie directement à l'intermédiaire financier habilité teneur de compte, à charge pour ce dernier de la communiquer, selon le cas, à la Société ou au dépositaire central.

S'il s'agit de titres de forme nominative donnant immédiatement ou à terme accès au capital, l'intermédiaire inscrit pour le compte d'un propriétaire n'ayant pas son domicile sur le territoire français est tenu de révéler l'identité des propriétaires de ces titres ainsi que la quantité des titres détenus par chacun d'eux, sur simple demande de la Société ou de son mandataire, laquelle peut être présentée à tout moment.

Aussi longtemps que la Société estime que certains détenteurs dont l'identité lui a été communiquée le sont pour le compte de tiers propriétaires des titres, elle est en droit de demander à ces détenteurs de révéler l'identité des propriétaires de ces titres. A l'issue de cette demande, la Société pourra demander à toute personne morale propriétaire de ses actions et possédant des participations dépassant 2,5 % du capital ou des droits de vote, de lui faire connaître l'identité des personnes détenant directement ou indirectement plus du tiers du capital ou des droits de vote de la personne morale propriétaire des actions de la Société.

En cas de violation des obligations visées ci-dessus, les actions ou les titres donnant accès immédiatement ou à terme au capital et pour lesquels ces obligations n'ont pas été respectées seront privés des droits de vote pour toute assemblée générale, qui se tiendrait jusqu'à la date de régularisation de l'identification, et le paiement du dividende correspondant sera différé jusqu'à cette date.

En outre, au cas où la personne inscrite méconnaîtrait sciemment ces obligations, le tribunal dans le ressort duquel la Société a son siège social pourra, sur demande de la Société ou d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5 % du capital, prononcer la privation totale ou partielle, pour une durée totale ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote attachés aux actions ayant fait l'objet d'une demande d'information de la Société et éventuellement, pour la même période, du droit au paiement du dividende correspondant.

#### **6.2.7.2. Franchissements de seuils (article 8 des statuts)**

Conformément aux dispositions du Code de commerce, toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert détenant des titres de capital au porteur inscrits en compte chez un intermédiaire habilité et qui vient à posséder un nombre d'actions de la Société représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote informe la Société et l'AMF dans un délai fixé par décret en Conseil d'Etat, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. Cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le Règlement général de l'AMF. Ces informations sont également transmises, dans les mêmes délais et conditions, lorsque la participation au capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils ci-dessus visés.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée conformément aux dispositions légales rappelées ci-dessus sont privées du droit de vote pour toute assemblée générale qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

En outre, les statuts prévoient que toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelle que manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et

suiuants du Code de commerce, un nombre d'actions représentant une fraction égale à 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social de la Société dans un délai de quinze jours à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France. Cette information est renouvelée pour le franchissement de chaque fraction additionnelle de 1 % du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social ou des droits de vote possédée devient inférieure à 1 % ou à multiple de 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant, ensemble ou séparément, 1 % au moins du capital ou des droits de vote aux assemblées de la Société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 dernier alinéa du Code de commerce.

### **6.3. CAPITAL SOCIAL**

#### **6.3.1. Forme et mode d'inscription en compte des actions**

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire, tant qu'elles sont admises aux négociations sur un marché réglementé. Si cette condition venait à ne plus être remplie, les actions prendraient obligatoirement la forme nominative. Elles donnent lieu à inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

Les comptes d'actions nominatives sont tenus par la Société ou, pour son compte, par un mandataire désigné par elle.

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

La transmission des actions, quelle que soit leur forme, s'opère par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

#### **6.3.2. Montant du capital**

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital social est fixé à 1 365 781 euros.

Il est divisé en 5 463 124 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune.

Les actions composant le capital de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

#### **6.3.3. Modifications du capital social (article 8 des statuts)**

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

#### **6.3.4. Titres non représentatifs du capital**

Hormis les ORA, les BSA et les BCE décrits à la section 6.3.5 du présent document de base, la Société n'a pas émis de titres non représentatifs du capital social.

#### **6.3.5. Titres donnant accès au capital**

La Société a émis plusieurs catégories de valeurs mobilières donnant accès au capital : des BSA et BCE, et des ORA. L'augmentation de capital résultant de l'exercice ou du remboursement de chacune de ces valeurs mobilières a été autorisée par l'assemblée générale mixte ou extraordinaire des actionnaires de la Société.

##### **6.3.5.1. Bons de souscription d'actions et bons de créateur d'entreprise**

A la date d'enregistrement du présent document de base, outre les BSA anti-dilution décrits à la section 5.4.3.9 du présent document de base, le nombre total des BSA et BCE en circulation est de 423 116 (dont 92 274 BSA ou BCE dont l'attribution a été autorisée par le conseil de

surveillance et sera mise en œuvre par le directoire). En outre, 68 706 BSA et BCE ont été autorisés lors de l'assemblée générale du 7 novembre 2005 mais non encore attribués à la date d'enregistrement du présent document de base. Ainsi, les 491 822 BSA et BCE actuellement autorisés permettent de souscrire au total 1 967 288 actions nouvelles (après la division de la valeur nominale des actions), représentant environ 36 % du capital de BioAlliance Pharma à la date de l'enregistrement du présent document de base.

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA et des BCE émis par la Société mais non encore exercés par leurs titulaires à la date d'enregistrement du présent document de base.

(1)(2)	BSA		BCE					BCE & BSA		BCE & BSA
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Date de l'assemblée.....	14/04/2003	17/03/2004		14/04/2003			19/07/2004	14/04/2003	19/07/2004 <sup>(4)</sup>	7/11/2005
Nombre de bons autorisés.....	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144	5 420	114 157	75 359	5 420	161 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites.....	26 400	60 000	153 600	301 440	120 576	21 680	456 628	301 436	21 680	644 000
Nombre de bons attribués.....	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144	5 420	114 157	63 500 BCE 10 359 BSA	0	92 294 <sup>(6)</sup>
Nombre de titulaires.....	7	2	16	2	3	2	7	53	0	8
Nombre de bons caducs <sup>(3)</sup> .....	—	—	5 100	—	—	—	6 918	15 700	5 420	0
Point de départ d'exercice des bons.....	14/04/2003	17/03/2004	14/04/2003	14/04/2003	14/04/2003	19/07/2004	19/07/2004	14/04/2003	—	—
Date ultime d'exercice.....	13/04/2008	16/03/2009	13/04/2008	13/04/2008	13/04/2008	18/07/2009	18/07/2009	13/04/2008	—	7/11/2010
Prix d'exercice par action.....	€2,455	€3,843	€2,455	€2,455	€2,455	€4,093	€4,093	€2,455	€4,093	Voir Section 6.3.5.2
Nombre de bons exercés à la date d'enregistrement du présent document de base.....	900	1 000	0	0	0	0	0	0	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base (données non retraitées de la division du nominal).....	5 700	14 000	33 300	75 360	30 144	5 420	107 239	49 300 BCE 10 359 BSA	0	161 000
Solde des actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base (données retraitées de la division du nominal).....	22 800	56 000	133 200	301 440	120 576	21 680	428 956	197 200 BCE 41 436 BSA	0	644 000
Dilution (%) <sup>(5)</sup> .....	0,42	1,03	2,44	5,52	2,21	0,40	7,85	4,37	0	11,79

Notes :

- Les données ont été retraitées après la division du nominal autorisée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005.
- Les bénéficiaires des bons étaient (A) des conseillers et membres du conseil scientifique, (B) des membres indépendants du conseil de surveillance, (C) les dirigeants et salariés, (D) les fondateurs, (E) les dirigeants, (F) les fondateurs, (G) les cadres-dirigeants, (H) les salariés, (I) les salariés et (J) les dirigeants, membres indépendants du conseil de surveillance et salariés.
- Le nombre de bons caducs reflète (i) 5 100 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (C), (ii) 1 500 BCE non attribués et annulés (H), (iii) 14 200 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (H), (iv) 6 918 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (G) et (v) 5 420 bons devenus caducs après expiration du délai accordé pour leur attribution (I).
- Conformément à la décision du conseil de surveillance du 17 novembre 2004, les BCE émis lors de l'assemblée générale extraordinaire du 19 juillet 2004 sont acquis à leurs bénéficiaires par tranches comme suit : 20 % lors de leur attribution, et par tranches de 20 % aux quatre dates anniversaire suivant leur date d'attribution. Toutefois, si une introduction en bourse sur un marché réglementé ou une vente de la Société a lieu à un prix supérieur ou égal à 7,5 euros par action (après la division de la valeur nominale des actions), 100 % des bons deviennent alors exerçables.
- La dilution indiquée est calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice des BSA et BCE, par rapport au nombre d'actions de la Société existantes à la date d'enregistrement du présent document de base.
- Les bons autorisés seront attribués par le directoire de la Société. Il est prévu que 92 294 bons soient attribués dans un premier temps. Les autres bons, soit 68 706 des BSA/BCE autorisés le 7 novembre 2005, seront attribués ultérieurement.

### 6.3.5.2. Nouveaux BCE et BSA

L'assemblée générale du 7 novembre 2005 a autorisé l'émission de 161 000 BSA et BCE, donnant droit chacun à la souscription de quatre actions (après la division de la valeur nominale des actions votée par ladite assemblée). Le prix d'exercice de ces bons, sauf exception permettant de mettre en œuvre une décision du conseil de surveillance prise le 17 novembre 2004, est le plus élevé entre (i) le prix de l'introduction des actions de la Société lors de leur première cotation sur le marché Eurolist d'Euronext Paris moins 20 % et (ii) 6,14 euros par action.

Dans le cadre de cette émission, il est prévu que le directoire de la Société attribue à Dominique Costantini 15 000 BCE, 15 000 BCE à Gilles Avenard, 32 297 BCE (dont 17 297 exerçable au prix de 6,14 euros par action, suite à une décision du conseil de surveillance du 17 novembre 2004) à Richard Keatinge et 10 000 BSA à Jean-Claude Deschamps. Les autres BCE et BSA seront attribués à des salariés de la Société ou à des membres indépendants du conseil de surveillance. Le directoire décidera de la période et des conditions d'exercice de ces bons, étant précisé que l'attribution de BSA à des membres du conseil de surveillance sera subordonnée à l'approbation du conseil de surveillance.

### **6.3.5.3. Obligations remboursables en actions**

La Société a émis 632 963 ORA le 18 mai 2005, à la valeur nominale de 10 euros chacune. Ces obligations sont remboursables en actions le 30 juin 2006, sauf à être remboursées de façon anticipée dans les conditions décrites ci-dessous. Elles ont été souscrites par des investisseurs déjà actionnaires de la Société.

Le contrat d'émission prévoit que ces ORA seront remboursées de façon anticipée en numéraire en cas d'augmentation du capital de la Société intervenant d'ici le 30 juin 2006. Le remboursement anticipé interviendra, au moment où l'augmentation de capital sera réalisée ou réputée réalisée conformément à la loi et uniquement par compensation avec les montants souscrits par chacun des porteurs d'obligations dans le cadre de cette augmentation de capital, décidée par l'assemblée générale des actionnaires sur proposition des organes de direction et de surveillance.

Le remboursement anticipé comportera, en sus de la valeur nominale des obligations de 10 euros chacune une prime égale à 1,5 euro par obligation, payable uniquement par compensation avec le montant souscrit par chacun des porteurs d'obligations.

Du fait de la compensation entre d'une part, la valeur nominale des obligations et la prime par obligation et, d'autre part, l'engagement de souscription, la Société ne versera pas de fonds aux porteurs de ces ORA au titre de leur remboursement anticipé.

