



DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RAPPORT FINANCIER ANNUEL

EXERCICE 2007

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 3 mars 2008, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il ne pourra 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.

Des exemplaires du document de référence sont disponibles auprès de NicOx SA, 1681 route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313 06560 Valbonne, sur le site internet de NicOx SA (www.nicox.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES	7
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	7
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	7
1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES.....	8
CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION.....	9
2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2005 ET 2006.....	9
2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION	9
2.3 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	9
CHAPITRE 3 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL.....	10
3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	10
3.1.1 Dénomination sociale et siège social.....	10
3.1.2 Forme juridique et législation applicable.....	10
3.1.3 Date de constitution et durée de la Société	10
3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)	10
3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE	10
3.1.6 Consultation des documents juridiques	11
3.1.7 Exercice social.....	11
3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts).....	11
3.1.9 Assemblées générales (articles 13.2 et 19 des statuts).....	11
3.1.10 Droits de vote	12
3.1.11 Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)	12
3.1.12 Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts).....	12
3.1.13 Conditions de modification des statuts	13
3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL	13
3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions.....	13
3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	13
3.2.3 Capital social au 31 décembre 2007 et à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 janvier 2008).....	15
3.2.4 Tableau d'évolution du capital statutaire au cours des trois derniers exercices.....	16
3.2.5 Capital autorisé mais non émis	17
3.2.6 Titres non représentatifs du capital	20
3.2.7 Titres participatifs.....	20

3.2.8 Capital potentiel	20
3.2.9 Pouvoirs du Conseil d'administration pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique.....	27
3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	28
3.3.1 Actionnariat de la Société.....	28
Pacte d'actionnaires	29
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années	29
3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société	33
3.3.4 Engagement de conservation de titres	33
3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2007.....	33
3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ.....	35
3.5 DIVIDENDES.....	36

CHAPITRE 4 RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX.....37

4.1 PRESENTATION DE NICOX.....	37
4.1.1. Stratégie.....	40
4.1.2. Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique	43
4.1.3. L'approche de NicOx.....	43
4.1.4. Candidats-médicaments	44
4.1.5. Programme de Recherche.....	54
4.1.6. Organisation de la Recherche et du Développement	55
4.1.7. Filiale américaine à Warren, New Jersey	56
4.1.8. Accords de Collaboration.....	56
4.1.9. Produits de recherche et développement / clients.....	61
4.1.10. Concurrence	61
4.1.11. Propriété intellectuelle.....	62
4.1.12. Principaux établissements	63
4.1.13. Fabrication	63
4.1.14. Aspects réglementaires.....	63
4.1.15. Assurances et couverture des risques	68
4.2. FACTEURS DE RISQUES	70
4.2.1. Risques commerciaux et développements cliniques.....	70
4.2.2. Risques liés aux essais cliniques et précliniques	70
4.2.3. Risques liés aux nouveaux composés chimiques	71
4.2.4. Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures	71
4.2.5. Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing	72
4.2.6. Incertitude relative aux prix des médicaments et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie	72
4.2.7. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains	72
4.2.8. Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions	73
4.2.9. Concurrence et évolution technologique rapide	73
4.2.10. Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation	74
4.2.11. Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux.....	74
4.2.12. Dépendance à l'égard du personnel qualifié	76
4.2.13. Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes	76
4.2.14. Dépendance à l'égard de fabricants tiers	77
4.2.15. Responsabilité du fait des produits et assurances	77
4.2.16. Risques environnementaux et industriels.....	78
4.2.17 Risques de marché (cf. note 22 des annexes consolidées).....	78
4.2.18. La Société n'a jamais versé de dividendes.....	80
4.2.19. Fluctuations des revenus et des taux de change.....	80

4.3. PROCEDURES EN COURS CONCERNANT TOUTES LES ENTITES DU GROUPE.....	80
4.4. PERSONNEL.....	81
4.4.1. Effectifs.....	81
4.4.2 Organisation du temps de travail.....	81
4.4.3. Rémunérations.....	81
4.4.4. Relations professionnelles.....	82
4.4.5. Conditions d'hygiène et de sécurité.....	82
4.4.6. Formation.....	82
4.4.7. Emploi et insertion des travailleurs handicapés.....	82
4.4.8. Œuvres sociales.....	82
4.4.9. Importance de la sous-traitance.....	82
4.4.10. Participation des salariés au capital social.....	82
4.4.11. Equipe dirigeante.....	83
4.5 CONSEQUENCES DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE SUR L'ENVIRONNEMENT.....	83
4.5.1 Consommation de ressources en eau et matières premières et énergie.....	83
4.5.2 Mesures prises afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique.....	83
4.5.3 Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement.....	84
4.5.4 Mesures prises pour assurer la conformité de l'activité à la réglementation en matière environnementale.....	84
4.5.5 Dépenses engagées pour prévenir les conséquences de l'activité du Groupe sur l'environnement.....	84
4.5.6 L'existence de services internes de gestion de l'environnement, formation et information des salariés.....	84
4.5.7 Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.....	84
4.5.8 Montant des indemnités versées au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.....	84
4.5.9 Objectifs que la Société assigne à ses filiales en matière d'environnement.....	84
4.6 POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR.....	84
4.7 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE.....	87
4.8 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES.....	87

CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS 88

5.1 SÉLECTION DE DONNÉES FINANCIÈRES CONSOLIDÉES.....	88
5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE.....	89
5.2.1 Présentation Générale.....	89
5.2.2 Résultats Opérationnels.....	89
5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux.....	91
5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS ET DES COMPTES SOCIAUX.....	95
5.3.1. Présentation des comptes consolidés.....	95
Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés.....	95
5.3.2. Présentation des comptes sociaux.....	148
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels.....	148
5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX.....	186

CHAPITRE 6 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 187

6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE.....	187
6.1.1. Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration.....	187

6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration.....	201
6.1.3 Réunions du Conseil d'administration	204
6.1.4. Direction générale.....	204
6.1.5 Comité de direction.....	206
6.1.6 Conseil Scientifique et Comités de consultation <i>ad hoc</i>	208
6.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES.....	210
6.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	211
6.3.1 Rémunération des mandataires sociaux.....	211
6.3.2 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux.....	213
6.3.3 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux.....	214
6.3.4 Actions gratuites émises au profit de mandataires sociaux	216
6.3.5 Indemnités de départ au profit de mandataires sociaux	216
6.3.6 Opérations réalisées par les dirigeants et leurs proches sur les titres de la Société	216
6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, ACTIONS GRATUITES).....	217
6.5 RÉMUNÉRATION, ATTRIBUTIONS D'OPTIONS, DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET D' ACTIONS GRATUITES AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION	219
6.6 INDEMNITES DE DEPART AU PROFIT DE SALARIES SUITE A UNE OFFRE PUBLIQUE.....	219
6.7 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	219
6.7.1. Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce	219
6.7.2. Conventions visées à l'article L.225-39 du Code de commerce	221
6.8 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE	222
6.9 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS	222
6.10 PLAN D' ACTIONS GRATUITES	226
6.11 PRETS ET GARANTIES ACCORDES OU CONSTITUES EN FAVEUR DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE.....	227
6.12 INTERESSEMENT DU PERSONNEL	228
6.12.1 Contrats d'intéressement et de participation.....	228
6.12.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société.....	228
6.12.3 Actions gratuites de la Société attribuées au personnel.....	228

RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES (EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2007).....	229
---	------------

ANNEXE ETAPES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	235
---	------------

GLOSSAIRE.....	237
-----------------------	------------

CALENDRIER INDICATIF DES DATES DE PUBLICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES.....	242
--	------------

Liste des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois.....	243
--	------------

RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE.....	249
RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ETABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE LA SOCIETE NICOX, POUR CE QUI CONCERNE LES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE RELATIVES A L'ELABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIERE	276
TABLE DE CONCORDANCE.....	279

CHAPITRE 1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

M. Michele Garufi, Président du Conseil d'administration et Président Directeur Général de NicOx SA.

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et les informations du rapport de gestion (au sens de l'article 222-3 du Règlement Général de l'AMF) figurant aux sections 3.1.10, 3.1.13, 3.2.2, 3.2.5, 3.2.9, 3.3.2.7, 3.3.1, 4.1.8, 4.2, 4.4, 4.5, 5.2, 5.3, 6.1, 6.3.5, 6.6 du présent document présentent un tableau fidèle de l'évolution du chiffre d'affaires, des résultats et de la situation financière de NicOx SA et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, inclus par référence en page 8 dudit document, qui contiennent les observations suivantes relatives :

- À l'incertitude relative au litige opposant la Société et sa filiale italienne à un ancien salarié de celle-ci telle qu'exposée dans la note 17 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice 2005.

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES

Commissaires aux Comptes titulaires

PricewaterhouseCoopers Audit (siège : 63, rue de Villiers 92200 Neuilly-sur-Seine) 55, allée Pierre Ziller, Route des Dolines - BP 165 06903 Sophia-Antipolis Cedex représenté par Monsieur Philippe Willemin, Commissaires aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles	Ernst & Young Audit (siège : 11, allée de l'Arche - 92400 Courbevoie) Village d'Entreprises Green Side – 400 Av. de Roumanille BP 271 – 06905 Sophia Antipolis Cedex représenté par Monsieur Anis Nassif, Commissaires aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles
--	---

Date de début du premier mandat

2002

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 5 juin 2002 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2007

du 1er juin 2005 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2010

Commissaires aux Comptes suppléants

Monsieur Yves Nicolas
63, rue de Villiers
92200 Neuilly-sur-Seine

Madame Christine Blanc-Patin
408, avenue du Prado
13008 Marseille

Date de début du premier mandat

2002

2005

Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 5 juin 2002
jusqu'à l'issue de l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2007

du 1er juin 2005 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice clos
le 31 décembre 2010

CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION

2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2005 ET 2006

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

- les comptes consolidés et les rapports d'audit pour l'exercice 2006 figurant à la section **5.3** du document de référence de l'exercice 2006 déposé auprès de l'AMF en date du 12 mars 2007 sous le numéro D.07-0164;
- les comptes consolidés et les rapports d'audit pour l'exercice 2005 figurant à la section **5.3** du document de référence de l'exercice 2005 déposé auprès de l'AMF en date du 17 mars 2006 sous le numéro D. 06-0140.

Les parties non incluses de ces documents sont soit sans objet pour l'investisseur, soit couvertes dans un autre endroit du présent document de référence.

A notre connaissance, il n'existe pas d'autres engagements hors bilan significatifs.

A l'exception des événements décrits en paragraphe 4.7 du présent document, il n'y a pas eu de changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe survenu depuis le 31 décembre 2007 et jusqu'à la date du présent document.

2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Damian Marron
Executive Vice President Corporate Development

NicOx SA
1681 route des Dolines, Taissounières HB4
BP 313
06560 Valbonne

Tel : 04.97.24.53.00
Télécopie : 04.97.24.53.99
Site web : www.nicox.com
E-mail : marron@nicox.com

2.3 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et le cas échéant, les rapports, les courriers, les évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société ; les informations financières historiques du Groupe peuvent être consultées au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

Les informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site Internet de la Société.

CHAPITRE 3 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

3.1.1 Dénomination sociale et siège social

Dénomination sociale

NicOx SA

Siège social

1681 route des Dolines, Taissounières HB4
BP 313
06560 Valbonne
Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00

3.1.2 Forme juridique et législation applicable

Société anonyme à Conseil d'administration soumise aux dispositions du Code de commerce.

3.1.3 Date de constitution et durée de la Société

La Société a été constituée le 15 février 1996 et immatriculée le 27 février 1996 pour une durée expirant le 12 décembre 2094.

3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- la recherche, le développement et l'expérimentation en vue de la mise au point et de la mise sur le marché de produits pharmaceutiques ou para-pharmaceutiques et, en particulier, de tous composés greffés d'un groupe NO,
- la protection par tous les moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre,
- la cession de tous droits de propriété intellectuelle et la commercialisation de tous produits pharmaceutiques ou para-pharmaceutiques, et
- plus généralement, toutes opérations connexes ou complémentaires ou relatives à la gestion de ses biens meubles ou immeubles.