Ainsi, l'augmentation de capital correspondante au Placement conduit la Société à réaliser en sus une augmentation de capital réservée aux porteurs d'ORA, d'un montant total, prime d'émission comprise, égal au montant de l'emprunt obligataire augmenté de la prime de remboursement anticipée, soit 7 279 075 euros. Il est donc prévu que la Société procède à deux augmentations de capital : (i) une première augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au bénéfice des investisseurs qui auront émis des ordres de souscription dans le cadre du Placement et (ii) une seconde augmentation de capital réservée aux titulaires d'ORA, d'un montant, prime d'émission incluse, 7 279 075 euros. La réalisation de l'augmentation de capital réservée aux titulaires d'ORA sera opérée par voie de compensation de la créance détenue par ces derniers sur la Société, arrêtée par le directoire de la Société et constatée par ses commissaires aux comptes.

Dans le cadre d'engagements individuels pris vis-à-vis de la Société, chacun des porteurs d'ORA s'est engagé de façon irrévocable à voter en faveur des augmentations de capital qui devraient être décidées par l'assemblée générale extraordinaire du 18 novembre 2005 et décrites dans la note d'opération, ainsi qu'à souscrire à l'augmentation qui résulterait du remboursement anticipé de ces ORA, pour un montant correspondant à la valeur nominale de toutes ses ORA, augmentée de la prime de 1,5 euro par ORA.

Les ORA sont réparties comme suit :

ORA (émises le 18 mai 2005)			
<u>Groupe</u>	<u>Titulaire</u>	<u>Nombre d'ORA par titulaire</u>	<u>Nombre d'ORA par groupe</u>
Gérard Tardy.....	Idem	4 000	4 000
Alain Chatelin.....	Idem	6 000	6 000
Auriga Ventures II.....	Idem	150 000	150 000
ING Belgique.....	Idem	150 000	150 000
FPCR — FCJE.....	Idem	89 900	89 900
Capricorn Venture Partners.....	Capricorn Venture Fund N.V	4 563	9 563
	Baring Capricorn Ventures Ltd	5 000	
Xange PE.....	AA Innovation 2002	13 949	70 000
	FRANCE INNOVATION 3	18 482	
	Investissement Innovation 2002	37 569	
LCF Rothschild.....	BioDiscovery FCPR	25 000	25 000
Groupe Siparex.....	FCPI CA AM INNOVATION 2	23 986	58 500
	FCPI CA AM INNOVATION 3	4 797	
	FCPI UNI-INNOVATION 2	3 452	
	FCPI UNI-INNOVATION 3	585	
	FCPI ACTION INNOVATION 2002	3 802	
	FCPI ACTIONS INNOVATION 2003	585	
	FCPI GENERATION INNOVATION	14 508	
	Siparex Croissance	643	
	Siparex Développement	292	
	FCPR INNOVATION ET PROXIMITE 1	5 850	
SPEF Ventures.....	BP INNOVATION 7	35 000	<u>70 000</u>
	BP INNOVATION 8	35 000	
<b>Total des ORA.....</b>			<u><u>632 963</u></u>

#### 6.3.5.4. Récapitulatif du capital potentiel

Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA et BCE décrits ci-dessus dans la présente section 6.3.5, non encore exercés ou remboursés, est de 1 967 288 actions, représentent environ 36 % du capital de BioAlliance Pharma sur la base du nombre d'actions existantes à la date d'enregistrement du présent document de base (suite à la décision de division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société).

La dilution potentielle résultant du remboursement en actions des ORA n'est pas prise en compte du fait de leur remboursement anticipé en numéraire et de l'engagement de leurs porteurs de souscrire à l'augmentation de capital concomitante à l'introduction en bourse de la Société (voir ci-dessus la section 6.3.5.3 du présent document de base).

#### 6.3.6. Capital autorisé et non émis

La Société n'a pas autorisé d'augmentation de capital qui n'aurait pas été réalisée au jour de l'enregistrement du présent document de base, hormis :

- le capital autorisé en vue de l'exercice des BSA, de BCE et du remboursement des ORA décrits respectivement aux sections 6.3.5.1, 6.3.5.2 et 6.3.5.3 du présent document de base ; et
- les augmentations de capital qui seront décidées par l'assemblée générale extraordinaire du 18 novembre 2005 en vue et sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, et qui seront décrites dans la note d'opération.



### 6.3.7. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, à la date de l'enregistrement du présent document de base, les actions de la Société ne font pas l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option, sous réserve :

- d'une promesse unilatérale de vente consentie par Gilles Avenard à la société civile Galapagos, portant sur 4 688 actions de la Société (donnée non retraitée de la division par quatre de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005) détenues par ce dernier, et exerçable notamment en cas de projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ;
- d'une promesse de cession consentie par ING Belgique et exerçable en cas de première admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé, aux personnes suivantes : Denis Biju-Duval (6 981 actions) ; Paladin Holding SA (3 045 actions) ; C-Code SA (763 actions) ; Alain Parthoens (2 539 actions) ; Luc Van de Steen (1 270 actions) ; Ivan Trangez (1 015 actions) ; Philippe Hennebert (812 actions) ; Tom Bousmans (730 actions) ; Valérie Baroen (25 actions) (données non retraitées de la division par quatre de la valeur nominale des actions décidées par l'assemblée générale du 7 novembre 2005) ;
- des engagements de placer des actions de la Société qui seront pris en vue et sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext d'Euronext Paris, et qui seront décrits dans la note d'opération.

### 6.3.8. Evolution du capital social depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2003

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices (depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2003), ainsi que les opérations intervenues entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 1<sup>er</sup> juillet 2003, afin de prendre en compte notamment le financement intervenu le 14 avril 2003. Les informations présentées dans ce tableau n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour tenir compte de la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société.

**Tableau d'évolution du capital depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2003**

Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
05/05/2003.....	Augmentation de capital (exercice de BSA — AGE 14/04/2003)	60 677	60 677 €	0 €	454 907 €	454 907	1 €
02/03/2004.....	Augmentation de capital (exercice de BSA — AGE 14/04/2003)	159 479	159 479 €	2 451 192,23 €	614 386 €	614 386	1 €
26/07/2004.....	Augmentation de capital (exercice de BSA — AGE 19/07/2004)	36 653	36 653 €	563 356,61€	651 039 €	651 039	1 €
03/01/2005.....	Augmentation de capital (exercice de BSA — AGE 19/07/2004)	96 050	96 050 €	2 261 977,50 €	747 089 €	747 089	1 €
14/06/2005.....	Augmentation de capital (remboursement d'obligations en actions et exercice de BSA — AGE 14 avril 2003)	618 692	618 692 €	5 651 859,84 €	1 365 781 €	1 365 781	1 €

## 6.4. ACTIONNARIAT

La présente section prend en compte la conversion automatique au moment de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, des actions de préférence auparavant émises par la Société en actions ordinaires.

### 6.4.1. Répartition actuelle du capital social et des droits de vote

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société comprend 50 actionnaires.

Le tableau ci-après indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base :

<u>Actionnaires<sup>(1)</sup></u>	<u>Actions</u>		<u>Droits de vote<sup>(2)</sup></u>	
	<u>Nombre d'actions</u>	<u>% du capital social</u>	<u>Nombre</u>	<u>% du capital social</u>
<b>Personnes physiques :</b> .....	<u>727 684</u>	<u>13,32 %</u>	<u>727 684</u>	<u>13,32 %</u>
Dominique Costantini .....	187 500	3,43 %	187 500	3,43 %
Gilles Avenard .....	187 500	3,43 %	187 500	3,43 %
Gérard Tardy .....	71 448	1,31 %	71 448	1,31 %
Jean Théron .....	58 800	1,08 %	58 800	1,08 %
Dominique Agostini .....	58 800	1,08 %	58 800	1,08 %
Alain Chatelin .....	38 796	0,71 %	38 796	0,71 %
Gérard Kannengiesser .....	26 400	0,48 %	26 400	0,48 %
Autres <sup>(3)</sup> .....	98 440	1,80 %	98 440	1,80 %
<b>Fonds d'investissements :</b> .....	<u>4 735 440</u>	<u>86,68 %</u>	<u>4 735 440</u>	<u>86,68 %</u>
Groupe Capricorn <sup>(4)</sup> .....	464 528	8,51 %	464 528	8,51 %
Groupe SPEF Ventures <sup>(5)</sup> .....	228 780	4,19 %	228 780	4,19 %
Groupe Xange PE <sup>(6)</sup> .....	522 332	9,56 %	522 332	9,56 %
Groupe Edmond de Rothschild <sup>(7)</sup> .....	75 600	1,38 %	75 600	1,38 %
Auriga Ventures II .....	1 134 408	20,76 %	1 134 408	20,76 %
Groupe ING Belgique <sup>(8)</sup> .....	1 134 408	20,76 %	1 134 408	20,76 %
FPCR — FCJE .....	719 244	13,17 %	719 244	13,17 %
Groupe Siparex <sup>(9)</sup> .....	456 140	8,35 %	456 140	8,35 %
<b>Total</b> .....	<u>5 463 124</u>	<u>100 %</u>	<u>5 463 124</u>	<u>100 %</u>

Note : le nombre d'actions ci-dessus a été retraité de la division par quatre de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005.

- (1) A la date d'enregistrement du présent document de base, le nombre d'actionnaires est de 50.
- (2) Chaque action donne droit à une voix. Le nombre de voix dont peut disposer chaque actionnaire n'est pas limité.
- (3) 14 personnes, aucune ne détenant plus de 20 400 actions.
- (4) Baring Capricorn Ventures Limited et Capricorn Venture Fund N.V.
- (5) Sopagest BP Innovation 2 et Sopagest BP Innovation 3.
- (6) FCPI France Innovation 1, FCPI France Innovation 2, FCPI France Innovation 3, FCPI France Innovation 4, Investissement Innovation 2002 et AA Innovation 2002.
- (7) Soge Innovation IV, BioDiscovery FCPR et Europe Tech Fund.
- (8) Parmi ces actions, 1 116 908 seront détenues, lors de la première admission des actions de la Société aux négociations sur le compartiment C d'Eurolist d'Euronext Paris SA par les personnes suivantes : ING Belgique : 1 048 188 ; Denis Biju-Duval : 27 924 ; Paladin Holding SA : 12 180 ; C-Code SA (Jean-Claude Deschamps) : 3 052 ; Alain Parthoens : 10 156 ; Luc Van de Steen : 5 080 ; Ivan Trangez : 4 060 ; Philippe Hennebert : 3 248 ; Tom Bousmans : 2 920 ; Valérie Baroen : 100.
- (9) FCPI Uni Innovation 2, FCPI Uni Innovation 3, FCPI Actions Innovation 2002, FCPI Actions Innovation 2003, FCPI Generation Innovation, Siparex Croissance, Siparex Développement, FCPR Innovation et Proximité 1, SIGEFI Ventures Gestion, FCPI CA AM Innovation 2 et FCPI CA AM Innovation 3.

#### 6.4.2. Evolution de l'actionnariat au cours des trois derniers exercices

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices. Les informations qu'il contient n'ont pas fait l'objet d'ajustement suite à la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société :

Actionnaires	Situation au 31/12/04		Situation au 30/06/04		Situation au 30/06/03	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social
<b>Investisseurs privés:</b> .....	165 237	22,12 %	164 520	26,78 %	163 354	35,89 %
Gilles Avenard .....	46 845	6,27 %	46 845	7,62 %	46 875	10,30 %
Jean Théron .....	14 700	1,97 %	14 700	2,39 %	15 000	3,30 %
Dominique Costantini .....	46 875	6,27 %	46 875	7,63 %	46 845	10,29 %
Dominique Agostini.....	14 700	1,97 %	14 700	2,39 %	14 700	3,23 %
Gérard Kannengiesser .....	6 600	0,88 %	6 600	1,07 %	6 600	1,45 %
Gérard Tardy .....	5 147	0,69 %	4 837	0,79 %	4 216	0,93 %
Alain Chatelin .....	7 630	1,02 %	7 223	1,18 %	6 408	1,41 %
Autres <sup>(1)</sup> .....	22 740	3,04 %	22 740	3,70 %	22 710	4,99 %
<b>Fonds d'investissements</b> .....	<b>581 882</b>	<b>77,88 %</b>	<b>449 866</b>	<b>73,22 %</b>	<b>291 823</b>	<b>64,11 %</b>
Groupe Capricorn <sup>(2)</sup> .....	84 602	11,32 %	80 529	13,10 %	72 384	15,90 %
Groupe SPEF Ventures <sup>(3)</sup> .....	43 074	5,77 %	40 956	6,67 %	36 721	8,07 %
Xange PE <sup>(4)</sup> .....	92 565	12,39 %	86 862	14,14 %	75 459	16,58 %
Groupe Edmond de Rothschild <sup>(5)</sup>	18 900	2,53 %	18 900	3,08 %	18 900	4,15 %
Auriga Ventures II.....	109 725	14,69 %	84 299	13,72 %	33 459	7,35 %
Groupe ING Belgique.....	109 725	14,69 %	84 299	13,72 %	33 459	7,35 %
FPCR-FCJE .....	26 927	9,41 %	54 021	8,79 %	21 441	4,71 %
Groupe Siparex <sup>(6)</sup> .....	26 050	7,09 %	0	0	0	0
<b>Total</b> .....	<b>747 089</b>	<b>100,00 %</b>	<b>614 386</b>	<b>100,00 %</b>	<b>455 177</b>	<b>100,00 %</b>

(1) 13 personnes, aucune ne détenant plus de 5 100 actions.

(2) Baring Capricorn Ventures Limited et Capricorn Venture Fund N.V.

(3) Sopagest BP Innovation 2 et Sopagest BP Innovation 3.

(4) FCPI France Innovation 1, FCPI France Innovation 2, FCPI France Innovation 3, FCPI France Innovation 4, Investissement Innovation 2002 et AA Innovation 2002.

(5) SOGE Innovation IV, BioDiscovery FCPR et Europe Tech Fund.

(6) FCPI Uni Innovation 2, FCPI Uni Innovation 3, FCPI Actions Innovation 2002, FCPI Actions Innovation 2003, FCPI Generation Innovation, Siparex Croissance, Siparex Développement, FCPR Innovation et Proximité 1, SIGEFI Ventures Gestion, FCPI CA AM Innovation 2 et FCPI CA AM Innovation 3.

### 6.4.3. Informations relatives aux opérations intervenues sur le capital de la Société depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2003

Le tableau ci-dessous présente les informations relatives aux opérations intervenues sur le capital de la Société depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2003 (entrée de nouveaux actionnaires ou opérations sur le capital d'actionnaires existants) et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, les informations qu'il contient n'ont pas fait l'objet d'ajustement suite à la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société :

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
Gilles Avenard .....	Directeur général et membre du directoire	10,30	10/07/2003	Prêt d'action	30	N/A	NS	10,30
Jean Théron .....	Actionnaire	6,27	20/05/2005	Remboursement du prêt	30	N/A	NS	6,27
Dominique Costantini .....	Président du directoire	3,29	16/09/2003	Cession	300	N/C	NS	3,23
		10,30	10/07/2003	Prêt d'action	30	N/A	NS	10,30
		7,19	22/12/2004	Remboursement du prêt	30	N/A	NS	7,20
Baring Capricorn Ventures Limited .....	Investisseur financier	6,88	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	7 816	1€	1,71	8,32
		6,88	05/05/2003	Cession	2 896	N/C	0,63	8,32
		8,32	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	4 258	16,37€	0,69	6,85
		6,46	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 130	24,55€	0,28	5,92
		5,92	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	14 197	9,82€	1,03	4,36
		5,92	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 287	1€	0,16	4,36
Capricorn Venture Fund N.V. ....	Investisseur financier	6,28	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	7 128	1€	1,56	7,59
		6,28	05/05/2003	Acquisition	2 644	N/C	0,58	7,59
		7,59	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	3 887	16,37€	0,63	6,25
		5,90	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	1 943	24,55€	0,26	5,40
		5,40	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	12 958	9,82€	0,94	4,14
		5,40	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 088	1€	0,15	4,14

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
Alain Chatelin .....	Actionnaire	1,52	05/05/2003	Acquisition	408	N/C	0,09	1,40
		1,40	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	815	16,37€	0,13	1,17
		1,10	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	407	24,55€	0,05	1,02
		1,02	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	2 069	9,82€	0,15	0,71
Gérard Kannengiesser .....	Actionnaire	0,61	16/09/2003	Acquisition	300	N/C	0,06	0,68
		0,84	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	901	1€	0,19	0,92
Gérard Tardy .....	Actionnaire	0,92	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	621	16,37€	0,10	0,78
		0,74	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	310	24,55€	0,04	0,68
		0,68	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	2 715	9,82€	0,19	1,30
		0,68	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	10 000	1€	0,73	1,30
3 i Technology 2001.....	Investisseur financier	26,33	05/05/2003	Cession	103 815	N/C	22,82	0
SOPAGEST BP Innovation 2 (SPEF) .....	Investisseur financier	2,39	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	7 472	1€	1,64	4,03
		2,39	05/05/2003	Acquisition	1 438	N/C	0,31	4,03
		4,03	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 118	16,37€	0,34	3,33
		3,14	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	1 059	24,55€	0,14	2,88
		2,88	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	7 060	9,82€	0,51	2,09

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
SOPAGEST BP Innovation 3 (SPEF) .....	Investisseur financier	2,39	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	7 472	1€	1,64	4,03
		2,39	05/05/2003	Acquisition	1 432	N/C	0,31	4,03
		4,03	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 117	16,37€	0,34	3,33
		3,14	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	1 059	24,55€	0,14	2,88
		2,88	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	7 061	9,82€	0,51	2,09
Blue Medical Investments .....	Investisseur financier	0,28	05/05/2003	Cession	1 140	N/C	0,25	0
FCPI France Innovation 1 (ABN Amro — Xange) .....	Investisseur financier	3,19	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	9 962	1€	2,19	4,96
FCPI France Innovation 2 (ABN Amro — Xange) .....	Investisseur financier	3,19	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	9 962	1€	2,19	4,96
FCPI France Innovation 3 (ABN Amro — Xange) .....	Investisseur financier	3,19	05/05/2003	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	9 964	1€	2,19	4,96
Auriga Ventures II .....	Investisseur financier	0	05/05/2003	Acquisition	33 459	N/C	7,35	7,35
		7,35	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	50 840	16,37€	8,27	13,72
		12,94	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	25 426	24,55€	3,40	14,68
		14,68	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	169 502	9,82€	12,41	20,76
		14,68	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	4 375	1€	0,32	20,76

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
ING Belgique.....	Investisseur financier	0	05/05/2003	Acquisition	33 459	N/C	7,35	7,35
		7,35	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	50 840	16,37€	8,27	13,72
		12,94	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	25 426	24,55€	1,86	14,68
		14,68	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	161 502	9,82€	12,41	20,76
		14,68	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	4 375	1	0,32	20,76
		0	05/05/2003	Acquisition	5 181	N/C	1,14	1,13
FCPI France Innovation 4 (ABN Amro — Xange).....	Investisseur financier	1,13	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	7 602	16,37€	1,23	2,08
		1,96	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	3 802	24,55€	0,50	2,22
		2,22	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	25 345	9,82€	1,70	3,07
Investissement Innovation 2002 (ABN Amro — Xange).....	Investisseur financier	0	05/05/2003	Acquisition	1 889	N/C	0,41	0,41
		0,41	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	2 772	16,37€	0,45	0,75
		0,71	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	1 387	24,55€	0,18	0,81
AA Innovation 2002 (ABN Amro — Xange).....	Investisseur financier	0,81	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	9 242	9,82€	0,67	1,12
		0	05/05/2003	Acquisition	701	N/C	0,15	0,15
		0,15	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	1 029	16,37€	0,16	0,28
		0,26	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	514	24,55€	0,06	0,3
		0,3	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	3 431	9,82€	0,24	0,41

<u>Identité de l'actionnaire</u>	<u>Qualité de l'actionnaire</u>	<u>Pourcentage du capital détenu avant l'opération</u>	<u>Date de l'opération ou date de constatation</u>	<u>Nature de l'opération</u>	<u>Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées</u>	<u>Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées</u>	<u>Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup></u>	<u>Pourcentage du capital après l'opération</u>
FCPR — FCJE.....	Investisseur financier	0	05/05/2003	Acquisition	21 441	N/C	4,71	4,71
		4,71	02/03/2004	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	32 580	16,37€	5,30	8,79
		8,29	03/01/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	16 293	24,55€	2,18	9,41
Jean-Claude Deschamps .....	Président du conseil de surveillance	9,41	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	108 622	9,82€	7,95	13,16
		13,10	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	875	1€	0,06	13,16
		0	10/07/2003	Prêt d'actions	30	N/A	0,007	0,007
Damien Salauze.....	Ancien membre du conseil de surveillance	0,004	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 17/03/04)	1 000	16,37€	0,07	0,07
		0,13	20/05/2005	Remboursement du prêt d'actions	30	N/A	0,004	0,13
		0	10/07/2003	Emprunt d'actions	30	N/A	0,007	0,007
FCPI UNI-INNOVATION 2 (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0,005	22/12/2004	Annulation de l'emprunt d'actions	30	N/A	0,005	0
		0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	2 162	16,37€	0,33	0,33
		0,33	03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	961	24,55€	0,12	0,41
FCPI UNI-INNOVATION 3 (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0,41	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	3 604	9,82€	0,26	0,49
		0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	367	16,37€	0,056	0,05
		0,05	03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	163	24,55€	0,022	0,07
		0,07	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	611	9,82€	0,045	0,08



Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
FCPI ACTION INNOVATION 2002 (Sigefi Ventures Gestion)	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	2 382	16,37€	0,36	0,36
			03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	1 059	24,55€	0,14	0,46
			14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	3 971	9,82€	0,29	0,54
FCPI ACTIONS INNOVATION 2003 (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	367	16,37€	0,05	0,05
			03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	163	24,55€	0,02	0,07
			14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	611	9,82€	0,04	0,08
FCPI GENERATION INNOVATION (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	9 091	16,37€	1,39	1,39
			03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	4 042	24,55€	0,54	1,75
			14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	15 150	9,82€	1,10	2,07
FCPI CA AM INNOVATION 2 (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	5 028	16,37€	2,30	2,30
			03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	6 681	24,55€	0,89	2,90
			14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	25 046	9,82€	1,83	3,42
FCPI CA AM INNOVATION 3 (Sigefi Ventures Gestion) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	3 005	16,37€	0,46	0,46
			03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	1 336	24,55€	0,09	0,58
			14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	5 009	9,82€	0,36	0,68

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération ou date de constatation	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises ou souscrites ou cédées	Prix unitaire des actions acquises, souscrites ou cédées	Pourcentage du capital acquis/cédé ou souscrit lors de l'opération <sup>(1)</sup>	Pourcentage du capital après l'opération
Siparex Croissance (Siparex).....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	403	16,37€	0,06	0,06
		0,06	03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	179	24,55€	0,02	0,07
		0,07	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	672	9,82€	0,04	0,09
Siparex Développement (Siparex) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	183	16,37€	0,02	0,02
		0,02	03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	81	24,55€	0,01	0,03
		0,02	31/12/2004	Prêt d'actions	30	N/A	0,005	0,03
		0,03	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	305	9,82€	0,02	0,03
FCPR INNOVATION ET PROXIMITE 1 (Sigefi Private Equity) .....	Investisseur financier	0	26/07/2004	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	3 665	16,37€	0,56	0,56
		0,56	03/01/2005	Exercice de BSA (AGM 19/07/04)	1 629	24,55€	0,21	0,70
		0,70	14/06/2005	Remboursement ORA (AG 14/04/03)	6 109	9,82€	0,44	0,83
SIGEFI VENTURES GESTION .....	Investisseur financier	0	31/12/2004	Emprunt d'actions	30	N/A	0,005	0,004
Laurent Degos .....	Actionnaire	0	14/06/2005	Exercice de BSA (AG 14/04/03)	900	9,82€	0,06	0,06
		0	14/06/2005	Cession	900	N/C	0,12	0
Richard Keatinge.....	Membre du directoire	0	20/05/2005	Acquisition	900	N/C	0,12	0,06

N/C Non-communicé car il s'agit de cession d'actions de gré à gré.