3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE

NicOx SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de NicOx SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

3.1.6 Consultation des documents juridiques

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux peuvent être consultés au siège social (voir paragraphe 2.3).

3.1.7 Exercice social

L'exercice social commence le 1^{er} janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.

L'assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

3.1.9 Assemblées générales (articles 13.2 et 19 des statuts)

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales dans les conditions définies par la loi. Toute assemblée générale régulièrement constituée représente l'universalité des actionnaires.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Tout actionnaire a le droit de participer aux assemblées générales, sous réserve de l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte en application du septième alinéa de l'article L. 228-1 du Code de commerce, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée générale, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint, ou
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la société sans indication de mandat, dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute assemblée générale, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Conseil d'administration mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par voie électronique.

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

3.1.10 Droits de vote

Il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires de la Société. Il n'existe pas non plus de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote.

3.1.11 Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

3.1.12 Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts)

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, dans un délai de 5 jours de bourse 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 obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et /ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

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 0,5% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

A l'obligation d'information ci-dessus, s'ajoute l'obligation légale d'information de l'Autorité des marchés financiers et de la Société, dans un délai de 5 jours de négociation, lors des franchissements de seuils à la hausse ou à la baisse 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.

En outre, toute personne qui vient à franchir le seuil du dixième ou du cinquième du capital social et/ou des droits de vote de la Société, est tenue de déclarer, dans un délai de 10 jours de bourse, à l'Autorité des marchés financiers et à la Société les objectifs qu'elle a l'intention de poursuivre au cours des 12 prochains mois. Cette déclaration précise si l'acquéreur agit seul ou de concert, s'il envisage d'arrêter ses achats ou de les poursuivre, d'acquiescer ou non le contrôle de la Société, de demander sa nomination ou celle d'une ou plusieurs personnes comme administrateur. Cette information est portée à la connaissance du public par l'Autorité des marchés financiers. En cas de changement d'intention, lequel ne peut être motivé que par des modifications importantes dans l'environnement, la situation ou l'actionnariat des personnes concernées, une nouvelle déclaration doit être établie, communiquée à l'Autorité des marchés financiers et à la Société et portée à la connaissance du public dans les mêmes conditions.

3.1.13 Conditions de modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du code de commerce, seule l'Assemblée Générale Extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL

3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions

Toute modification du capital ou des droits attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Ordinaire du 22 mai 2007 a, dans sa sixième résolution, autorisé le Conseil d'administration à procéder à l'achat par la Société de ses propres actions dans la limite de 5% du capital social, dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce et conformément aux dispositions applicables du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003 et du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (« AMF »).

Les objectifs de ce programme sont les suivants :

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action NicOx, par un prestataire de services d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'AMF ;
- la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, dans le cadre de la réglementation boursière ;

- l'attribution d'actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société ou de son Groupe, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ;
- la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de NicOx ;
- l'annulation d'actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires ;
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'AMF.

Les opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché ou de gré à gré et, le cas échéant, via des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...) et à tout moment dans le respect de la réglementation en vigueur.

La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs n'est pas limitée.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions est de 2 millions d'euros.

Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à 40 euros par action. Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat sus-mentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.

Cette autorisation est donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de dix-huit mois après la date de l'Assemblée Générale du 22 mai 2007. Elle pourra être utilisée y compris en période d'offre publique d'achat et/ou d'échange, dans les limites permises par la réglementation applicable.

Le descriptif du programme de rachat d'actions propres voté par à l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 avait été publié par la Société le 30 mars 2007.

En 2007, les opérations portant sur des actions propres ont été réalisées exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité, conclu avec Société Générale le 28 septembre 2005, conforme à la charte de déontologie établie par l'Association Française des Entreprises d'Investissement (« AFEI ») du 14 mars 2005 approuvée par l'AMF par décision du 22 mars 2005.

Par décision du 23 mai 2007, le Conseil d'administration a décidé d'utiliser cette autorisation aux fins exclusives de régularisation des cours de l'action sur le marché Eurolist d'Euronext, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité précité.

Sur la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2007, la Société a racheté 294 719 actions pour une valeur de 5 346 370 euros et a revendu 285 250 actions pour une valeur de 5 250 389 euros, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Société Générale.

Au 31 décembre 2007, la Société détenait 11 396 actions propres représentant une valeur nominale de 2 279 euros et une valeur comptable de 137 792 euros. Au 26 février 2008, le nombre d'actions auto-détenues s'élevait à 1 029.

3.2.3 Capital social au 31 décembre 2007 et à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 janvier 2008)

Au 31 décembre 2007 :

Nombre d'actions ordinaires : 47 286 968

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2.

Montant du capital émis : €9 457 393,60

Au 31 janvier 2008 :

Nombre d'actions ordinaires : 47 288 168

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2.

Montant du capital émis : €9 457 633,60.

3.2.4 Tableau d'évolution du capital statutaire au cours des trois derniers exercices.

Date	Opération	Nombre BSA/options exercées	Nombre d'actions émises/annulées	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
03.05.2006 (AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital dans le cadre d'une levée de fonds par voie de placement privé	-	4 552 000	910 400	44 609 600€	7 339 579,60€	36 697 898	0,20€
08.06.2006 (AGE 01/06/2006)	Augmentation de capital réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals	-	1 350 135	270 027	14 729 972,85€	7 609 606,60€	38 048 033	0,20€
16.02.2007 (AGE 01/06/2006)	Augmentation de capital en numéraire avec DPS	-	9 131 526	1 826 305,20	127 841 364€	9 435 911,80€	47 179 559	0,20€
26.10.2007 AGE 28/05/1999 et AGE 05/06/2002)	Augmentation de capital par exercice de bons et d'options de souscription d'actions	10 000 BSA et 74 885 options	105 817	21 163,40	1 126 231,80€	9 457 075,20€	47 285 376	0,20€

3.2.5 Capital autorisé mais non émis

Le tableau ci-après présente de façon synthétique les délégations consenties au Conseil d'administration par les assemblées générales des actionnaires des 22 mai 2007, 1^{er} juin 2006 et 1^{er} juin 2005 utilisées au cours de l'exercice 2007 :

**Délégations accordées par l'Assemblée générale au Conseil d'administration
dans le domaine des augmentations de capital en cours de validité au cours de l'exercice 2007**

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital nominale (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2007
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	8 000 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
2. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires et par APE	8 000 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
3. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. et 2. ci-dessus	15% de l'émission initiale ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
4. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes	8 000 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
5. Augmentation de capital pour rémunérer des apports en nature constitués de titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
6. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires au profit d'une catégorie d'investisseurs (investisseurs qualifiés)	8 000 000 ⁽²⁾	18 mois ⁽¹⁾	non utilisée
7. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
8. Emission de bons de souscription d'actions au profit de personnes nommément désignées	28 000	12 mois	Emission de 140 000 bons donnant droit à 140 000 actions au prix de € 21,30 le 23 mai 2007
9. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	300 000	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 410 800 actions gratuites
10. Mise en œuvre des autorisations présentées sous 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 en cas d'offre publique	8 000 000 ⁽²⁾	18 mois ⁽¹⁾	non utilisée

11. Emission de bons (article L.233-32 et L.233-33 du Code du commerce) en cas d'offre publique	9 435 911,80 ⁽³⁾	18 mois ⁽¹⁾	non utilisée
Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2006			
1. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 79 500 options de souscription d'actions (61 500 au prix de € 16,62 et 18 000 au prix de € 12,26)
Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2005			
1. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	300 000	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 161 300 options de souscription d'actions (51 700 au prix de € 17,44, 94 600 au prix de € 20,63 et 15 000 au prix de € 18,14)

⁽¹⁾ A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

⁽²⁾ Dans la limite du plafond nominal global de € 8 000 000.

⁽³⁾ Ce plafond s'ajoute au plafond nominal global de € 8 000 000.

3.2.6 Titres non représentatifs du capital

Néant.

3.2.7 Titres participatifs

Néant.

3.2.8 Capital potentiel

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 535 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») émis en vertu de cinq autorisations permettant de souscrire au total, après ajustement conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenue le 16 février 2007, 559 130,55 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 1,18% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de sa filiale NicOx Research Institute Srl n'est titulaire de BSA.

Date de l'autorisation	Juin 2003	Juin 2004	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007
Bénéficiaires	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 juillet 2003	(1)	(2)	31 mai 2006 14 décembre 2010	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010		31 mai 2011	22 mai 2012
Nombre d'actions par BSA(3)	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1
Prix d'exercice par bon (en euros)	5,20	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30
BSA exercés	-	-	-	-	10 000	-
BSA en circulation	85 000	35 000	130 000	5 000	140 000	140 000
Actions à émettre (3)	90 193	37 138	137 942	5 305	148 553	140 000

- (1) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils seront exerçables en trois tranches comme suit : à compter du 1er janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1er janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1er janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.
- (2) 125 000 bons sont exerçables immédiatement et 5 000 bons sont exerçables à compter du 31 mai 2006.
- (3) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

Options de souscription d'actions

A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient de 1,06109 au nombre d'actions à émettre par exercice des options, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé. En conséquence, le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 727 937 options de souscription d'action en circulation au 26 février 2008 s'élève à 1 867 036.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 660 267 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2007 s'élevait à 1 799 436.

L'Assemblée Générale du 28 mai 1999 a autorisé, pour une durée de cinq ans, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, des options donnant le droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la Société. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004. Au 31 décembre 2007, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 281 823 actions. Au 26 février 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettent globalement de souscrire 280 623 actions.

L'Assemblée Générale du 5 juin 2002 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 600 000 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, et pour une durée de 38 mois expirant le 5 août 2005. Au 31 décembre 2007, les options attribuées au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire, après ajustement, 593 146 actions. Au 26 février 2008, ce nombre est inchangé.

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2005 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 1 500 000 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, pour une durée de 26 mois expirant le 31 juillet 2007. Au 31 décembre 2007, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 844 967 actions. Au 26 février 2008, ce nombre est inchangé.

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2006 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, dans la limite d'un nombre maximum de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, pour une durée de 26 mois expirant le 31 juillet 2008. Au 31 décembre 2007, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 79 500 actions. Au 26 février 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006, et toujours en circulation, permettent globalement de souscrire 148 300 actions.

Au 31 décembre 2007, les options attribuées au titre des autorisations données par l'Assemblée Générale au Conseil d'administration les 28 mai 1999, 5 juin 2002, 1^{er} juin 2005 et 1^{er} juin 2006 toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 1 799 436 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune.