#### **6.4.4. Contrôle de l'émetteur**

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société est réparti entre 50 actionnaires. Il n'existe pas d'autres actionnaires que ceux mentionnés à la section 6.4.1, détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 1 % du capital ou des droits de vote de la Société.

A la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'agit de concert.

#### **6.4.5. Pactes d'actionnaires**

Les pactes d'actionnaires en cours entre les actionnaires de la Société seront résiliés par anticipation ou deviendront caducs en cas d'admission aux négociations des actions de la Société sur un marché réglementé.

#### **6.4.6. Nantissements**

##### **6.4.6.1. Nantissements d'actions de la Société**

Néant.

##### **6.4.6.2. Nantissements d'actifs de la Société**

La Société n'a consenti aucun nantissement portant sur ses actifs, hormis le nantissement de valeurs mobilières de placement d'un montant de 36 603 euros consenti au bénéfice de la société d'Investisseurs Fonciers et Participation, en garantie du bail portant sur les locaux de la Société.

#### **6.5. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

La Société n'a, à la date d'enregistrement du présent document de base, aucune participation dans le capital d'une autre société française ou étrangère, en dehors de valeurs mobilières de placement.

## CHAPITRE 7.

### GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

---

#### 7.1. COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION

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

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

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

##### 7.1.1. Composition

###### 7.1.1.1. Composition du directoire (article 14 des statuts)

Le directoire comprend actuellement trois membres personnes physiques, nommés par le conseil de surveillance. Le mandat des membres est d'une durée de trois années renouvelable. Les membres du directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le conseil de surveillance.

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

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction principale exercée dans la Société</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercées dans toute Société</u>
Anne-Marie Dominique Costantini 50 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> <i>19 décembre 1997<sup>1</sup></i> <i>Echéance du mandat : 5 mai 2007</i>	Président du directoire	Néant
Gilles Avenard 54 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> <i>19 décembre 1997</i> <i>Echéance du mandat : 5 mai 2007</i>	Directeur Général et membre du directoire	Administrateur d'Hemosystem S.A.
Richard Keatinge 59 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> <i>22 septembre 2004</i> <i>Echéance du mandat : 5 mai 2007</i>	Directeur Général et membre du directoire	Néant

---

<sup>1</sup> Préalablement, président du conseil d'administration de la Société.

##### *Président du directoire*

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

##### *Autres membres du directoire*

**Gilles Avenard** est le co-fondateur, avec Dominique Costantini, de la Société. Il est plus particulièrement responsable de l'exploitation au sein de la Société. Il a vingt ans d'expérience dans le domaine du management de la recherche et développement. Il a notamment été

directeur exécutif de projets chez Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis) et membre du CNTS (Centre National de Transfusion Sanguine). Gilles Avenard est docteur en médecine et diplômé en hématologie biologique de l'Ecole de Médecine de l'Université de Paris V.

**Richard Keatinge** est plus particulièrement responsable au sein de la Société des accords et licences. Il a plus de vingt ans d'expérience dans l'industrie biopharmaceutique aux Etats-Unis, en qualité de responsable des accords et licences notamment chez FeRx, DGT et ICN Pharmaceuticals. Richard Keatinge est diplômé de l'Université de Berkeley (Californie) et est Docteur ès sciences de l'Université de Harvard.

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

Le conseil de surveillance comprend, à la date d'enregistrement du présent document de base, six membres. Les membres du conseil de surveillance sont désignés par l'assemblée générale des actionnaires pour un mandat d'une durée de trois années renouvelable. En cas de vacance, les membres du conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

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

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

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction principale exercée dans la Société</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercées dans toute Société</u>
Jean-Claude Deschamps 70 ans .....	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 18 novembre 2003 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre indépendant du conseil de surveillance et Président	Jean-Claude Deschamps est également administrateur des Sociétés : — Esko-Graphics A/S (Danemark), — Esko-Graphics Ltd (Japon), — Merit Capital N.V (Belgique), — Bricnet Inc (Canada/Etats- Unis), — C-Code SA (France) et représentant permanent de cette société au conseil d'administration de : — Finocas N.V. (Belgique) et — Finindus N.V. (Belgique).
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras 62 ans.....	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 14 avril 2003 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Bernard Daugeras est également président du directoire de la société Auriga Partners, administrateur des sociétés Faust Pharmaceuticals et Applied Spectral Imaging. Il représente également la société Auriga Partners au conseil de surveillance de la société Novagali Pharma et au conseil d'administration des sociétés Bioartificial Gel (Canada) et Median Technologies.

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction principale exercée dans la Société</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercées dans toute Société</u>
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval 49 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 14 avril 2003 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés : — Devgen N.V. (Belgique), — Environnement SA (France), — Numeca SA (Belgique), — Roller Grill SA (France) et — Surf SA (France). Il est aussi administrateur de la société Sogam SA et son représentant permanent dans les sociétés Bienca SA (Belgique), Oncomethylome SA (Belgique) et Sodir SA (France).
Capricorn Venture Partners, représentée par Claude Stoufs 55 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 14 avril 2003 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Claude Stoufs représente la société Capricorn Venture Partners au conseil d'administration des sociétés : — 4AZA Bioscience NV, — UroGene SA, — TiGenix NV et — FlandersBio v.z.w.
Sigefi Ventures Gestion, représentée par Marie Laure Garrigues 51 ans	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 19 juillet 2004 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre du conseil de surveillance	Marie Laure Garrigues est également présidente du conseil de surveillance de GeneSystems SA et a la qualité de censeur, représentant la société Sigefi Ventures Gestion, au Conseil d'administration de la société Faust Pharmaceuticals.
François Sarkozy	<i>1<sup>ère</sup> nomination :</i> 7 novembre 2005 <i>Echéance du mandat :</i> assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Membre indépendant du conseil de surveillance	François Sarkozy est également membre du conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne), membre du comité de direction de la SAS AEC Partners (France) et gérant de la société FSNB Conseil (France).

## 7.1.2. Fonctionnement

### 7.1.2.1. Fonctionnement du directoire

#### *Pouvoirs du directoire*

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

#### *Réunions du directoire*

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

### 7.1.2.2. Fonctionnement du conseil de surveillance

#### *Pouvoirs du conseil de surveillance*

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

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

### ***Réunions du conseil de surveillance***

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le conseil de surveillance s'est réuni cinq fois. Lors de ces différentes réunions, le taux de présence de ses membres a été de 100 %.

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

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

Le commissaire aux comptes (Amyot Exco Grant Thornton Audit) a été convoqué aux réunions du conseil de surveillance durant lesquelles ont été examinés ou arrêtés les comptes annuels et intermédiaires. Son taux de présence à ces réunions a été de 100 %.

Au cours de l'exercice écoulé, le président du conseil de surveillance a présidé l'ensemble des réunions du conseil de surveillance.

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

### ***Règlement intérieur du conseil de surveillance***

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

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

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

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

Enfin, le règlement intérieur fixe les modalités selon lesquelles le conseil de surveillance procédera à sa propre évaluation et les règles déontologiques (notamment en matière boursière) applicables aux membres du conseil, le cas échéant, à leur représentant permanent, et aux membres des comités.

### ***Indépendance des membres du conseil de surveillance***

Le conseil de surveillance comprend au moins deux membres indépendants, Jean-Claude Deschamps, son président, et François Sarkozy.

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

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

### **7.1.2.3. Comités**

Le conseil de surveillance est assisté dans ses travaux d'un comité des rémunérations, d'un comité scientifique et de différents comités opérationnels. La constitution d'un comité d'audit et d'un comité de nomination est envisagée dans un délai raisonnable, conformément aux termes du règlement intérieur adopté par le conseil de surveillance le 21 octobre 2005.

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

#### **(a) Comité des rémunérations**

Le comité des rémunérations, établi le 17 septembre 2003, est composé, à la date d'enregistrement du présent document de base, de trois membres du conseil de surveillance, représentants permanents des groupes ING, Capricorn et Auriga. La composition du comité des rémunérations devrait être modifiée à la suite de la désignation de nouveaux membres indépendants du conseil de surveillance.

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

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, les membres du comité des rémunérations ont échangés plusieurs courriers qui ont permis la préparation de recommandations écrites remises au conseil de surveillance le 17 novembre 2004 concernant les rémunérations des membres indépendants du conseil de surveillance et les cadres dirigeants.



(b) **Comité scientifique**

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

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

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

**François Clavel**, docteur en médecine et directeur de l'INSERM Unité 552 dédiée à la recherche antivirale au sein de l'hôpital Bichat, Paris. Dr. Clavel a participé à la découverte du virus HIV2 à l'Institut Pasteur.

**Jean-Marc Aiache**, Docteur ès sciences et directeur du laboratoire de biopharmacie de l'Université de Clermont-Ferrand. Dr. Aiache est un expert reconnu au niveau international dans le domaine de la technologie des adhésifs et inventeur de la technologie des adhésifs Lauriad.

**Patrick Couvreur**, Docteur ès sciences et Professeur à l'École de Pharmacie de Paris et Directeur du CNRS Unité UMR 8612, à Châtenay-Malabry. Le Professeur Couvreur est l'inventeur de la technologie des nanoparticules Transdrug.

**Christian Auclair**, Docteur en médecine, Docteur ès sciences, Directeur du laboratoire de biotechnologie et de pharmacologie génétique appliquée de l'École Normale Supérieure de Cachan. Le Professeur Auclair travaille avec BioAlliance Pharma sur le programme des NCE.

(c) **Comité opérationnels**

*Comité de direction :*

Le comité de direction est composé du président du directoire, des directeurs généraux, du directeur des unités opérationnelles, du directeur des affaires réglementaires, du directeur de la recherche clinique, du directeur qualité et du directeur financier.

Le comité de direction procède plusieurs fois par mois à un large tour d'horizon sur les questions opérationnelles et organisationnelles, les aspects administratifs et financiers ainsi que sur l'avancée des projets inclus dans les unités opérationnelles. A cette occasion, le comité de direction revoit l'adéquation des dépenses et des revenus par rapport au budget.

Au sein du comité de direction, un comité exécutif a été constitué comprenant les membres du directoire et le directeur financier. Le comité exécutif est plus particulièrement chargé de la gestion prévisionnelle et financière.

*Comité qualité :*

Le comité qualité est composé du directeur qualité, du directeur général opérationnel de BioAlliance Pharma et de cinq autres membres. Ce comité se réunit environ une heure toutes les semaines pour suivre l'état d'avancement des aspects documentaires en cours et décider des nouvelles actions qualités.

Le Comité qualité se réunit de plus tous les six mois pour réaliser une revue de direction.

*Comité hygiène et sécurité :*

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

### **7.1.3. Contrôle interne**

Conformément à l'article L. 225-37 alinéa 6 du Code de commerce, le président du conseil de surveillance de BioAlliance Pharma a établi, à l'occasion de la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2004 un rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place par la Société, dont il ressort les éléments suivants.

#### **7.1.3.1. Présentation générale**

BioAlliance Pharma s'est dotée d'un système d'assurance de qualité reposant sur un système de procédures opératoires standard (POS) couvrant l'ensemble des domaines d'activité de la Société. Ces procédures sont des documents écrits qui décrivent le déroulement des activités et définissent les moyens et les responsabilités des intervenants.

Cette organisation comporte :

- (1) des procédures relatives à des aspects de l'organisation et de la planification propres à la Société. Elles décrivent le déroulement des activités et définissent les moyens et les responsabilités des intervenants,
- (2) des modes opératoires, textes décrivant le savoir-faire de la Société et donnant des instructions précises pour effectuer une opération donnée, et
- (3) des formulaires, définis par défaut comme tous les documents ne correspondant pas à la définition des procédures ou des modes opératoires, et qui doivent être complétés comme, par exemple, une feuille de rendu des résultats, de demandes ou des modèles. Les formulaires constituent des enregistrements.

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

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

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

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

L'ensemble des documents d'assurance de qualité représentent plus de 60 procédures, 70 modes opératoires et 100 formulaires. Les documents sont disponibles pour l'ensemble du personnel. L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Les activités exercées au sein de VIRalliance, ancienne filiale à 100 % de BioAlliance Pharma, intégralement absorbée le 30 octobre 2005 par BioAlliance Pharma, ont été certifiées ISO 9001/2000.

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

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

### **7.1.3.2. Mise en œuvre des procédures de contrôle interne**

Sur le plan administratif et social, les principaux domaines visés sont :

- l'élaboration et le contrôle des comptes sociaux ;
- le suivi du budget ;
- la gestion de la trésorerie ;
- le contrôle des investissements et des achats ; et
- le contrôle des dirigeants (notamment pour les conflits d'intérêts et les conventions réglementées).

Le système d'assurance et qualité a été mis en place en 1999 puis refondu entre 2000 et 2001 et étendu dans le cadre de la certification ISO 9001/2000 des activités de VIRalliance (absorbée par BioAlliance Pharma le 30 octobre 2005).

Les procédures de contrôle interne sont mises en place par le conseil de surveillance, le directoire, le comité scientifique, le comité de direction, le comité qualité et les directions des différentes unités opérationnelles.

Les procédures de contrôle interne renvoient notamment aux référentiels suivants :

- les références internes : manuel des procédures, règlement intérieur, charte informatique et manuel qualité ;
- les références externes : textes réglementaires s'appliquant à l'activité de la Société : il s'agit notamment de la norme ISO 9001/2000, bonnes pratiques cliniques (BPC), bonnes pratiques de fabrication (BPF), bonnes pratiques de laboratoires (BPL), textes de loi s'appliquant au développement des médicaments, textes réglementaires sur les OGM, l'élimination des déchets, le transport des produits dangereux, la manipulation des micro-organismes et l'hygiène et la sécurité.

### **7.1.3.3. Réalisation et suivi des missions de contrôle**

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

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

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

### **7.1.3.4. Présentation spécifique sur l'information comptable et financière**

L'information comptable et financière est traitée comme suit :

- l'élaboration et la validation du budget, la formalisation par présentation au conseil de surveillance au début de chaque exercice et l'intégration dans le reporting ;
- le suivi mensuel du budget, la formalisation (rapport périodique d'activité) sous un document de reporting financier (compte de résultat et bilan) et social adressé par le directoire à l'ensemble des investisseurs et aux membres du conseil de surveillance ;
- l'analyse des écarts, la formalisation (rapport périodique d'activité) ;
- le suivi des engagements hors bilan ;
- l'intervention mensuelle d'un expert-comptable pour réviser l'ensemble de la comptabilité, réaliser un dossier de travail mis à disposition des commissaires aux comptes et préparer les liasses fiscales ;
- la certification des comptes sociaux par le commissaire aux comptes.

### **7.1.3.5. Rapports du commissaire aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière**

Les rapports du commissaire aux comptes sur les rapports du président du conseil de surveillance à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004 et le 31 décembre 2004 relatifs aux procédures de contrôle interne liée à l'information comptable et financière ne formulent aucune observation particulière. Une copie de ces rapports figurent ci-après :

#### **(a) Rapport du commissaire aux comptes sur le rapport du Président du conseil de surveillance sur le contrôle interne pour l'exercice clos le 30 juin 2004**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société BioAlliance Pharma, et en application des dispositions du dernier alinéa 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 30 juin 2004.

Sous la responsabilité du conseil de surveillance, il revient à la direction de définir et de mettre en œuvre des procédures de contrôle interne adéquates et efficaces. Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

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

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité de la description contenue dans le rapport du Président sur les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

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

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

Paris, le 29 octobre 2004

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
Membre de Grant Thornton International

Thierry Dartus  
Associé

(b) **Rapport du commissaire aux comptes sur le rapport du Président du conseil de surveillance sur le contrôle interne pour l'exercice clos le 31 décembre 2004**

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société BioAlliance Pharma, et en application des dispositions du dernier alinéa 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 2004.

Sous la responsabilité du conseil de surveillance, il revient à la direction de définir et de mettre en œuvre des procédures de contrôle interne adéquates et efficaces. Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

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

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité de la description contenue dans le rapport du Président sur les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- Prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, présentés dans le rapport du Président,
- Prendre connaissance des travaux sous-tendant la description ainsi présentée.

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

Paris, le 25 mars 2005

Le Commissaire aux Comptes  
**Amyot Exco Grant Thornton**  
Membre français de Grant Thornton International

Thierry Dartus  
Associé

#### **7.1.4. Direction générale**

Les fonctions de direction de la Société sont assumées par le directoire. Le président du directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers et le conseil de surveillance a attribué les mêmes pouvoirs de représentation aux deux autres membres du directoire, qui portent chacun le titre de « directeur général » et sont inscrits en cette qualité au registre du commerce et des sociétés.

Le président et les directeurs généraux sont chacun investis des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Ils exercent ces pouvoirs dans la limite de

l'objet social, des statuts et du règlement intérieur, et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil de surveillance.

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

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

#### ***Limitations statutaires***

Néant.

#### ***Limitations décidées par le conseil de surveillance***

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

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

#### **7.1.5. Cadres dirigeants**

A la date du présent document de base, la Société compte quatre cadres dirigeants :

<u>Nom</u>	<u>Fonction</u>	<u>Date de nomination</u>	<u>Age</u>
Anne-Marie Dominique Costantini.....	Président du Directoire	19 décembre 1997	50
Gilles Avenard.....	Membre du Directoire et Directeur général	19 décembre 1997	54
Richard Keatinge.....	Membre du Directoire et Directeur général	22 septembre 2004	59
Piers Morgan .....	Directeur financier	29 mars 2005	39

## 7.2. INTERETS ET REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS

### 7.2.1. Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de base, l'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société se présente comme suit :

<u>Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base</u>	<u>Nombre d'actions</u>	<u>%<sup>(1)</sup></u>	<u>Nombre d'actions résultant de l'exercice de BSA/BCE<sup>(3)</sup></u>	<u>% total après exercice des BSA / BCE<sup>(2)</sup></u>
Anne-Marie Dominique Costantini.....	187 500	3,43	454 128	8,6
Gilles Avenard.....	187 500	3,43	454 128	8,6
Richard Keatinge.....	3 600	0,07	266 568	3,6
Jean-Claude Deschamps.....	7 052	0,12	36 000	0,6
Francois Sarkozy .....	A déterminer <sup>(5)</sup>	A déterminer <sup>(5)</sup>	A déterminer <sup>(5)</sup>	A déterminer <sup>(5)</sup>
Auriga Ventures II, représentée par Bernard Daugeras .....	1 134 408	20,76	—	—
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval .....	1 134 408	20,76	—	—
Capicorn Venture Partners, représentée par Claude Stoufs .....	221 652	4,06	—	—
Sigefi Ventures Gestion, représentée par Marie-Laure Garrigues .....	120	0,002	—	—
Denis Biju-Duval.....	27 924 <sup>(4)</sup>	0,51	—	—

(1) Calcul du pourcentage sur la base du capital à la date d'enregistrement du présent document de base.

(2) Calcul du pourcentage sur le montant du capital à la date d'enregistrement du présent document de base augmenté du nombre d'actions résultant de l'exercice éventuels des BSA et BCE.

(3) Ces données incluent les nouveaux BCE et BSA décrits à la Section 6.3.5.2 du document de base.

(4) Ces actions seront détenues lors de la première admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris S.A. Ce nombre d'actions viendra en déduction des 1 134 408 actions détenues par ING Belgique (voir section 6.4.1 du présent document de base).

(5) Il est envisagé que Francois Sarkozy détienne les 30 actions requises pour les membres du conseil de surveillance. Le nombre de BSA qu'il détiendra sera déterminé ultérieurement par le conseil de surveillance.

### 7.2.2. Rémunération et avantages en nature attribués aux mandataires sociaux

Le tableau ci-après fait apparaître les rémunérations annuelles versées par la Société aux mandataires sociaux à la date d'enregistrement du présent document de base :

<u>Nom</u>	<u>Fonction</u>	<u>Rémunération annuelle<sup>(1)</sup></u> (en euros)	<u>Avantages de toute nature</u>
Anne-Marie Dominique Costantini.....	Président du directoire	156 750 (partie fixe) 25 000 (part variable : prime conditionnelle)	Assurance chômage Attribution de BCE
Gilles Avenard.....	Membre du directoire et directeur général	156 750 (partie fixe) 25 000 (part variable : prime conditionnelle)	Assurance chômage Attribution de BCE
Richard Keatinge.....	Membre du directoire et directeur général	156 750 (partie fixe) 25 000 (part variable : prime conditionnelle)	Attribution de BCE
Jean-Claude Deschamps.....	Président du conseil de surveillance	36 000 (partie fixe) 18 000 (rémunération exceptionnelle)	Attribution de BSA
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras.....	Membre du conseil de surveillance	N/A	N/A
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval.....	Membre du conseil de surveillance	N/A	N/A
Capricorn Venture Partners, représentée par Claude Stoufs.....	Membre du conseil de surveillance	N/A	N/A
Sigefi Ventures Gestion, représentée par Marie-Laure Garrigues.....	Membre du conseil de surveillance	N/A	N/A
François Sarkozy.....	Membre indépendant du conseil de surveillance	A déterminer <sup>(2)</sup>	A déterminer <sup>(2)</sup>

(1) Rémunération brute.

(2) Ce montant sera déterminé ultérieurement par le conseil de surveillance.

A la date du présent document de base, les membres du conseil de surveillance de la Société ne perçoivent aucun jeton de présence.