À titre indicatif, au 26 février 2008, (i) si les autorisations en vigueur étaient utilisées par le Conseil d'administration, (ii) si la totalité des options attribuées étaient des options de souscription d'actions et (iii) si ces options étaient intégralement exercées, soit l'émission d'un total de 2 218 736 actions se décomposant comme suit :

- (i) 1 867 036 actions au titre des attributions déjà effectuées (dont 280 623 actions au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, 593 146 actions au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, 844 967 actions au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005 et 148 300 actions au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006) ;

- (ii) 351 700 actions au titre des options restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006 ;

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 26 février 2008, détiendrait après cette émission potentielle de 2 218 736 actions nouvelles environ 0,95% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Au 26 février 2008, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis et des options de souscription attribuées et non exercées, soit 2 426 166,55 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 5,13% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 26 février 2008 :

INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Autorisation par l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'administration attribuant les options	Nombre d'options allouées par le Conseil	Prix de souscription par option	Options de souscription d'actions en circulation	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les dix premiers attributaires salariés	Point de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites	Options de souscription d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions pouvant être souscrites après ajustement (4)	
28/05/1999	19/07/2001	24 500 ⁽²⁾	62,08	0		0	19/07/2004	18/07/2007	(3)	-	24 500	0	
		1 500 ⁽²⁾	62,08	0		0		18/07/2007	(3)	-	1 500	0	
	14/12/2001	27 450 ⁽²⁾	48,42	0		15 917	14/12/2004	13/12/2007	(3)	16 872	22 150	0	
	17/04/2002	72 750 ⁽²⁾	49,72	24 535		65 259	17/04/2005	16/04/2008	(3)	6 734	46 100	78 107	
	24/07/2002	14 000 ⁽¹⁾	16,57	3 000			24/07/2005	23/07/2008	(3)	-	11 000	3 184	
	03/10/2002	5 200 ⁽¹⁾	14,10	0			03/10/2005	02/10/2008	(3)	4 776	700	0	
	13/11/2002		18 000 ⁽¹⁾	15,67	4 500			01/08/2003	12/11/2008	(3)	14 327		4 776
			36 000 ⁽¹⁾	15,67	36 000		38 200	02/12/2003	12/11/2008	(3)	-		38 200
			1 500 ⁽¹⁾	15,67	0			01/08/2004	12/11/2008	(3)	-	1 500	0
			13 650 ⁽¹⁾	15,67	1 779			01/01/2005	12/11/2008	(3)	11 005	1 500	1 888
			28 650 ⁽¹⁾	15,67	16 650		7 959	01/05/2005	12/11/2008	(3)	10 827	1 800	17 670
			1 500 ⁽¹⁾	15,67	1 500			01/08/2005	12/11/2008	(3)	-		1 592
	12/12/2002		72 000 ⁽¹⁾	15,67	24 000	25 467		13/11/2005	12/11/2008	(3)	-	48 000	25 467
			15 000 ⁽¹⁾	16,10	0			01/10/2003	11/12/2008	(3)		15 000	0
			60 000 ⁽¹⁾	16,10	0			01/08/2004	11/12/2008	(3)	-	60 000	0
			51 000 ⁽¹⁾	16,10	0			01/01/2005	11/12/2008	(3)	-	51 000	0
			25 500 ⁽¹⁾	16,10	0			01/05/2005	11/12/2008	(3)	-	25 500	0
			9 000 ⁽¹⁾	16,10	9 000		9 550	01/08/2005	11/12/2008	(3)	-	0	9 550
	05/06/2002	24/07/2002	20 700 ⁽¹⁾	16,10	20 000		21 222	12/12/2005	11/12/2008	(3)	-	700	21 222
			83 000 ⁽¹⁾	2,02	68 617		82 236	15/04/2006	14/04/2009	(3)	15 264	0	72 809
			19 200 ⁽¹⁾	5,12	5 800			23/07/2006	22/07/2009	(3)	5 837	7 900	6 158
	05/06/2002	24/07/2002	30 000 ⁽¹⁾	16,57	-			24/07/2005	23/07/2008	(3)	-	30 000	0
			15/04/2003	200 000 ⁽¹⁾	2,02	53 356	26 528	32 895	15/04/2006	14/04/2009	(3)	12 357	135 000

	19/10/2004	84 700 ⁽¹⁾	3,60	78 700		74 280	19/10/2007	18/10/2010	(3)		6 000	83 516
	20/12/2004	16 900 ⁽¹⁾	3,63	15 400			20/12/2007	19/12/2010	(3)	-	1 500	16 348
	06/04/2005	207 000 ⁽¹⁾	4,08	194 500	42 444	80 647	06/04/2008	05/04/2011	(3)	-	12 500	206 402
	02/06/2005	227 500 ⁽¹⁾	4,10	217 000	84 888	142 190	02/06/2008	01/06/2011	(3)	-	10 500	230 262
	02/06/2005	186 500 ⁽¹⁾	4,10	180 500		61 544	02/06/2008	01/06/2011	(3)	-	6 000	191 550
	05/07/2005	156 000 ⁽¹⁾	3,93	61 500		65 258	05/07/2008	04/07/2011	(3)	-	94 500	65 258
	13/10/2005	24 200 ⁽¹⁾	4,07	24 200			13/10/2008	12/10/2011	(3)	-	0	25 682
	15/12/2005	15 000 ⁽¹⁾	3,53	15 000			15/12/2008	14/12/2011	(3)	-	0	15 917
	30/01/2006	311 000	3,49	285 000	56 769	136 249	30/01/2009	29/01/2012	(3)	-	26 000	302 440
	25/07/2006	36 600	9,98	36 600			25/07/2009	24/07/2012	(3)	-	0	38 842
	25/10/2006	52 000	11,44	45 400			25/10/2009	24/10/2012	(3)	-	6 600	48 178
	29/03/2007	51 700	17,44	51 700			29/03/2010	28/03/2013	(3)	-	0	51 700
	23/05/2007	94 600	20,63	90 400			23/05/2010	22/05/2013	(3)	-	4 200	90 400
01/06/2005	27/07/2007	15 000	18,14	15 000			27/07/2010	26/07/2013	(3)	-	0	15 000
	26/10/2007	61 500	16,62	61 500			26/10/2010	25/10/2013	(3)	-	0	61 500
	18/12/2007	18 000	12,26	18 000			18/12/2010	17/12/2013	(3)	-	0	18 000
01/06/2006	23/01/2008	68 800	10,66	68 800			23/01/2011	22/01/2014	(3)	-	0	68 800
		2 457 100		1 727 937	236 096	833 406			(3)	97 999	651 650	1 867 036

(1) Une option permet de souscrire 1,06109 action.

(2) Une option permet de souscrire 3,18327 actions.

(3) souscription.

(4) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'actions.

Actions gratuites

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du personnel ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminerait parmi les salariés et mandataires sociaux éligibles de la Société ou de ses filiales. Cette autorisation prévoit que le Conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007 ne pourront donner droit à un nombre total d'actions supérieur à 1 500 000 actions nouvelles ou existantes, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de l'autorisation proposée ne pourra excéder 300 000 euros.

L'Assemblée a fixé à deux ans respectivement les durées minimales de la période d'acquisition et de la période de conservation des actions mais a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Au 31 décembre 2007, la Société a attribué 410 800 actions gratuites en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007. Il est précisé que le Conseil a décidé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions représentant 254 900 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres attributions représentant 155 900 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 53 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées au 31 décembre 2007 devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Sur recommandation du Comité des rémunérations, le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, s'est accordé sur le principe selon lequel les attributions d'actions gratuites seraient limitées aux salariés suivants : Vice Présidents, Directeurs Senior, Directeurs ayant plus d'un an d'ancienneté et employés ayant plus de 5 ans d'ancienneté. Ce critère avait été précédemment appliqué pour la totalité des attributions d'actions gratuites intervenues en 2007.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, que s'agissant des attributions à intervenir à compter du 1^{er} janvier 2008, l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées serait subordonnée à l'accomplissement, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs de la Société fixés pour l'année au cours de laquelle le Conseil d'administration a décidé de l'attribution, ceci impliquant que les bénéficiaires ne recevront pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition applicable, dans l'hypothèse où la condition précitée ne serait pas remplie à la fin de l'année considérée.

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
Total	410 800			

Au 31 décembre 2007, les actions gratuites attribuées au titre de l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007, portaient globalement sur 410 800 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, étant précisé que la période d'acquisition n'est arrivée à échéance pour aucune des actions attribuées. Au 26 février 2008, les actions gratuites attribuées au titre de l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007, portaient globalement sur 678 600 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune.

À titre indicatif, au 26 février 2008, (i) si les autorisations en vigueur étaient utilisées par le Conseil d'administration, (ii) si la totalité des actions ainsi attribuées étaient définitivement acquises, soit l'émission d'un total de 1 500 000 actions se décomposant comme suit :

- (i) 678 600 actions au titre des attributions déjà effectuées (dont 417 700 actions gratuites dont la période d'acquisition est fixée à deux ans à compter de la date d'attribution, suivie d'une période de conservation de deux ans, et 260 900 actions gratuites dont la période d'acquisition est fixée à quatre ans à compter de la date d'attribution, mais n'est suivie d'aucune période de conservation);
- (ii) 821 400 actions au titre des actions gratuites restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 22 mai 2007.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF), détiendrait après cette émission potentielle de 1 500 000 actions nouvelles environ 0,97 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF)..

Au 26 février 2008, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis, des options de souscription attribuées et non exercées, et des actions gratuites attribuées et non définitivement acquises, soit 3 104 766,55 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 6,57% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

3.2.9 Pouvoirs du Conseil d'administration pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique

L'Assemblée Générale extraordinaire du 22 mai 2007 a voté diverses délégations au Conseil d'administration, d'une durée de dix-huit mois, (voir tableau des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée générale au Conseil d'administration dans le domaine des augmentations de capital ci-

dessus) qui autorisent le Conseil d'administration, dans le cadre d'une offre publique « hostile » sur les titres NicOx, de mettre en œuvre des moyens de défense et d'être en mesure de négocier certaines conditions de ladite offre.

Ces délégations permettent au Conseil d'utiliser les différentes délégations aux fins d'augmentation de capital autorisées par l'Assemblée générale, aux fins d'augmentation du capital en cas d'offre publique d'achat ou d'offre publique d'échange et de procéder à l'émission à titre gratuit à tous les actionnaires de la Société de bons de souscription d'actions permettant de souscrire, à des conditions préférentielles, à une ou plusieurs actions de la Société en cas d'offre publique visant la Société.

3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

3.3.1 Actionnariat de la Société

A la connaissance de la Société, l'actionnariat se répartit comme suit au 31 janvier 2008 :

Au 31 janvier 2008			
Nom	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds	11 794 612	24,94	24,95
QVT Fund LLP	1 818 181	3,84	3,85
AQR Capital Management ⁽¹⁾	926 513	1,96	1,96
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 000	2,85	2,85
Baker Brothers Investments	1 034 737	2,19	2,19
Groupe HealthCap ⁽²⁾	576 600	1,22	1,22
Michele Garufi (Président Directeur Général NicOx SA)	754 529	1,59	1,6
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Research Institute Srl) ⁽³⁾	600 302	1,27	1,27
Public autres	28 410 437	60,1	60,11
Auto-détenues	22 257	0,04	-
Total	47 288 168⁽⁴⁾	100	100

(1) Soit 100,546 actions détenues par AQR Global Stock Selection Master Account, L.P., 164,154 actions détenues par AQR Global Stock Selection HV Master Account LTD et 661,813 actions détenues par Managed Accounts.

(2) Soit 334 428 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 242 172 actions détenues par HealthCap KB.

(3) Elizabeth Robinson, co-fondateur de la Société, est Président de NicOx Research Institute Srl depuis janvier 2006.

(4) Nombre d'actions existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Oppenheimer Funds est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de différents fonds. Elizabeth Robinson et Michele Garufi ne sont pas résidents français.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre personne physique ou morale détenant directement, indirectement ou de concert 2% ou plus du capital ou des droits de vote de la Société. Il est rappelé qu'il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double, ni de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote. Il est précisé que l'écart existant entre le nombre d'actions et les droits de vote résulte du nombre d'actions auto-détenues acquises par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité.

Au 26 février 2008, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 800 635 actions, soit 1,69% du capital et 1,69% des droits de vote sur la base du nombre d'actions

existantes au 31 janvier 2008, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires et ne connaît pas le nombre d'actions détenues par les salariés du Groupe.

Il est précisé qu'au 26 février 2008, le nombre d'actions auto-détenues s'élevait à 1 029, contre 13 144 au 31 décembre 2007.

Pacte d'actionnaires

A la connaissance de la Société il n'existe pas de pactes d'actionnaires.

Nantissements, garanties et sûretés

Au 31 décembre 2007, aucun nantissement des actions NicOx au nominatif pur n'est inscrit dans le registre des mouvements de titres et dans les comptes d'actionnaires de la Société. Les titres et le fonds de commerce des filiales de NicOx ne font l'objet d'aucune sûreté. Les garanties et sûreté consenties par NicOx sur des actifs sont mentionnées dans la note 20.2 des comptes consolidés.