Lors de sa réunion du 5 octobre 2005, le conseil de surveillance a débattu du niveau des rémunérations globales actuelles des dirigeants et cadres supérieurs de la Société par rapport aux informations disponibles relatives aux pratiques des sociétés cotées du même secteur et ayant une capitalisation boursière similaire à celle escomptée pour la Société. Le conseil de surveillance a conclu que ces rémunérations semblent devoir être examinées à nouveau si la Société est cotée et propose que le comité des rémunérations se réunisse après la cotation afin de faire au conseil de surveillance toute recommandation appropriée à ce sujet, dans la perspective d'un possible ajustement à la hausse. La Société ne peut pas à ce stade faire une estimation de l'impact financier d'une modification éventuelle de ses pratiques en matière de rémunération des dirigeants et cadres supérieurs de la Société.

### 7.2.3. Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions

La Société n'a pas mis en place de plan d'options de souscription ou d'achat d'actions mais a émis des BSA et BCE au profit notamment de ses dirigeants, mandataires sociaux et salariés.



A la date d'enregistrement du présent document de base, outre les BSA anti-dilution décrits à la section 5.4.3.9 du présent document de base, le nombre total des BSA et BCE en circulation est de 423 116 (y compris 92 294 dont l'attribution a été autorisée par le conseil de surveillance et sera mise en œuvre par le directoire). En outre, 68 706 BSA et BCE ont été autorisés lors de l'assemblée générale du 7 novembre 2005 mais non encore attribués à la date d'enregistrement du présent document de base. Ainsi, les 491 822 BSA et BCE actuellement autorisés permettent de souscrire au total 1 967 288 actions nouvelles (après la division de la valeur nominale des actions).

Parmi ces BSA et BCE, 388 757 ont été attribués aux salariés de la Société et de son ancienne filiale VIRalliance.

## **7.2.4. Opérations avec des apparentés**

### **7.2.4.1. Conventions réglementées au titre de l'exercice 2004**

Aucune convention réglementée n'a été conclue au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

### **7.2.4.2. Conventions antérieures**

BioAlliance Pharma a conclu deux conventions règlementées au cours des exercices antérieurs qui se sont continuées pendant l'exercice clos le 31 décembre 2004. Il s'agit d'une convention d'avance en compte courant ainsi que d'une convention de rétrocession de produits au profit de VIRalliance, une ancienne filiale détenue à 100 % par BioAlliance Pharma, qui a été dissoute et absorbée par BioAlliance Pharma le 30 octobre 2005. Gilles Avenard, qui était le président de VIRalliance, est également directeur général de BioAlliance Pharma.

Ces conventions sont devenues caduques à compter de la date d'effet de la dissolution de VIRalliance.

### **7.2.5. Conventions conclues avec les membres des organes de surveillance et de direction**

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

- les contrats de travail conclus avec Dominique Costantini (président du directoire), Gilles Avenard (membre du directoire et directeur général) et Richard Keatinge (membre du directoire et directeur général) ; et
- les contrats d'assurance chômage souscrit par la Société au bénéfice de Dominique Costantini et Gilles Avenard.

### **7.2.6. Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes de surveillance et de direction**

Néant.

## **7.3. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION**

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

## **7.4. RESTRICTIONS DE CESSIONS DES ACTIONS**

Néant.

## **7.5. SALARIES**

### **7.5.1. Nombre de salariés**

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société emploie 42 personnes, dont 41 bénéficiant d'un contrat à durée indéterminée et un employé titulaire d'un contrat à durée déterminée. 26 personnes travaillent en recherche et développement, 9 sont en charge des tâches administratives, financières, juridiques ou de direction, 7 sont rattachés à l'activité

diagnostic. Les contrats de travail des salariés de la Société sont soumis à la Convention collective de l'industrie chimique.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

**7.5.2. Contrats d'intéressement et de participation**

Néant.

**7.5.3. Options consenties aux salariés**

Voir la section 7.2.3 du présent document de base.

## CHAPITRE 8.

### INFORMATIONS SUR LES PERSPECTIVES ET LES TENDANCES

---

#### 8.1. LES PERSPECTIVES

En 2004, deux études cliniques de Phase III avec miconazole Lauriad en Europe et en Afrique du Nord pour le traitement de la candidose oropharyngée ont été achevées.

La Société a déposé en septembre 2005 une demande d'AMM pour l'Union Européenne dans le cadre d'une procédure communautaire de reconnaissance mutuelle, dans laquelle la France agit en qualité de pays membre rapporteur.

Aux Etats-Unis, la Société a reçu en juillet 2005 de la FDA l'autorisation d'initier une étude clinique de Phase III portant sur le miconazole Lauriad chez des patients immunodéprimés porteurs du VIH. Cette autorisation a été accordée dans le cadre de la procédure d'*Investigational New Drug Application* (IND) applicable aux nouveaux produits.

Si la mise sur le marché européen du miconazole Lauriad que la Société souhaite obtenir à la fin de l'année 2006 ou le début de l'année 2007 est autorisée, cette dernière entend commercialiser en premier lieu en France ce produit avec ses propres forces de vente et de marketing. Pour le reste de l'Europe, l'organisation d'un réseau de distributeurs est prévue. S'agissant des Etats-Unis et du Japon, des partenariats industriels seront recherchés, avec pour objectif de mettre en place les accords nécessaires d'ici la fin de l'année 2006.

#### 8.2. LES TENDANCES

La Société estime que, compte tenu de ses activités actuelles de recherche et développement, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des tendances qui seraient susceptibles d'affecter sa production, ses ventes, ses stocks, ses coûts et ses prix de vente depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2004 jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base.

## **CHAPITRE 9.**

### **INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS DE CONFLIT D'INTERETS**

---

La Société atteste que les informations provenant de tiers, contenues dans les sections 4.2 et 4.3 ont été, à sa connaissance, fidèlement reproduites et qu'à la lumière des données référencées dans le présent document de base, aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

Les personnes intervenant en qualité de tierces parties citées dans le présent document de référence sont notamment :

IMS Management Consulting  
7 Harewood  
Londres NW1 6 JB  
Royaume-Uni

## GLOSSAIRE

<u>Termes en français</u>	<u>Définitions</u>
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé.
<b>AMEP</b>	Peptide issu du domaine Disintegrine de l'ADAM-15.
<b>ANVAR</b>	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché.
<b>Assurance de la qualité</b>	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.
<b>BDPME</b>	Banque de Développement des Petites et Moyennes Entreprises.
<b>B.P.C.</b> <b>(Bonnes Pratiques Cliniques)</b>	Bonnes pratiques cliniques ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
<b>B.P.F.</b> <b>(Bonnes Pratiques de Fabrication)</b>	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.
<b>BSA</b>	Bons de Souscriptions d'Actions.
<b>BCE</b>	Bons de Créateur d'Entreprise, anciennement BSPCE — Bon de Souscriptions de Parts de Créateurs d'Entreprise.
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice.
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique.
<b>CRO</b>	<i>Contract Research Organization</i> — Organisation de recherche sous contrat.
<b>EMA</b>	<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.
<b>Essai Clinique</b>	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.
<b>Etude pharmacocinétique</b>	Paramètre de cinétique du médicament étudié dans différents compartiments (le sang, les tissus).
<b>Etude pharmacodynamique</b>	Etude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
<b>Etude randomisée</b>	Etude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
<b>Etude pivot</b>	Etude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.

<u>Termes en français</u>	<u>Définitions</u>
<b>Événement indésirable</b>	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.
<b>Événements indésirables graves</b>	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.
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> — Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
<b>HCC</b>	<i>Hepatocellular Carcinoma</i> — en français HCC ou Carcinome HépatoCellulaire — cancer primitif du foie.
<b>ICH</b>	<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.
<b>IFRS</b>	<i>International Financial Reporting Standards</i> — Normes de comptabilité européenne.
<b>IGR</b>	Institut Gustave Roussy.
<b>IND</b>	<i>Investigational New Drug</i> — Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les Nouveaux Médicaments innovants.
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
<b>Investigateur(s)</b>	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.
<b>In vivo</b>	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal.
<b>ISO 9000 (9001, 9002, 9003)</b>	Système qualité — Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.
<b>Lot</b>	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.
<b>Lysat</b>	Type d'extrait cellulaire.
<b>Médicament</b>	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.
<b>MDR</b>	Gène de <i>Multi Drug Resistance</i> — codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
<b>NCE</b>	<i>New Chemical Entities</i> — Nouvelles entités chimiques et biologiques.

<u>Termes en français</u>	<u>Définitions</u>
<b>Observance</b>	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
<b>ORA</b>	Obligation Remboursable en Action.
<b>PCT</b>	<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.
<b>Phase I</b>	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.
<b>Phase II</b>	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.
<b>Phase III</b>	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.
<b>Phase IV</b>	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.
<b>Promoteur</b>	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
<b>Protocole</b>	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.
<b>Rapport bénéfice/risque</b>	Rapport entre les bénéfices escomptés d'un médicament et les risques éventuels.
<b>Recherche Biomédicale</b>	Essai ou expérimentation organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
<b>SICAV</b>	Société d'Investissement à Capital Variable.
<b>Suivi de la réponse immune</b>	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.
<b>Traçabilité</b>	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.

**Termes en français**

**Définitions**

**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.



## TABLE DE CONCORDANCE

Règlement européen n° 809/2004 du 29 avril 2004 de la Commission européenne  
ANNEXE I