3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années

3.3.2.1 Levée de fonds par voie de placement privé en 2006

En mai 2006, la Société a effectué une levée de fonds par voie de placement privé en faisant usage de l'autorisation votée par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 1^{er} juin 2005. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 45 520 000 euros. L'augmentation de capital, d'un montant nominal de 910 400 euros par émission de 4 552 000 actions nouvelles admises sur le marché Eurolist d'Euronext Paris sur la même ligne de cotation que les actions anciennes, était réservée à 43 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et/ou biotechnologique. Des investisseurs américains et européens ont participé à cette opération. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 27 avril 2006 dans le cadre des modalités fixées par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 1^{er} juin 2005, était de 10 euros par action, prime d'émission incluse. Les 4 552 000 actions nouvelles représentaient 14,16% du capital social avant augmentation du capital et 12,40% après l'augmentation. Cette opération a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n°06-0132 de l'AMF en date du 3 mai 2006.

Liste des sociétés et fonds bénéficiaires de l'augmentation de capital :

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
Oppenheimer Funds plc – Oppenheimer Global Fund	1 530
Atlas Global Growth Fund	17 800
Clarington Global Equity Fund	11 730
Security Equity Fund – Global Series	7 430
SBL Fund – Series D (Global Series)	26 870
Clarington Global Income Fund	3 470
Ultra Series Fund Global Securities Fund	2 410
JNL/ Oppenheimer Global Growth Fund	13 880
Oppenheimer Global Fund	757 940
Clarington Global Equity Class	1 890

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
Oyster World Opportunities	6 330
TD Global Select Fund	38 400
Oppenheimer Global Securities Fund/ VA	163 560
Metropolitan Series Fund, Inc. - Oppenheimer Global Equity Portfolio	15 070
ING Oppenheimer Global Portfolio	124 500
USAZ Oppenheimer Global Fund	8 850
MassMutual Premier Global Fund	36 100
OFITC Global Fund	12 240
QVT Fund LP	550 000
D.E. Shaw Meniscus International, Inc.	500 000
Radcliffe SPC, Ltd. for and on behalf of the class A Convertible Crossover Segregated Portfolio	300 000
UBS O'Connor LLC fbo O'Connor PIPES Corporate Strategies Master Limited	300 000
Capital Ventures International	250 000
Grafton Capital Limited	200 000
Cranshire Capital, LP	195 000
SDS Capital Group SPC, Ltd	150 000
Lacuna Sicav – Lacuna APO Biotech Subfund	100 000
Al-Midani Investment Company	100 000
Enable Growth Partners LP	70 000
Enable Opportunity Partners LP	10 000
Pierce Diversified Strategy Master Fund LLC	20 000
Iroquois Master Fund Ltd.	100 000
Kings Road Investments Ltd.	100 000
Merrion Capital Group	70 000
Compania Intl Financiera	50 000
Nite Capital, LP	50 000
CCR Chevrillon Philippe	40 000
Truk Opportunity Fund, LLC	36 800
Truk International Fund, LP	3 200
ComInvest Asset Management S.A.	35 000
Micoud Investments Ltd	30 000
Franklin M. Berger	25 000
FCP CIC Nouveau Marché	17 000
Total	4 552 000

3.3.2.2. Augmentation du capital réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals en juin 2006

La Société et Pfizer Inc. (« Pfizer ») ont signé un contrat de souscription (*Stock Purchase Agreement*) en date du 1^{er} mars 2006, aux termes duquel Pfizer s'est engagé à souscrire à une augmentation de capital de la Société pour un montant global de 15 millions d'euros, prime d'émission incluse, avec une prime de 4,9% sur le cours de l'action de la Société. Pfizer a exercé la faculté que lui ouvrait le contrat de se substituer, pour cette augmentation de capital réservée, sa filiale à 100% Pfizer Overseas Pharmaceuticals.

En vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 1^{er} juin 2006, le Conseil d'administration a décidé le 1^{er} juin 2006 de procéder à une augmentation de capital d'un montant nominal de 270 027 euros, par émission de 1 350 135 actions de 0,2 euro de valeur nominale, au prix unitaire de 11,11 euros, soit un montant total, prime d'émission incluse de 14 999 999,85 euros, dont la souscription a été réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals.

3.3.2.3 Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires en février 2007

En vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 1^{er} juin 2006, le Conseil d'administration a, le 18 janvier 2007, délégué tous pouvoirs à son Président Directeur Général à l'effet de réaliser une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires. En vertu de cette délégation, le Président Directeur Général a, le 29 janvier 2007, décidé de procéder à une augmentation de capital d'un montant nominal de 1 826 305,20 euros, par émission de 9 131 526 actions de 0,2 euro de valeur nominale au prix unitaire de €14,20, soit un montant total, prime d'émission incluse de 129 667 669,20 euros. Le règlement-livraison des actions nouvelles est intervenu le 16 février 2007. Cette opération a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 07-021 de l'AMF en date du 18 janvier 2007.

3.3.2.4 Exercice de bons de souscription d'actions

Au cours de l'exercice 2007, 10 000 bons ont été exercés, ce qui a généré l'émission de 10 610 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 2 122 euros. Au cours des exercices 2005 et 2006, aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé. Il est précisé qu'aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé du 1^{er} janvier au 26 février 2008.

3.3.2.5 Exercice d'options de souscription d'actions

Au cours de l'exercice 2007, 76 383 options de souscription d'actions ont été levées, ce qui a généré l'émission de 95 844 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 19 168,80 euros. Au cours des exercices 2005 et 2006, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée. Il est précisé qu'aucune option de souscription d'actions n'a été exercée du 1^{er} janvier au 26 février 2008.

3.3.2.6 Evolution de l'actionnariat

Sur la base des informations dont dispose la Société, l'évolution de l'actionnariat de la Société est la suivante :

	Au 31 décembre 2005			Au 31 décembre 2006			Au 31 décembre 2007		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Apax CRIII	614 418	1,91	1,92	-	-	-	-	-	-
Groupe Healthcap	909 277 ⁽¹⁾	2,83	2,85	909 277 ⁽¹⁾	2,39	2,39	576 600 ⁽²⁾	1,22	1,22
Groupe JP Morgan ⁽³⁾	3 380 008	10,51	10,59	-	-	-	-	-	-
AQR Capital Management ⁽⁴⁾							926 513	1,96	1,96
Oppenheimer Funds	7 793 788	24,25	24,41	9 485 873	24,93	24,93	11 794 612	24,94	24,94
State Street	551 589	1,72	1,73	-	-	-	-	-	-
QVT Fund LLP	1 818 181	5,66	5,00	1 818 181	4,78	4,78	1 818 181	3,84	3,84
Federated Kaufmann Fund	1 569 384	4,88	4,89	-	-	-	-	-	-
Framlington Funds	1 460 000	4,54	4,57	1 460 000	3,84	3,84	-	-	-
-Baker Brothers Investments	1 034 737	3,22	3,24	1 034 737	2,72	2,72	1 034 737	2,18	2,18
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	-	-	-	1 350 135	3,55	3,55	1 350 135	2,86	2,86
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	794 529	2,47	2,49	754 529	1,98	1,98	754 529	1,6	1,6
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	608 302	1,89	1,91	600 302	1,58	1,58	600 302	1,27	1,27
Auto-détenues	22 158	0,07	-	2 222	0,01	-	13 144	0,03	-
Public	11 496 827	35,76	36,02	20 632 777	54,22	54,23	28 418 215	60,1	60,13
Total	32 145 898	100	100	38 048 033	100	100	47 286 968	100	100

(1) Soit 527 381 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 381 896 actions détenues par HealthCap KB.

(2) Soit 334 428 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 242 172 actions détenues par HealthCap KB.

(3) Soit 2 454 293 actions qui étaient détenues par JP Morgan Chase et 925 715 actions qui étaient détenues par JP Morgan Securities Ltd. JP Morgan Securities Ltd. est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de plusieurs clients dont la Société ignore s'ils sont résidents ou non-résidents.

(4) Soit 100,546 actions détenues par AQR Global Stock Selection Master Account, L.P., 164,154 actions détenues par AQR Global Stock Selection HV Master Account LTD et 661,813 actions détenues par Managed Accounts.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote. Il est précisé que l'écart existant entre le nombre d'actions et les droits de vote résulte du nombre d'actions auto-détenues acquises par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité.

3.3.2.7. Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux reçues depuis le dépôt du document de référence pour 2006

- Par AQR Capital Management, LLC :

une déclaration en date du 24 août 2007 pour le franchissement à la baisse des seuils de 2% du capital et des droits de vote.

3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

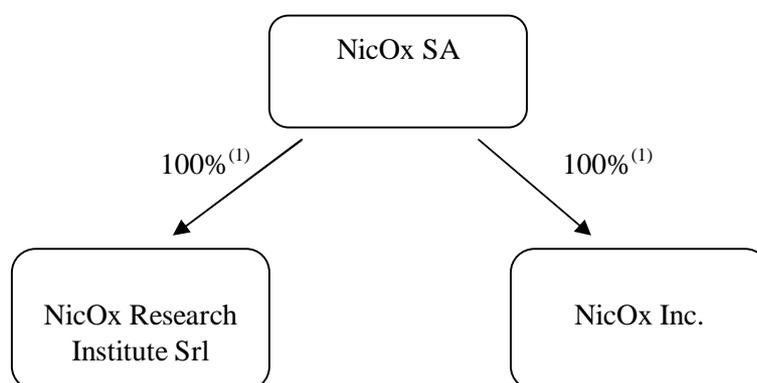
Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

Le Groupe n'a connaissance d'aucun accord susceptible d'entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société.

3.3.4 Engagement de conservation de titres

Dans le cadre de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires intervenue le 16 février 2007, la Société s'était engagée, vis-à-vis des Coordinateurs Globaux et Teneurs de Livre Associés, Merrill Lynch International et UBS Investment Bank à ne pas, sans l'accord de ces derniers, notamment, émettre, offrir au public, vendre, nantir ou prêter des actions, valeurs mobilières ou droits donnant accès au capital pendant un délai de 180 jours à compter du 29 janvier 2007. Cet engagement est arrivé à expiration fin juillet 2007.

3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2007



(1) Il s'agit du pourcentage du capital et des droits de vote.

NicOx SA est la société mère du Groupe dont toutes les filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

L'activité de NicOx Research Institute, Srl (« NicOx Srl ») s'organise dans le cadre du centre de recherche ouvert en Italie, près de Milan, en septembre 2001 et consiste principalement à coordonner les activités de recherche du Groupe.

Dans le cadre d'un contrat de prestation de services en date du 20 juillet 2000 à effet du 1er octobre 1999, NicOx Srl fournit à la Société divers services liés aux programmes de recherche et développement définis par la Société. Ces services sont rémunérés moyennant le paiement par la Société des coûts liés à ces prestations, augmentés de 5%. Le contrat prévoit que la propriété intellectuelle résultant des activités de recherche de NicOx Srl appartient à la Société. Par ailleurs, selon amendement n°1 en date du 14 novembre 2005 à effet du 1er janvier 2005, les parties sont convenues que le coût des services rendus par NicOx Srl ne sera pas soumis à la rémunération de 5% prévue audit contrat du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts sont couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers. En vertu d'un amendement n°2 du 20 juillet 2007 à effet, retroactivement, au 1er janvier 2007, il a été convenu que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

Par ailleurs, un contrat de prestations de services techniques et de management dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Srl et de l'expertise dont dispose NicOx SA a été conclu le 2 janvier 2004 à effet du 1^{er}

janvier 2004. Ce contrat se renouvelle annuellement par tacite reconduction. Il peut être résilié moyennant un préavis de 90 jours avant sa date anniversaire.

La Société a conclu, le 2 janvier 2002, une convention de compte courant avec NicOx Srl pour permettre à NicOx Srl de financer ses activités de recherche. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux de 4%. Ce contrat est conclu pour une durée indéterminée. Il peut être résilié à tout moment et sans justification moyennant un préavis de 2 mois.