<b>Informations à inclure au minimum dans le document d'enregistrement relatif aux actions (schéma)</b>	<b>Référence</b>
<b>1. PERSONNES RESPONSABLES</b>	<b>CHAPITRE 1 - 1.1</b>
<b>1.1 Déclarer toutes les personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement et, le cas échéant, de certaines parties de celui-ci auquel cas ces parties doivent être indiquées. Lorsque les personnes responsables sont des personnes physiques, y compris des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de l'émetteur, indiquer leur nom et leur fonction ; lorsqu'il s'agit de personnes morales, indiquer leur dénomination et leur siège statutaire.</b>	<b>1.1.1</b>
<b>1.2 Fournir une déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans le document d'enregistrement sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée. Le cas échéant, fournir une déclaration des personnes responsables de certaines parties du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans la partie du document d'enregistrement dont elles sont responsables sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.</b>	<b>1.1.2</b>
<b>2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES</b>	<b>CHAPITRE 1 - 1.2</b>
<b>2.1 Donner le nom et l'adresse des contrôleurs légaux des comptes de l'émetteur, pour la période couverte par les informations financières historiques (indiquer aussi l'appartenance à un organisme professionnel).</b>	<b>1.2</b>
<b>2.2 Si des contrôleurs légaux ont démissionné, ont été écartés ou n'ont pas été re-désignés durant la période couverte par les informations financières historiques, divulguer les détails de cette information, s'ils sont importants.</b>	<b>N/A</b>
<b>3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES</b>	<b>CHAPITRE 5</b>
<b>3.1 Présenter les informations financières historiques sélectionnées pour l'émetteur, pour chaque exercice de la période couverte par ces informations financières historiques et pour toute période intermédiaire ultérieure, dans la même monnaie.  Les informations financières historiques sélectionnées doivent contenir les informations clés résumant la situation financière de l'émetteur.</b>	<b>5.1</b>
<b>3.2 Si des informations financières ont été sélectionnées pour des périodes intermédiaires, des données comparatives couvrant la même période de l'exercice précédent doivent également être fournies ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilancielle comparables.</b>	<b>5.3.3</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>4. FACTEURS DE RISQUE</b>	<b>CHAPITRE 3</b>
<b>Mettre en évidence, dans une section intitulée « facteurs de risque », les facteurs de risque propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité.</b>	
<b>5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR</b>	<b>CHAPITRE 6</b>
<b>5.1. <i>Histoire et évolution de la société</i></b>	
<b>5.1.1. Indiquer la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur ;</b>	<b>6.1.1</b>
<b>5.1.2. le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;</b>	<b>6.1.2</b>
<b>5.1.3. la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsqu'elle n'est pas indéterminée.</b>	<b>6.1.3</b>
<b>5.1.4. le siège social et la forme juridique de l'émetteur, la législation régissant ses activités, son pays d'origine, l'adresse et le numéro de téléphone de son siège statutaire (ou de son principal lieu d'activité, s'il est différent de son siège statutaire) ;</b>	<b>6.1.4</b>
<b>5.1.5. les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.</b>	<b>CHAPITRE 4 - 4.1</b>
<b>5.2. <i>Investissements</i></b>	<b>CHAPITRE 4 - 4.10</b>
<b>5.2.1. Décrire les principaux investissements (y compris leur montant) réalisés par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, jusqu'à la date du document d'enregistrement.</b>	<b>4.10.1</b>
<b>5.2.2. Décrire les principaux investissements de l'émetteur qui sont en cours, y compris la distribution géographique de ces investissements (sur le territoire national et à l'étranger) et leur méthode de financement (interne ou externe).</b>	<b>4.10.2 5.2.3</b>
<b>5.2.3. Fournir des renseignements concernant les principaux investissements que compte réaliser l'émetteur à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes.</b>	<b>4.10.3 / 5.2.1 / 5.5</b>
<b>6. APERÇU DES ACTIVITES</b>	<b>CHAPITRE 3 et CHAPITRE 4</b>
<b>6.1. <i>Principales activités</i></b>	<b>CHAPITRE 4</b>
<b>6.1.1. Décrire la nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités y compris les facteurs clés y afférents, en mentionnant les principales catégories de produits vendus et/ou de services fournis durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, etc.</b>	<b>4.1</b>
<b>6.1.2. Mentionner tout nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché et, dans la mesure où le développement de nouveaux produits ou services a fait l'objet de publicité, indiquer l'état de ce développement.</b>	<b>4.2</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>6.2. Principaux marchés</b>	<b>4.3 / 4.4</b>
• Décrire les principaux marchés sur lesquels opère l'émetteur, en ventilant le montant total de ses revenus par type d'activité et par marché géographique, pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.	4.3 / 4.4
<b>6.3. Lorsque les renseignements fournis conformément aux points 6.1 et 6.2 ont été influencés par des événements exceptionnels, en faire mention.</b>	<b>4.11</b>
<b>6.4. Si les affaires ou la rentabilité de l'émetteur en sont sensiblement influencées, fournir des informations, sous une forme résumée, concernant le 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.</b>	<b>3.4 / 3.5</b>
<b>6.5. Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.</b>	<b>4.3</b>
<b>7. ORGANIGRAMME</b>	
<b>7.1. Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur.</b>	<b>N/A</b>
<b>7.1. Dresser la liste des filiales importantes de l'émetteur, y compris leur nom, leur pays d'origine ou d'établissement ainsi que le pourcentage de capital et, s'il est différent, le pourcentage de droits de vote qui y sont détenus.</b>	<b>5.2.2.7</b>
<b>8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS</b>	<b>CHAPITRE 4 4.7 / 4.8</b>
<b>8.1. Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.</b>	<b>4.8</b>
<b>8.2. Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.</b>	<b>3.5 / 4.9.5</b>
<b>9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT</b>	<b>CHAPITRE 5</b>
<b>9.1. Situation financière</b>	<b>5.2</b>
Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement, décrire la situation financière de l'émetteur, l'évolution de cette situation financière et le résultat des opérations effectuées durant chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées, en indiquant les causes des changements importants survenus, d'un exercice à un autre, dans ces informations financières, dans la mesure nécessaire pour comprendre les affaires de l'émetteur dans leur ensemble.	

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>9.2. Résultat d'exploitation</b>	<b>5.2.2.6 / 5.2.2.7</b>
<b>9.2.1. Mentionner les facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou de nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.</b>	<b>5.2.2.6 / 5.2.2.7</b>
<b>9.2.2. Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.</b>	<b>N/A</b>
<b>9.2.3. Mentionner toute stratégie ou tout facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.</b>	<b>3.4.9 / 3.4.10</b>
<b>10. TRESORERIE ET CAPITAUX</b>	<b>CHAPITRE 5</b>
<b>10.1. Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).</b>	<b>5.3.2</b>
<b>10.2. Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.</b>	<b>5.2.3</b>
<b>10.3. Fournir des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur.</b>	<b>5.2.3 / 5.3.2 / 5.4 / 5.5 / 5.6</b>
<b>10.4 des informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.</b>	<b>N/A</b>
<b>10.5. des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés aux points 5.2.3 et 8.1.</b>	<b>5.2.3 / 5.5</b>
<b>11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES</b>	<b>4.2 / 4.6 et CHAPITRE 8</b>
<b>Lorsque celles-ci sont importantes, fournir une description des politiques de recherche et développement appliquées par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, en indiquant le coût des activités de recherche et développement sponsorisées par l'émetteur.</b>	<b>5.2</b>
<b>12. INFORMATION SUR LES TENDANCES</b>	
<b>12.1. Indiquer les principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice jusqu'à la date du document d'enregistrement.</b>	<b>4.7 et CHAPITRE 8</b>
<b>12.2. Signaler toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.</b>	<b>CHAPITRE 8</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE</b>	N/A
<b>Si l'émetteur choisit d'inclure une prévision ou une estimation du bénéfice dans le document d'enregistrement, celui-ci doit contenir les informations visées aux points 13.1 et 13.2.</b>	N/A
<b>13.1. une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur a fondé sa prévision ou son estimation.</b>	N/A
<b>Il convient d'opérer une distinction nette entre les hypothèses relatives à des facteurs que peuvent influencer les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance et les hypothèses relatives à des facteurs échappant totalement à leur influence. Ces hypothèses doivent, en outre, être aisément compréhensibles par les investisseurs, être spécifiques et précises et ne pas avoir trait à l'exactitude générale des estimations sous-tendant la prévision.</b>	
<b>13.2. Un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants, stipulant que, de l'avis de ces comptables ou contrôleurs légaux indépendants, la prévision ou l'estimation du bénéfice a été adéquatement établie sur la base indiquée et que la base comptable utilisée aux fins de cette prévision ou estimation est conforme aux méthodes comptables appliquées par l'émetteur.</b>	N/A
<b>13.3. La prévision ou l'estimation du bénéfice doit être élaborée sur une base comparable aux informations financières historiques.</b>	N/A
<b>13.4. Si une prévision du bénéfice a été incluse dans un prospectus qui est toujours pendant, fournir une déclaration indiquant si cette prévision est, ou non, encore valable à la date du document d'enregistrement et, le cas échéant, expliquant pourquoi elle ne l'est plus.</b>	N/A
<b>14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE</b>	<b>CHAPITRE 7</b>
<b>14.1. Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, dans la société émettrice, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de cette société émettrice lorsque ces activités sont significatives par rapport à celle-ci :</b>	<b>7.1</b>
<b>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</b>	<b>7.1</b>
<b>b) associés commandites, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</b>	<b>N/A</b>
<b>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ;</b>	<b>7.1.1.1</b>
<b>d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que la société émettrice dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires.</b>	<b>7.1.1.1</b>

<b>Informations à inclure au minimum dans le document d'enregistrement relatif aux actions (schéma)</b>	<b>Référence</b>
<b>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes.</b>	N/A
<b>Pour toute personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour toute personne visée aux points b) et d) du premier alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</b>	<b>7.1.1.1</b>
<b>a) nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire de dresser la liste de toutes les filiales de la société émettrice au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance.</b>	<b>7.1.1.1 / 7.1.1.2</b>
<b>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins.</b>	N/A (7.1)
<b>c) détail de toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation à laquelle une personne visée aux points a) et d) du premier alinéa et agissant en qualité de l'une quelconque des positions visées auxdits points a) et d) à été associée au cours des cinq dernières années au moins.</b>	N/A
<b>d) détail de toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée contre une telle personne par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés). Il est aussi indiqué si cette personne a déjà été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.</b>	N/A (7.1)
<b>Si aucune information de la sorte ne doit être divulguée, une déclaration le précisant doit être faite.</b>	N/A
<b>14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.</b>	<b>7.3</b>
<b>Les conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs, à l'égard de l'émetteur, de l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs doivent être clairement signalés. En l'absence de tels conflits d'intérêts, une déclaration le précisant doit être faite.</b>	<b>7.3</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>Indiquer tout arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.</b>	<b>7.2.4.1 / 7.2.4.2</b>
<b>Donner le détail de toute restriction acceptée par les personnes visées au point 14.1 concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur.</b>	<b>7.4</b>
<b>15. REMUNERATION ET AVANTAGES</b>	<b>7.2</b>
<b>Concernant l'intégralité du dernier exercice, indiquer, pour toute personne visée au point 14.1, premier alinéa, points a) et d) :</b>	
<b>15.1. le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par cette personne.</b>	<b>7.2.2</b>
<b>Cette information doit être fournie sur une base individuelle, à moins que des informations individualisées ne soient pas exigées dans le pays d'origine de l'émetteur ou soient autrement publiées par l'émetteur.</b>	
<b>15.2. le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.</b>	<b>7.2.5</b>
<b>16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</b>	<b>7.1.</b>
<b>Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point 14.1, premier alinéa, point a) :</b>	
<b>16.1. la date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction.</b>	<b>7.1.1.1 / 7.1.1.2</b>
<b>16.2. des 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 quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat, ou une déclaration négative appropriée.</b>	<b>N/A</b>
<b>16.3. des informations sur le comité d'audit et le comité de rémunération de l'émetteur, y compris le nom des membres de ces comités et un résumé du mandat en vertu duquel ils siègent.</b>	<b>7.1.2.3</b>
<b>16.4 Inclure également une déclaration indiquant si l'émetteur se conforme, ou non, au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine. Lorsque l'émetteur ne s'y conforme pas, la déclaration doit être assortie d'une explication.</b>	<b>7.1.2.2</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>17. SALARIES</b>	<b>7.5</b>
<b>17.1. Indiquer soit le nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques, soit leur nombre moyen durant chaque exercice de cette période, jusqu'à la date du document d'enregistrement (ainsi que les changements de ce nombre, s'ils sont importants) et, si possible, et si cette information est importante, la répartition des salariés par principal type d'activité et par site. Si l'émetteur emploie un grand nombre de travailleurs temporaires, indiquer également le nombre moyen de ces travailleurs temporaires durant l'exercice le plus récent.</b>	<b>7.5.1</b>
<b>17.2. Participations et stock options</b>	<b>7.5.2 / 7.5.3</b>
<b>Pour chacune des personnes visées au point 14.1, premier alinéa, points a) et d), fournir des informations, les plus récentes possibles, concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions.</b>	<b>7.2.1 / 7.2.3</b>
<b>17.3. Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.</b>	<b>7.5.2 / 7.5.3</b>
<b>18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES</b>	<b>CHAPITRE 6</b>
<b>18.1. Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur qui doit être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci ainsi que le montant de la participation ainsi détenue, ou, en l'absence de telles personnes, fournir une déclaration négative appropriée.</b>	<b>6.4.1</b>
<b>18.2. Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur disposent de droits de vote différents, ou fournir une déclaration négative appropriée.</b>	<b>6.2.3.4</b>
<b>18.3. Dans la mesure où ces informations sont connues de l'émetteur, indiquer si celui-ci est détenu ou contrôlé, directement ou indirectement, et par qui ; décrire la nature de ce contrôle et les mesures prises en vue d'assurer qu'il ne soit pas exercé de manière abusive.</b>	<b>6.4.4</b>
<b>18.4. Décrire tout accord, connu de l'émetteur, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.</b>	<b>6.4.5</b>