Une convention de compensation a été conclue le 2 janvier 2002 entre la Société et sa filiale. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par la Société à sa filiale au titre du contrat de prestation de service et des sommes dues par NicOx Srl au titre de la convention de compte courant. La convention de compensation du 2 janvier 2002 a été amendée pour inclure, à compter de janvier 2004, les sommes dues par NicOx Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004. Ce contrat est conclu pour une durée indéterminée. Il peut être résilié à tout moment et sans justification moyennant un préavis de 2 mois.

Il est précisé que la Société et NicOx Srl n'ont pas de dirigeants communs.

NicOx Srl ne détient pas d'actifs stratégiques, l'ensemble de la propriété industrielle appartenant à NicOx SA.

Au 31 décembre 2007, les soldes intermédiaires de gestion significatifs pour NicOx Srl et NicOx Inc. sont les suivants :

	NicOx Srl	NicOx Inc
Chiffre d'affaires	7 599 000€	2 179 000€
Résultat d'exploitation	403 000€	(2 000)€
Résultat courant avant impôts	408 000€	(2 000)€
Résultat après impôts	222 000€	(6 000)€

L'activité de NicOx, Inc. filiale américaine de la Société, avait été mise en sommeil entre juin 2003 et fin janvier 2007, afin de réduire les dépenses opérationnelles du Groupe. En février 2007, ses activités ont repris aux fins, notamment, de coordonner les activités cliniques de la Société en Amérique du Nord et de préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis.

Dans le cadre d'un contrat de prestation de services conclu le 28 juillet 2000, NicOx, Inc. fournit à la Société divers services liés au développement des activités de la Société, notamment aux accords de licence et à la communication auprès du monde scientifique et financier. Ces services sont rémunérés moyennant le paiement par la Société des coûts liés à ces prestations, augmentés de 5%. Ce contrat se renouvelle par tacite reconduction et peut être résilié moyennant un préavis de 90 jours avant sa date anniversaire. Il est demeuré en vigueur malgré la mise en sommeil des activités de NicOx Inc. entre juin 2003 et fin janvier 2007. En vertu d'un amendement n°1 du 11 décembre 2007 qui a étendu les services pouvant être rendus par NicOx Inc. à la Société dans le cadre de cet accord pour y intégrer des services liés à la conduite des études cliniques en Amérique du Nord et à la préparation de la commercialisation du naproxcinod, il a été convenu que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

Par ailleurs, un contrat de prestations de services techniques et de management dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Inc de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion, et en matière de recherche et développement clinique et de marketing, en fonction des demandes exprimées par NicOx Inc. et de l'expertise dont dispose NicOx SA, a été conclu le 11 décembre 2007 à effet du 1er janvier 2007. Ce contrat se renouvelle annuellement par tacite reconduction. Il peut être résilié moyennant un préavis de 90 jours avant sa date anniversaire.

Il est précisé que la Société et NicOx Inc. ont le même Président, Monsieur Michele Garufi.

L'activité des filiales de la Société est entièrement dépendante de la Société.

Tableau de synthèse des relations mère-filiales :

Valeurs en consolidation (sauf dividendes) en K€	Filiale ou sous-groupe 1 NicOx Srl	Filiale ou sous-groupe 2 NicOx Inc.	Autres filiales	Société cotée NicOx SA	Total consolidé
Actif immobilisé (y compris écarts d'acquisition)	2 057	47 781	-	1 080	3 184
Endettement financier hors groupe	-	-	-	29	29
Trésorerie au bilan	49	106	-	143 288	143 443
Flux de trésorerie liés à l'activité	(21)	105	-	(29 622)	(29 538)
Dividendes versés dans l'exercice et revenant à la société cotée	-	-	-	-	-

3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Les actions de la Société sont admises et cotées sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, compartiment B, sous le symbole « COX ». NicOx est incluse dans l'échantillon des valeurs composant l'indice CAC Mid 100 et l'indice SBF 120.

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, depuis janvier 2007.

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions en nombre de titres
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	
Janvier 2007	17,37	21,97	20,10	8 244 370
Février 2007	16,10	21,65	19,79	8 815 083
Mars 2007	16,25	20,15	17,66	5 383 217
Avril 2007	18,25	20,40	19,02	3 374 382
Mai 2007	19,16	22,49	21,00	5 743 292
Juin 2007	17,69	21,40	19,52	4 302 115
Juillet 2007	15,69	18,87	17,98	2 811 079
Août 2007	16,35	20,10	17,83	5 164 106
Septembre 2007	15,97	18,60	16,84	3 925 156
Octobre 2007	15,70	17,69	16,49	3 836 302
Novembre 2007	9,84	16,82	13,60	8 898 456
Décembre 2007	10,60	13,24	11,97	3 515 019
Janvier 2008	7,51	12,50	10,07	6 626 491

3.5 DIVIDENDES

La Société n'a pas distribué de dividendes au titre des cinq derniers exercices. La Société envisage d'affecter tous fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et ne prévoit pas, en conséquence, de distribuer de dividendes à l'avenir (cf. paragraphe 4.2.18).

CHAPITRE 4 RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX

4.1 PRESENTATION DE NICOX

NicOx est une société biopharmaceutique axée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. NicOx est un leader mondial dans le domaine de la technologie de libération de l'oxyde nitrique, une approche innovatrice en matière de pharmacothérapie qui exploite les propriétés bénéfiques de l'oxyde nitrique dans le but de développer de nouveaux médicaments possédant des profils thérapeutiques potentiellement améliorés. La Société a développé un vaste portefeuille de produits équilibré comprenant un candidat-médicament en phase 3 de développement pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose et trois autres candidats-médicaments en phase 2 ainsi qu'un candidat-médicament en phase 1, développés avec des partenaires. NicOx a conclu d'importants accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques leaders en vue d'utiliser sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique, avec Pfizer, Inc. (« Pfizer ») dans le domaine de l'ophtalmologie et avec Merck & Co, Inc. (« Merck ») dans le domaine de l'hypertension. NicOx a été constituée en France en 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a intégré l'indice SBF 120 en juin 2007.

Le produit candidat le plus avancé de NicOx, le naproxcinod, est le premier CINOD (*Cox-Inhibiting Nitric Oxide Donator*) d'une nouvelle catégorie de médicaments expérimentaux anti-inflammatoires et analgésiques. Le Groupe développe le naproxcinod, actuellement en phase 3 de développement, en tant qu'agent anti-inflammatoire pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

NicOx estime que naproxcinod peut constituer une nouvelle pharmacothérapie importante dans le cadre du traitement des signes et symptômes de l'arthrose, étant donné son profil d'efficacité et de sécurité d'emploi, surtout parce qu'il ne présente potentiellement pas d'effet néfaste sur la pression artérielle à la différence de la pharmacothérapie standard et en raison de sa bonne tolérabilité gastro-intestinale et de son profil de sécurité d'emploi. Le programme de phase 3 sur l'efficacité requis pour l'approbation réglementaire du naproxcinod consiste en trois études pivotales de phase 3 (études 301, 302 et 303). NicOx a annoncé en octobre 2006 les premiers résultats positifs de la première étude (étude 301) menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou. Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg *bid* (c'est-à-dire deux fois par jour) se sont, de manière statistiquement hautement significative révélés plus efficaces que le placebo en termes de mesures de la variation moyenne entre les valeurs de base et celles à la 13^{ème} semaine, sur les trois critères principaux d'évaluation de l'étude. En outre, les données relatives à la tension artérielle pour les deux dosages de naproxcinod ont montré une réduction durable par rapport aux valeurs de base et à celles obtenues avec le naproxène, un AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) communément prescrit pour l'arthrose, et ce à toutes les étapes ayant fait l'objet de mesures, ce qui confirme les données cliniques publiées antérieurement.

En décembre 2007, la Société a finalisé avec succès le recrutement de 1020 patients souffrant d'arthrose du genou dans la deuxième étude pivotale de phase 3 pour le naproxcinod (étude 302). L'étude 302 vise à évaluer l'efficacité du naproxcinod pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose aux 13^{ème} et 26^{ème} semaines ainsi qu'à fournir des données de pression artérielle complémentaires. Les résultats sur l'efficacité issus de cette étude sont attendus au troisième trimestre 2008. Initiée en juin 2007, la troisième et dernière étude pivotale de phase 3 (étude 303) est un essai de 13 semaines menée chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche dont les résultats sont attendus au quatrième trimestre 2008. L'objectif de cette étude 303 consiste à démontrer l'efficacité du naproxcinod à soulager les signes et symptômes de l'arthrose de la hanche ainsi qu'à fournir des données complémentaires sur la sécurité d'emploi incluant des données supplémentaires sur le profil de pression artérielle du naproxcinod par comparaison avec des traitements déjà existants. Sous réserve de ces résultats, NicOx prévoit la soumission mi-2009 d'un dossier d'enregistrement aux Etats-Unis (*New Drug Application*, NDA) auprès de la FDA (*United States Food and Drug Administration*). Tant la FDA que l'EMA (l'Agence Européenne des Médicaments), ont confirmé qu'à l'heure actuelle, aucune étude de grande ampleur portant sur les effets cardiovasculaires à long terme ne sera requise à des fins de dépôt réglementaire pour naproxcinod, ce qui constitue une avancée importante.

L'arthrose se caractérise par une inflammation des articulations et constitue la forme d'arthrite la plus répandue. Environ 33 millions de personnes souffrent d'arthrose aux Etats-Unis et environ 39 millions de personnes

souffrent de cette même pathologie dans les cinq marchés clés de l'Europe (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne). Pendant des décennies, les AINS ont été la principale catégorie de médicaments prescrits pour le traitement des symptômes de l'arthrose. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme étant d'une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments, en cas d'utilisation prolongée, est sous-optimal et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'ulcères et d'hémorragies postopératoires prolongées. Des inhibiteurs de la COX-2 ont été développés en vue de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux des AINS non-sélectifs. Cependant, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs ont été récemment associés, à divers degrés, à des élévations de la tension artérielle et à un risque accru de graves accidents cardiovasculaires, tels que des crises cardiaques et des accidents cérébrovasculaires, créant ainsi le besoin de développer de nouveaux médicaments possédant de meilleurs profils en termes de sécurité d'emploi, car on considère que de légères élévations de la tension artérielle contribuent à un accroissement des risques d'accidents cardiovasculaires et de la mortalité. Ceci est considéré comme l'une des causes possibles de l'augmentation des accidents cardiovasculaires liés à l'utilisation des AINS. En septembre 2004, Merck, a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-2, VIOXX (rofécoxib). À la suite de cette annonce, des avertissements ont été ajoutés par la FDA sur l'étiquetage de tous les AINS prescrits sur ordonnance afin de décrire ce risque, y compris un avertissement spécifique soulignant les risques sur la pression artérielle. La demande pour une nouvelle pharmacothérapie qui n'aurait pas d'effet néfaste sur la pression artérielle est particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, laquelle touche 50 % des patients atteints d'arthrose⁽¹⁾. En dépit des préoccupations relatives à la sécurité d'emploi, les ventes mondiales des AINS atteignaient 12,3 milliards de dollars US en avril 2007⁽¹⁹⁾. Étant donné la vaste opportunité commerciale et la demande relative à un AINS plus sûr, NicOx estime que le naproxénol peut potentiellement devenir l'un des médicaments de choix leader pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose en raison de son efficacité ainsi que son profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, notamment l'absence potentielle d'effets secondaires néfastes sur la tension artérielle.

NCX 4016 était en phase 2 de développement clinique pour le traitement du diabète de type 2. Ce programme a été mis en attente au cours de l'année 2007, suite à des résultats inattendus de tests *in vitro* observés avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016. NicOx n'a pas obtenu d'autres résultats pouvant confirmer un potentiel problème concernant le NCX 4015. Néanmoins, à l'issue d'une évaluation interne approfondie des projections de développement du NCX 4016 en termes de coûts et de délais, le Conseil d'administration de la Société a décidé, le 28 février 2008, de mettre fin au développement du NCX 4016 et de concentrer ses ressources sur le développement du naproxénol et des autres composés de son portefeuille.

Outre le naproxénol, NicOx possède trois candidats-médicaments donneurs d'oxyde nitrique en phase 2 et un en phase 1 de développement en collaboration avec des partenaires :

- PF-03187207, développé avec Pfizer pour le traitement du glaucome, avec deux études actuellement en cours aux États-Unis et au Japon ;
- TPI 1020, en phase 2 de développement clinique avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. (« Topigen ») pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ;
- NCX 1510, en développement avec Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007) pour le traitement nasal topique de la rhinite allergique ;
- Des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique, en phase 1 de développement clinique avec Merck.

Deux des principaux programmes de NicOx ont été créés en partenariat avec des sociétés pharmaceutiques leaders, Pfizer et Merck. En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un important accord allouant à Pfizer les droits exclusifs de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de la Société sur l'ensemble du secteur ophtalmologique pour la recherche, le développement et la commercialisation. En vertu de cet accord, NicOx pourrait recevoir des paiements échelonnés supérieurs à 300 millions d'euros, outre des redevances sur le chiffre d'affaires net réalisé pour chaque produit commercialisé. En janvier 2008, NicOx a annoncé la prolongation d'une année supplémentaire de la phase de recherche prévue par cet accord avec Pfizer. L'accord de 2006 faisait suite à un accord conclu avec Pfizer en août 2004 portant sur la recherche et développement d'analogues de la

prostaglandine F2-alpha donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement du glaucome. En vertu de cet accord de 2004, Pfizer a déposé une *Investigational New Drug* (IND) auprès de la FDA et a initié en mars 2007 aux Etats-Unis la première étude clinique de phase 2 sur le candidat sélectionné pour le développement, le PF-03187207. Une seconde étude de phase 2 a débuté au Japon en janvier 2008. En vertu de l'accord conclu en août 2004, NicOx pourrait recevoir des paiements échelonnés à concurrence de 32 millions d'euros, outre les redevances qu'elle percevrait sur le chiffre d'affaires net réalisé pour tout produit commercialisé.

En mars 2006, suite à un premier accord de collaboration dans le domaine de la recherche conclu en août 2003, NicOx a conclu un accord important avec Merck pour le développement de médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de la Société. L'accord couvre des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs des principales classes d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la pression artérielle élevée, des complications liées à l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. NicOx a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. En janvier 2007, la première étape générant un paiement de 5 millions d'euros prévu par l'accord a été atteinte avec l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire sur le premier composé candidat au développement sélectionné par les deux sociétés. Suite à la revue par la FDA aux Etats-Unis d'un dossier d'IND exploratoire pour ce candidat médicament, Merck a initié en juillet 2007 la première d'une série d'études cliniques planifiées sur ce premier candidat médicament, générant un second paiement d'étape de 5 millions d'euros à NicOx. La Société pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant de 269 millions d'euros, outre les redevances sur le chiffre d'affaires net réalisé pour chaque produit commercialisé. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits résultant de l'accord, moyennant une rémunération fonction du nombre de visites rendues à des médecins spécialistes aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens.

Pour ces trois accords, les paiements échelonnés potentiels dépendront de la réussite de certains programmes de recherche, des tests cliniques et des dépôts et approbations réglementaires relatifs aux modalités respectives de chacun de ces accords.

Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- *Naproxcinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire puissant présentant un nouveau mécanisme d'action en cours de développement pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.*

Le naproxcinod est le premier candidat-médicament à l'étude appartenant en propre à NicOx, d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires appelée CINOD (*COX-Inhibiting Nitric Oxide-Donating*). En octobre 2006, le naproxcinod a achevé avec succès le premier essai clinique pivotale de phase 3 (étude 301) mené chez des patients souffrant d'arthrose du genou. En avril 2007, NicOx a initié la deuxième étude pivotale de phase 3 (étude 302). Le recrutement de 1020 patients souffrant d'arthrose du genou aux Etats-Unis dans cette étude 302 a été finalisé avec succès en décembre 2007 et les résultats sur l'efficacité de cette étude sont attendus au troisième trimestre 2008. La troisième et dernière étude pivotale de phase 3 pour le naproxcinod (étude 303) randomise actuellement des patients souffrant d'arthrose de la hanche aux Etats-Unis et en Europe. NicOx prévoit de finaliser le recrutement de l'étude 303 au second trimestre 2008 avec des résultats attendus au quatrième trimestre 2008. La soumission réglementaire d'un dossier d'enregistrement (*New Drug Application*, NDA) auprès de la FDA aux Etats-Unis est prévue mi-2009. À la différence des AINS actuels, le naproxcinod semble ne pas avoir d'effet néfaste sur la pression artérielle, ce qui lui confère une qualité importante dans la mesure où une légère augmentation de la pression artérielle est un facteur de risque connu qui est associé à une augmentation de l'occurrence des maladies cardiovasculaires telles que les accidents cérébrovasculaires et l'infarctus du myocarde. La Société pense que cette avancée représente une amélioration potentielle importante par rapport aux AINS actuels et, par conséquent, le naproxcinod pourrait potentiellement devenir un anti-inflammatoire de référence pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose.

- *Leadership dans le développement des médicaments donneurs d'oxyde nitrique.*

NicOx considère que sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique offre un avantage concurrentiel important en matière de découverte et de développement de nouveaux candidats-médicaments uniques. La

Société se concentre sur le développement de thérapies novatrices qui couvrent des marchés thérapeutiques vastes et attractifs au sein desquels l'oxyde nitrique devrait dispenser de nets effets bénéfiques. Les candidats-médicaments phares de la Société ciblent les marchés de patients souffrant de maladies cardiométaboliques et inflammatoires caractérisés par une croissance stable à long terme, des besoins médicaux non satisfaits et à faible pénétration à l'échelle mondiale. En outre, NicOx pense que sa technologie de libération d'oxyde nitrique peut être appliquée aux médicaments au sein de divers domaines thérapeutiques, notamment l'ophtalmologie et les maladies respiratoires.

- *Une gamme de candidats-médicaments équilibrée dont le développement est avancé.*

Outre le naproxénod, NicOx possède trois autres composés en phase 2 de développement clinique, notamment le PF-03187207 développé par Pfizer pour le traitement du glaucome ; le TPI 1020 développé par Topigen pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et le NCX 1510 développé par Orexo (Orexo AB est venue aux droits de Biolipox AB en novembre 2007) pour le traitement topique des rhinites allergiques. De plus, NicOx dispose d'un composé en phase 1 de développement clinique, lequel est développé par Merck pour le traitement de l'hypertension.

- *Des partenariats importants avec les leaders de l'industrie, tels que Pfizer et Merck*

Deux des principaux programmes de recherche de NicOx ont été créés en partenariat avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan, Pfizer et Merck. En mars 2006, NicOx a conclu un accord important avec Pfizer qui faisait suite à un premier accord conclu en août 2004 et à accordé à Pfizer les droits exclusifs d'utilisation de la technologie brevetée de la Société sur la totalité du secteur ophtalmologique. En mars 2006, NicOx a conclu un accord important avec Merck pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de la Société. L'accord couvre les dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs des principales catégories d'agents antihypertenseurs pour le traitement de l'hypertension, des troubles cardiovasculaires et autres pathologies associées.

- *Une équipe de direction chevronnée possédant une expérience reconnue dans le domaine de la technologie de libération de l'oxyde nitrique.*

L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances, du « *business development* », des affaires commerciales et du marketing acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan telles qu'AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis. L'équipe de direction possède une expérience combinée totale de plus de 30 ans dans le domaine de la technologie de libération d'oxyde nitrique et de plus de 150 ans dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

4.1.1. Stratégie

La stratégie de NicOx consiste à développer une société biopharmaceutique, axée sur la recherche et pleinement intégrée, avec des programmes de recherche et de développement internes centrés sur les médicaments donneurs d'oxyde nitrique ciblant les secteurs des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. À ces fins, la Société prévoit de développer à l'avenir une infrastructure en matière de ventes et de marketing ciblant les médecins spécialistes dans des zones géographiques sélectionnées en vue de commercialiser un portefeuille de composés dans ces franchises thérapeutiques. Les premières initiatives, en 2007, ont consisté en le recrutement d'un Vice Président des Affaires Commerciales basé aux Etats-Unis et en la création d'un département commercial au sein du département « *Corporate Development* » lequel compte 6 personnes.

Les principaux axes de sa stratégie sont :

- *Compléter la phase 3 du développement clinique du naproxénod, le candidat-médicament phare de NicOx destiné au traitement des signes et symptômes de l'arthrose.*

En octobre 2006, la Société a annoncé les premiers résultats positifs du premier essai clinique pivotale de phase 3 (étude 301) sur l'administration du naproxcinod chez des patients souffrant d'arthrose du genou. En avril 2007, NicOx a initié la deuxième étude pivotale de phase 3 (étude 302) sur le naproxcinod et le recrutement de 1020 patients souffrant d'arthrose du genou dans cette étude menée aux États-Unis a été finalisé avec succès en décembre 2007. Les résultats sur l'efficacité de l'étude 302 sont attendus au troisième trimestre 2008. La troisième et dernière étude pivotale de phase 3 (étude 303) randomise actuellement des patients souffrant d'arthrose de la hanche aux États-Unis et en Europe. NicOx prévoit de finaliser le recrutement dans cette étude 303 au second trimestre 2008, avec des résultats sur l'efficacité attendus au quatrième trimestre 2008.

Ces trois études pivotales de phase 3 visent à démontrer que le naproxcinod est efficace à traiter les signes et symptômes de l'arthrose. En outre, le programme de phase 3 a pour but de fournir des données complémentaires sur le profil de pression artérielle du naproxcinod, en accord avec l'objectif de NicOx de démontrer que le naproxcinod n'a pas d'effet délétère sur la pression artérielle, par contraste avec les AINS existants. Les résultats de l'étude 301 de phase 3 et de l'étude 104 de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) de NicOx ont été présentés récemment lors du congrès annuel de « *l'American College of Rheumatology* » et à « *l'American Heart Association* » respectivement. Chacune des présentations incluait des données encourageantes sur le profil de pression artérielle du naproxcinod grâce à l'utilisation respective des mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements*, OBPM) et de la technique MAPA. Les études 301 et 302 disposent d'extensions à long terme qui devraient fournir des données de sécurité d'emploi sur une période d'un an ou plus. La Société prévoit de déposer un dossier d'enregistrement (*New Drug application*, NDA) auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis mi-2009. Auparavant, NicOx avait reçu une réponse positive de la FDA et de l'EMA (l'Agence Européenne des Médicaments), précisant que, dans les conditions actuelles, une étude clinique de grande ampleur sur les effets cardiovasculaires du naproxcinod ne serait pas exigée lors de la soumission d'une NDA pour le naproxcinod.

- *Maximiser la valeur de naproxcinod pour la Société par le biais de la création d'une plateforme de vente et de marketing au sein des marchés de médecins spécialistes et de marchés géographiques clés.*

NicOx détient les droits de développement et de marketing mondiaux sur le naproxcinod et évalue toutes les options stratégiques en vue de maximiser son potentiel commercial et sa valeur économique pour la Société. Ces options peuvent notamment prendre la forme d'un accord de licence ou de partenariat pour le développement de phase 3 et la commercialisation du naproxcinod, ou d'un accord de distribution avec un partenaire stratégique. La Société cherchera à conserver certains droits de commercialisation au sein de marchés sélectionnés pour la commercialisation du naproxcinod auprès de médecins spécialistes tels que les rhumatologues. Cela suppose la création d'une force de vente dédiée avant le lancement du produit, de manière à exploiter pleinement le potentiel commercial du médicament. NicOx pourrait également envisager des acquisitions pour élargir le portefeuille de produits disponibles pour la future force de vente et/ou afin d'établir une force de vente si elle considère que cela lui permettrait de créer davantage de valeur. La Société étudiera également les possibilités d'un accord de collaboration optimisé pour naproxcinod comportant des concessions de licence de produits à commercialiser par NicOx.