**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES</b>	<b>CHAPITRE 7</b>
<b>Le détail des opérations avec des apparentés qui, à cette fin, sont celles prévues dans les normes adoptées conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 conclues par l'émetteur durant la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement, doit être divulgué en application de la norme pertinente adoptée conformément audit règlement, si celui-ci s'applique à l'émetteur.</b>	<b>7.2.4</b>
<b>Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées :</b>	<b>N/A</b>
a) <b>la nature et le montant de toutes les opérations qui — considérées isolément ou dans leur ensemble — sont importantes pour l'émetteur. Lorsque les opérations avec des apparentés n'ont pas été conclues aux conditions du marché, expliquer pourquoi. Dans le cas de prêts en cours, y compris des garanties de tout type, indiquer le montant de l'encours.</b>	
b) <b>le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.</b>	
<b>20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR</b>	<b>CHAPITRE 5</b>
<b>20.1. Informations financières historiques</b>	<b>5.1 / 5.2 / 5.3</b>
<b>Fournir des informations financières historiques vérifiées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi à chaque exercice. Pour les émetteurs de la Communauté, ces informations financières doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. En l'absence d'équivalence, les informations financières doivent être présentées sous la forme d'états financiers retraités.</b>	<b>5.1 / 5.2 / 5.3</b>
<b>Les informations financières historiques vérifiées pour les deux derniers exercices doivent être établies et présentées sous une forme compatible avec celle qui sera adoptée dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables auxdits états financiers annuels.</b>	<b>5.2 / 5.3</b>

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

Référence

<p><b>Si l'émetteur opère dans son domaine actuel d'activité économique depuis moins d'un an, les informations financières historiques vérifiées pour cette période doivent être établies conformément aux normes applicables aux états financiers annuels en vertu du règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre, si l'émetteur est un émetteur de la Communauté. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. Ces informations financières historiques doivent être vérifiées.</b></p> <p><b>Si elles sont établies conformément à des normes comptables nationales, les informations financières vérifiées exigées au titre de la présente rubrique doivent inclure au minimum :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) le bilan ;</li><li>b) le compte de résultat ;</li><li>c) un état indiquant toutes les variations des capitaux propres ou les variations des capitaux propres autres que celles résultant de transactions sur le capital avec les propriétaires et de distribution aux propriétaires ;</li><li>d) le tableau de financement ;</li><li>e) les méthodes comptables et notes explicatives.</li></ul> <p><b>Les informations financières historiques annuelles doivent faire l'objet d'une vérification indépendante ou d'une mention indiquant si, aux fins du document d'enregistrement, elles donnent une image fidèle, conformément aux normes d'audit applicables dans un Etat membre ou à une norme équivalente.</b></p>	<p>N/A</p>
<p><b>20.2. Informations financières pro forma</b></p> <p><b>En cas de modification significative des valeurs brutes, décrire la manière dont la transaction pourrait avoir influé sur l'actif, le passif et le résultat de l'émetteur, selon qu'elle aurait eu lieu au début de la période couverte ou à la date indiquée.</b></p> <p><b>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma.</b></p> <p><b>Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe II et inclure toutes les données qui y sont visées.</b></p> <p><b>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</b></p>	<p>5.3.3.1</p> <p>5.2.2.5</p>

<b>Informations à inclure au minimum dans le document d'enregistrement relatif aux actions (schéma)</b>	<b>Référence</b>
<b>20.3. <i>Etats financiers</i></b>	
Si l'émetteur établit ses états financiers annuels à la fois sur une base individuelle et consolidée, inclure au moins, dans le document d'enregistrement, les états financiers annuels consolidés.	N/A
<b>20.4. <i>Vérification des informations financières historiques annuelles</i></b>	
<b>20.4.1.</b> Fournir une déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées. Si les contrôleurs légaux ont refusé d'établir un rapport d'audit sur les informations financières historiques, ou si ce rapport d'audit contient des réserves ou des mises en garde sur l'impossibilité d'exprimer une opinion, ce refus, ces réserves ou ces mises en garde doivent être intégralement reproduits et assortis d'une explication.	5.3.3.1
<b>20.4.2.</b> Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.	5.3.3 / 5.5.4
<b>20.4.3.</b> Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées.	N/A
<b>20.5. <i>Date des dernières informations financières</i></b>	N/A
Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter :	
a) à plus de dix-huit mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui ont été vérifiés.	
b) à plus de quinze mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui n'ont pas été vérifiés.	
<b>20.6. <i>Informations financières intermédiaires et autres</i></b>	5.5
<b>20.6.1.</b> Si l'émetteur a publié des informations financières trimestrielles ou semestrielles depuis la date de ses derniers états financiers vérifiés, celles-ci doivent être incluses dans le document d'enregistrement. Si ces informations financières trimestrielles ou semestrielles ont été examinées ou vérifiées, le rapport d'examen ou d'audit doit également être inclus. Si tel n'est pas le cas, le préciser.	5.5
<b>20.6.2.</b> S'il a été établi plus de neuf mois après la fin du dernier exercice vérifié, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non vérifiées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois du nouvel exercice.	5.5

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

Référence

<b>Informations à inclure au minimum dans le document d'enregistrement relatif aux actions (schéma)</b>	Référence
<b>Les informations financières intermédiaires doivent être assorties d'états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilanciels comparables.</b>	
<b>20.7. <i>Politique de distribution des dividendes</i></b>	<b>5.2.7</b>
<b>Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes et toute restriction applicable à cet égard.</b>	
<b>Pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, donner le montant du dividende par action, éventuellement ajusté pour permettre les comparaisons, lorsque le nombre d'actions de l'émetteur a changé.</b>	N/A
<b>20.8. <i>Procédures judiciaires et d'arbitrage</i></b>	<b>4.11</b>
<b>Indiquer, pour une période couvrant au moins les douze derniers mois, toute procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur et/ou du groupe, ou fournir une déclaration négative appropriée.</b>	
<b>20.9. <i>Changement significatif de la situation financière ou commerciale</i></b>	<b>4.11</b>
<b>Décrire tout changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe survenu depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers vérifiés ou des états financiers intermédiaires ont été publiés, ou fournir une déclaration négative appropriée.</b>	
<b>21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>	<b>CHAPITRE 6</b>
<b>21.1. <i>Capital social</i></b>	<b>6.3</b>
<b>Fournir les informations suivantes, datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :</b>	
<b>21.1.1. le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions :</b>	<b>6.3.2</b>
a) le nombre d'actions autorisées ;	<b>6.3.2</b>
b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées ;	
c) la valeur nominale par action, ou le fait que les actions n'ont pas de valeur nominale, et ;	
d) un rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice. Si plus de 10 % du capital a été libéré au moyen d'actifs autres que des espèces durant la période couverte par les informations financières historiques, le préciser.	

ANNEXE I

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>21.1.2. s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques ;</b>	<b>6.3.4</b>
<b>21.1.3. le nombre, la valeur comptable et la valeur nominale des actions détenues par l'émetteur lui-même ou en son nom, ou par ses filiales ;</b>	N/A
<b>21.1.4. le montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription ;</b>	<b>6.3.5 / 6.3.6 / 6.3.7</b>
<b>21.1.5. des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital ;</b>	<b>6.3.5 / 6.3.6 / 6.3.7</b>
<b>21.1.6. des informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options, y compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent ;</b>	<b>6.3.5 / 6.3.6 / 6.3.7</b>
<b>21.1.7. un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.</b>	<b>6.3.8</b>
<b>21.2. <i>Acte constitutif et statuts</i></b>	<b>6.2</b>
<b>21.2.1. Décrire l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.</b>	<b>6.2.1</b>
<b>21.2.2. Résumer toute disposition contenue dans l'acte constitutif, les statuts, une charte ou un règlement de l'émetteur concernant les membres de ses organes d'administration, de direction et de surveillance.</b>	<b>6.2.4 / 7.1</b>
<b>21.2.3. Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.</b>	<b>6.2.3</b>
<b>21.2.4. Décrire les actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires et, lorsque les conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit, en faire mention.</b>	<b>6.2.5</b>
<b>21.2.5. Décrire les conditions régissant la manière dont les assemblées générales annuelles et les assemblées générales extraordinaires des actionnaires sont convoquées, y compris les conditions d'admission.</b>	<b>6.2.5.1 / 6.2.5.2</b>
<b>21.2.6. Décrire sommairement toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.</b>	<b>6.2.6</b>
<b>21.2.7. Indiquer, le cas échéant, toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement fixant le seuil au-dessus duquel toute participation doit être divulguée.</b>	<b>6.2.7.2</b>

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

	Référence
<b>21.2.8. Décrire les conditions, imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit.</b>	<b>6.3.3</b>
<b>22. CONTRATS IMPORTANTS</b>	<b>CHAPITRE 4 - 4.12</b>
<b>Résumer, pour les deux années précédant immédiatement la publication du document d'enregistrement, chaque contrat important (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) auquel l'émetteur ou tout autre membre du groupe est partie.</b>	
<b>Résumer tout autre contrat (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) souscrit par un membre quelconque du groupe et contenant des dispositions contenant à un membre quelconque du groupe une obligation ou un engagement important(e) pour l'ensemble du groupe, à la date du document d'enregistrement.</b>	
<b>23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS</b>	<b>CHAPITRE 9</b>
<b>23.1. Lorsqu'une déclaration ou un rapport attribué(e) à une personne intervenant en qualité d'expert est inclus(e) dans le document d'enregistrement, indiquer le nom de cette personne, son adresse professionnelle, ses qualifications et, le cas échéant, tout intérêt important qu'elle a dans l'émetteur. Si cette déclaration ou ce rapport a été produit à la demande de l'émetteur, joindre une déclaration précisant que ce document a été inclus ainsi que la forme et le contexte dans lesquels il a été inclus, avec mention du consentement de la personne ayant avalisé le contenu de cette partie du document d'enregistrement.</b>	<b>CHAPITRE 9</b>
<b>23.2. Lorsque des informations proviennent d'une tierce partie, fournir une attestation confirmant que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que l'émetteur le sache et soit en mesure de l'assurer à la lumière des données publiées par cette tierce partie, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.</b>	<b>CHAPITRE 9</b>
<b>24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b>	<b>CHAPITRE 1 - 1.3.2</b>
<b>Fournir une déclaration attestant que, pendant la durée de validité du document d'enregistrement, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent, le cas échéant, être consultés :</b>	
<b>a) l'acte constitutif et les statuts de l'émetteur ;</b>	

**Informations à inclure au minimum dans le document  
d'enregistrement relatif aux actions (schéma)**

Référence

- 
- b) **tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de l'émetteur, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement ;**
  - c) **les informations financières historiques de l'émetteur ou, dans le cas d'un groupe, les informations financières historiques de l'émetteur et de ses filiales pour chacun des deux exercices précédant la publication du document d'enregistrement.**

**Indiquer où les documents ci-dessus peuvent être consultés, sur support physique ou par voie électronique.**

**25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

**CHAPITRE 6 - 6.5**

**Fournir des informations concernant les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats.**