- *Continuer à construire un portefeuille de produits à travers le développement d'autres candidats-médicaments pour les amener au stade et au terme du développement clinique.*

NicOx possède un solide portefeuille contenant d'autres composés à différents stades de recherche et de développement, et que la Société a l'intention de continuer à avancer dans les meilleurs délais. À travers des activités de recherche et de développement ciblées, la Société a l'intention de continuer à développer de nouveaux candidats-médicaments, dont certains font déjà l'objet d'un partenariat en vertu des sept accords de collaboration conclus par la Société, et dans le cadre desquels la technologie de libération d'oxyde nitrique de cette dernière peut conduire à la création de nouveaux médicaments offrant d'évidents bénéfices cliniques et commerciaux.

- *Créer de la valeur à travers les partenariats stratégiques de NicOx, notamment avec Pfizer et Merck*

En mars 2006, NicOx a conclu deux accords de collaboration importants concernant l'utilisation de sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique. L'un de ces accords attribuait à Pfizer les droits mondiaux exclusifs sur la technologie de NicOx pour la totalité du secteur ophtalmologique et une collaboration distincte établie avec Merck vise à développer des dérivés donneurs d'oxyde nitrique appartenant à plusieurs des principales catégories d'agents antihypertenseurs. En vertu de ce dernier accord, la Société a conservé, sous certaines conditions, les droits de commercialisation auprès des médecins spécialistes dans les principaux pays tels que les Etats-Unis et certains pays européens.

NicOx reste pleinement impliquée dans ces programmes de recherche et développement et prévoit d'optimiser ces partenariats afin de créer une valeur ajoutée pour la Société et ses actionnaires grâce à la conservation de certains droits de commercialisation (avec Merck) et à de futurs paiements échelonnés et redevances. La Société reste concentrée sur la poursuite de ses partenariats, et ce afin de développer de nouveaux candidats-médicaments et de créer de la valeur ajoutée pour NicOx.

Portefeuille de candidats-médicaments

Le tableau suivant présente les principaux candidats-médicaments de NicOx actuellement en cours de développement clinique, leurs indications thérapeutiques respectives, leur statut actuel, les étapes clés anticipées et les droits commerciaux actuels associés :

Composés en développement clinique :

Candidats-médicaments	Indication	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> • Recrutement de l'étude 303 à compléter • Résultats sur l'efficacité de l'étude 302 attendus 	NicOx
PF-03187207	Glaucome	Phase 2 Développement de Pfizer	Deux études de phase 2 en cours aux Etats-Unis et au Japon	Pfizer
TPI 1020	BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive)	Phase 2 Développement de Topigen	Phase 2 en cours	Topigen ⁽¹⁾
NCX 1510	Rhinite allergique	Phase 2a Développement par Orexo (ex-Biolipox)	Recherche d'un partenaire supplémentaire de développement	Orexo (ex-Biolipox)
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck	Finalisation d'études avec administration de doses croissantes menées chez des volontaires sains	Merck

(1) Topigen détient les droits de commercialisation pour les Etats-Unis, le Canada et le Mexique (option sur les droits du reste du monde).

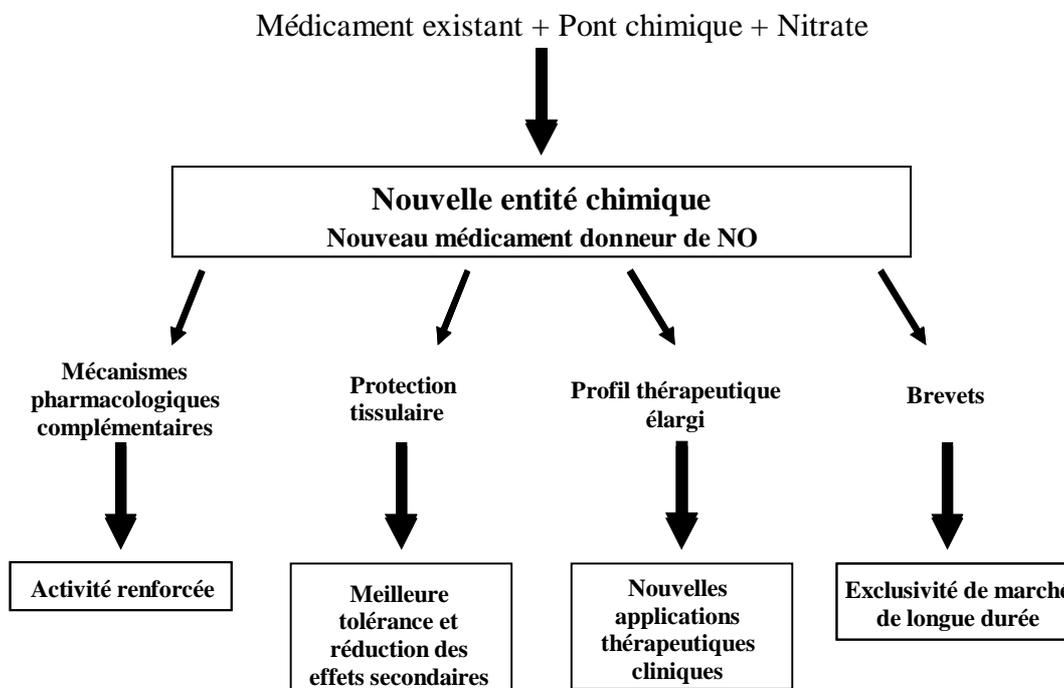
4.1.2. Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive qui agit à la fois comme messager chimique intra- et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont démontré que l'oxyde nitrique jouait un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. NicOx a choisi d'exploiter trois domaines dans lesquels la libération de l'oxyde nitrique pourrait avoir les propriétés les plus intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments, et ce dans les indications thérapeutiques principales de la Société :

- *Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.* Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. L'endothélium vasculaire, la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux, produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet d'assurer un fonctionnement normal des vaisseaux sanguins en contrôlant la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération de l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Lorsque l'oxyde nitrique n'est pas libéré de manière satisfaisante, les cellules endothéliales, et en conséquence les organes, peuvent être endommagés. Un dysfonctionnement de l'endothélium est un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement, ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale, maladie d'Alzheimer et cancer.
- *La réduction de l'inflammation.* L'oxyde nitrique interagit avec toute une série de mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire, réduisant ainsi potentiellement l'inflammation d'un tissu lorsqu'il est délivré d'une manière contrôlée, en quantité limitée. En conséquence, l'oxyde nitrique endothélial joue un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, elle-même impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.
- *La prévention et la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.* L'oxyde nitrique intervient également dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à réduire l'adhésion des leucocytes.

4.1.3. L'approche de NicOx

L'approche de NicOx consiste à utiliser un pont chimique pour greffer des nitrates organiques, qui sont des entités moléculaires donatrices d'oxyde nitrique, sur des médicaments conventionnels pour créer de nouveaux produits. Ces derniers libèrent de l'oxyde nitrique dans les tissus de façon prolongée et contrôlée, mimant l'état de tissus sains. Cette approche est illustrée par le schéma ci-dessous :



NicOx a créé de nouvelles entités chimiques brevetables maîtrisant les propriétés de l'oxyde nitrique, tout en conservant une structure chimique proche du médicament d'origine avec cependant un profil pharmacologique potentiellement amélioré. La Société recherche donc de nouveaux dérivés de médicaments conventionnels disposant d'un ratio thérapeutique risque/bénéfice supérieur à celui des composés d'origine.

4.1.4. Candidats-médicaments

Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier composé d'une nouvelle classe d'agents analgésiques et anti-inflammatoires, appelé CINOD (« *Cox-Inhibiting Nitric Oxide Donators* » ou inhibiteurs de COX donneurs d'oxyde nitrique) destinés au traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINOD sont de nouveaux candidats médicaments brevetés qui ont la propriété de se diviser dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs à la complémentarité pharmacologique, un groupement donneur d'oxyde nitrique et un AINS non sélectif et équilibré inhibiteur de COX-1/COX-2. L'appellation générique du naproxcinod reflète son approche innovante de type multi-ligand, qui lui permet de combiner une activité anti-inflammatoire avec des effets bénéfiques potentiels de l'oxyde nitrique au niveau cardiovasculaire et gastro-intestinal. En juin 2006, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a accepté le nom de naproxcinod comme appellation internationale générique de ce médicament précédemment désigné par la dénomination HCT 3012.

Descriptif de la pathologie et du marché

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui entraîne douleurs, enflures et gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation des cartilages à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Datamonitor de mars 2006⁽²⁾, environ 33 millions de personnes souffrent d'arthrose aux Etats-Unis et ils sont environ 39 millions à en souffrir sur les cinq plus grands marchés européens réunis (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne). Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie devient de plus en plus grave au fur et à mesure que le sujet avance en âge. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque la masse corporelle supérieure à la normale de ces individus exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension et on estime que plus de 50 % des patients arthrosiques sont hypertendus⁽¹⁾. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension⁽³⁾.

L'utilisation des AINS dans le traitement de l'arthrose est due à leur capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines est la cyclo-oxygénase (ou COX)⁽⁴⁾. Dans le corps humain, il en existe deux types : COX-1, présente dans tout le corps, à tout moment, qui existe de façon permanente dans de nombreux tissus, dont l'estomac ; et COX-2 qui semble être produite au niveau des sites inflammatoires et jouer aussi un rôle dans le fonctionnement de nombreux tissus, principalement au niveau du rein. Les AINS suppriment l'activité de la cyclo-oxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandine dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés. Les AINS ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique et aiguë, et constituent le principal traitement de la douleur musculo-squelettique⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire (comme dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde), les AINS sont couramment utilisés.

L'introduction des inhibiteurs de la COX-2, ou coxibs, a représenté une amélioration thérapeutique concernant le profil de sécurité gastrique en entraînant une baisse de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux ainsi qu'une baisse des complications associées aux ulcères comparés aux AINS non sélectifs conventionnels⁽⁷⁾. Cependant, des données récentes ont montré une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de tous les AINS existants⁽⁸⁾, ce qui a souligné l'importance d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour le traitement de l'arthrose. Chez des patients présentant des risques de complications cardiovasculaires, une augmentation de la pression artérielle et un risque de thrombose (ce dernier relatif aux inhibiteurs de la COX-2)⁽⁹⁾ constituent un problème majeur. Une élévation, même faible, de la tension artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Il est intéressant de noter que plus de 50 % des patients arthritiques souffrent d'hypertension⁽¹⁾, dont la maîtrise peut être gênée malgré une thérapie concomitante contre l'hypertension. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension chez des patients qui, au préalable, avaient une tension normale. Par ailleurs, même si ces complications sont moins fréquentes que les complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients souffrant de déficience rénale⁽¹⁵⁾.

Les préoccupations concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs de la COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents cardiovasculaires graves, ont atteint leur apogée lors du retrait volontaire du rofécoxib (VIOXX) du marché en septembre 2004⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Il en a résulté une baisse brutale de la part de marché de cette classe de composés. Le marché mondial AINS est estimé à 12,3 milliards de dollars US en avril 2007, dont 6,4 milliards de dollars US uniquement pour le marché américain⁽¹⁹⁾. Les retraits du rofécoxib (VIOXX, ventes estimées à 2,5 milliards de dollars US en 2003)⁽²⁰⁾ et du valdécoxib (Bextra, ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une augmentation de l'utilisation des AINS non sélectifs, malgré les encadrés avec mises en garde et autres avertissements quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la pression artérielle qui ont été exigés aux Etats-Unis sur l'étiquetage de tous les AINS. En 2007, Arcoxia et Prexige, tout deux inhibiteurs de la COX-2, ont reçu des refus d'autorisation de mise sur le marché de la part de la *Food and Drug Administration* (FDA) et le celebrex est aujourd'hui le seul produit activement promu aux Etats-Unis. Entre avril 2006 et mars 2007, celebrex a atteint des ventes de 1,5 milliards de dollars US pour 13% des prescriptions.

La Société estime, sur la base d'une consultation reçue de ses Conseils, que le naproxcinod sera protégé par brevet jusqu'en 2019. Elle ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra l'extension pour 5 ans du brevet dont l'échéance initiale est 2014.

Valeur thérapeutique

En conséquence des effets secondaires décrits ci-dessus, des efforts conséquents ont été consacrés au développement d'anti-inflammatoires afin d'améliorer leur profil de tolérabilité⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Ces efforts comprennent notamment la création de composés CINOD. La position de la Société concernant le développement du naproxcinod, son principal composé CINOD, repose sur le fait que le naproxcinod :

- soulage la douleur par le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose de façon comparable à celle des AINS existants les plus performants en raison de la libération d'un AINS non sélectif ;

- par la libération prolongée de l'oxyde nitrique, semble ne pas avoir d'effet négatif sur la pression artérielle alors que les AINS, dont le naproxène, ont tendance à faire augmenter la pression artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus ;
- stimule des agents protecteurs du système gastro-intestinal du fait de mécanismes dépendants de l'oxyde nitrique. Il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale et le profil de sécurité d'emploi du naproxcinod soient meilleurs par comparaison avec les AINS conventionnels (non sélectifs).

Stade de développement

Le naproxcinod est actuellement en phase 3 de développement. Le programme de phase 3 vise à obtenir une autorisation de mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis et en Europe et comprend les trois études pivotales de phase 3 suivantes :

- **Etude 301** : la première étude clinique de phase 3 sur l'efficacité menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005 et ses premiers résultats positifs ont été annoncés en octobre 2006. Il s'agissait d'une étude sur 13 semaines en double aveugle, contre placebo et naproxène avec trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour évaluer l'efficacité du produit. Cette étude a fait l'objet d'un suivi de sécurité sur 52 semaines.
- **Etude 302** : la deuxième étude de phase 3 menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a été initiée en avril 2007 et le recrutement a été finalisé avec succès en décembre 2007. Ses résultats sur l'efficacité sont attendus au troisième trimestre 2008. Il s'agit d'une étude menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène. Cette étude consiste en l'administration d'un placebo sur 13 semaines et de naproxène sur 26 semaines. Elle comporte trois critères d'évaluation principaux standards pour évaluer l'efficacité et fait l'objet d'un suivi de sécurité sur 52 semaines.
- **Etude 303** : la troisième et dernière étude de phase 3 menée chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche a été initiée en juin 2007 aux Etats-Unis et en Europe et ses résultats sur l'efficacité sont attendus au quatrième trimestre 2008. Cet essai a également pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du naproxcinod. Il s'agit d'une étude de 13 semaines menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène.

La pression artérielle des patients est mesurée minutieusement au cours du programme de phase 3 (incluant les études 301, 302 et 303) grâce à l'utilisation de mesures de la pression artérielle en cabinet (OBPM – *Office Blood Pressure Measure*) effectuées à chaque visite au centre de traitement. Une analyse statistique prédéfinie de l'ensemble des données de pression artérielle résultant de ces trois études devrait être réalisée au quatrième trimestre 2008, à l'issue du dernier essai.

L'étude 301, dans laquelle 918 patients ont été recrutés dans 120 centres d'essais cliniques aux Etats-Unis, a fourni des premiers résultats positifs. Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg administrés deux fois par jour = *bid*) se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement ($p < 0,001$), plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude. Les données relatives à la pression artérielle pour les deux dosages de naproxcinod ont montré une diminution prolongée, à toutes les étapes ayant fait l'objet de mesures, par rapport aux valeurs de base et à celles obtenues avec le naproxène, confirmant ainsi les données cliniques préalablement publiées. S'agissant des critères d'évaluation principaux de l'étude, les deux dosages de naproxcinod se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement, plus efficaces que le placebo en termes de mesure de la variation moyenne entre les valeurs de référence et celles à la 13^{ème} semaine des scores suivants : douleur sur l'échelle de WOMAC™, fonction physique sur l'échelle de WOMAC™ et évaluation globale du patient sur l'état de sa maladie. Les comparaisons pour montrer la supériorité par rapport au placebo sur ces trois critères principaux d'évaluation ont fait apparaître les meilleurs résultats du naproxcinod, conformément aux recommandations de la FDA pour la démonstration de l'efficacité de nouveaux médicaments dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Lors de cette étude, la pression artérielle des patients a été mesurée par OBPM lors de chaque visite. Des analyses prédéfinies de la différence entre la pression artérielle de référence et les mesures obtenues aux 2^{ème},

6ème et 13ème semaines ont montré que les deux dosages de naproxcinod (750 mg bid et 375 mg bid) permettent d'abaisser la pression artérielle systolique et diastolique. Cet effet s'est prolongé jusqu'à la 13ème semaine et a montré une nette différenciation du naproxcinod par rapport au naproxène avec des différences de la pression artérielle systolique de référence par rapport à la valeur corrigée pour le placebo à la 13ème semaine s'élevant à -0,55 mm Hg pour le naproxcinod 375 mg bid, -1 mm Hg pour le naproxcinod 750 mg bid et +2 mm Hg pour le naproxène. En ce qui concerne la pression artérielle diastolique, les différences par rapport à la valeur de référence corrigée pour le placebo, étaient d'environ -1 mm Hg pour le naproxcinod 375 mg bid, -1,5 mm Hg pour le naproxcinod 750 mg bid et +0,5 mm Hg pour le naproxène. La sécurité d'emploi et la tolérance des deux dosages de naproxcinod se sont avérées satisfaisantes. En effet, 46,7% et 40,8% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg bid de naproxcinod ont présenté au moins un effet secondaire. Dans les groupes ayant reçu du naproxène et du placebo bid, respectivement 56,4% et 38,7% des patients ont présenté au moins un effet secondaire. 17% et 12,9% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg bid de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal. Dans les groupes ayant reçu du naproxène et du placebo bid, ces pourcentages étaient respectivement de 23,6% et 12,2%. Peu d'effets indésirables graves ont été notifiés, et ils étaient répartis de manière homogène entre les groupes de traitement.

Une étude supplémentaire utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) a été menée en 2006 avec le naproxcinod. Selon les premiers résultats, cette étude clinique pharmacodynamique exploratoire non pivotale a montré un profil spécifique de pression artérielle sur 24 heures différencié et favorable du naproxcinod par rapport au naproxène, chez les sujets hypertendus après deux semaines de traitement. Les résultats de cette étude ont montré une différence d'environ 2 mmHg en faveur du naproxcinod dans la variation moyenne des pressions artérielles par rapport aux valeurs de base (mesurées par MAPA), et ce tant pour la tension artérielle systolique que diastolique. Cette différence n'était pas statistiquement significative pour la tension artérielle systolique, critère d'évaluation principal de l'étude ($p=0,101$). Cependant, une différence statistiquement significative a été obtenue pour la tension artérielle diastolique, qui représentait un critère d'évaluation secondaire important ($p=0,007$). L'amplitude des différences de pression artérielle constatées pour le naproxcinod dans cette étude MAPA est cohérente avec celle observée au bout de deux semaines dans l'étude pivotale de phase 3 décrite ci-dessus (étude 301) au cours de laquelle la différence maximale de la tension artérielle systolique n'avait été atteinte qu'aux 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

Par ailleurs, les études 301 et 302 sont suivies d'extensions à long terme qui fourniront des données relatives à la sécurité d'emploi sur des patients traités pendant un an avec du naproxcinod. Cet ensemble de données sur la sécurité ira au-delà des recommandations de l'*International Conference on Harmonization* (ICH) et les dernières de ces données devraient être disponibles lors de la soumission réglementaire prévue mi-2009.

En novembre 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné ses commentaires sur les exigences en matière de données sur la sécurité à long terme requises pour le dépôt d'une *New Drug Application* (NDA) pour le naproxcinod, ce qui a constitué une avancée significative. La réponse de la FDA précisait que sur la base des informations alors disponibles, une étude clinique de grande ampleur portant sur les effets cardiovasculaires ne serait pas exigée au moment de la soumission d'une NDA pour le naproxcinod ni même après l'obtention potentielle d'une NDA. Ainsi, sur la base de ces commentaires et d'échanges préalables avec la FDA, NicOx estime que son plan de dépôt de demandes d'autorisation pour le naproxcinod est adéquat pour satisfaire aux exigences réglementaires actuellement en vigueur aux Etats-Unis dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du naproxcinod dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Dès lors, la Société prévoit, selon ses projets actuels, que la première demande de mise sur le marché du naproxcinod pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose aux Etats-Unis serait soumise mi-2009.

La Société a initié une procédure visant l'obtention d'un avis scientifique avec l'Agence Européenne des Médicaments pour l'Europe (EMA). Dans le cadre de l'avis scientifique accordé à la Société en octobre 2006, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) a donné son accord sur le contenu de la base de données de sécurité à recueillir, proposé par la Société dans le cadre de son programme clinique de phase 3 pour le naproxcinod décrit ci-dessus, qui constituera une base de données de sécurité préalable à la délivrance d'une autorisation satisfaisant aux recommandations E1A de l'ICH. Le CHMP a par ailleurs émis des commentaires sur un certain nombre de points précis relatifs à l'évaluation de l'efficacité du naproxcinod lors des études de phase 3. Les commentaires du CHMP ont mis en lumière la valeur du programme de surveillance sur la tension artérielle que la Société met en œuvre dans son programme de phase 3 et souligné l'importance d'évaluer l'incidence de toute nouvelle hypertension et hypotension, outre les effets sur la fonction

plaquettaire. Le CHMP a également confirmé que le projet de la Société de mener une étude statistique prédéfinie sur les données relatives à la pression artérielle à partir des études de phase 3 est approprié.

Dans le cadre d'études de phase 2 impliquant plus de 2 700 patients, le naproxcinod a démontré une efficacité égale aux AINS conventionnels, au naproxène et aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ainsi qu'au rofécoxib. Ces résultats ont également indiqué que le naproxcinod possède un profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité gastro-intestinale amélioré en comparaison avec le naproxène. Les conclusions de l'étude statistique et de l'étude OASIS de phase 2 sur la pression artérielle ont été particulièrement intéressantes car le rofécoxib et, dans une moindre mesure, le naproxène, ont entraîné une élévation de la pression artérielle systolique, un effet particulièrement manifeste chez les patients hypertendus au bout de 6 semaines de traitement. D'un autre côté, le naproxcinod a démontré un abaissement de la tension artérielle systolique par rapport au placebo. Les différences de tension artérielle systolique entre les groupes traités avec le naproxcinod et avec le rofécoxib ont également été statistiquement significatives⁽²⁵⁾.

En ce qui concerne les effets secondaires gastro-intestinaux, ils ont été testés au cours d'études spécifiques de phase 1 et phase 2. Après 12 jours de traitement sur des sujets volontaires sains, des réductions significatives des atteintes gastro-intestinales ont été observées. Des mesures endoscopiques ont montré une réduction de 65% des érosions et lésions entre le naproxcinod 375 mg *bid* et le naproxène 250 mg *bid* d'une part, et entre le naproxcinod 750 mg *bid* et le naproxène 500 mg *bid* d'autre part⁽²⁶⁾.

Dans le cadre de l'étude de phase 2, STAR, une étude gastroscopique de 6 semaines, portant sur des patients atteints d'arthrose, a montré une réduction de 30% du nombre de patients ayant, au moins, un ulcère, sous l'effet de naproxcinod 750 mg *bid* en comparaison avec le naproxène 500 mg *bid* ($p = 0.066$, critère d'évaluation principal). Des résultats statistiquement très significatifs ont été obtenus sur la base des critères d'évaluation secondaires, notamment en ce qui concerne le taux cumulatif des ulcères et érosions ; des changements concernant les ulcères, érosions et autres symptômes gastro-intestinaux ont également été constatés⁽²⁷⁾.

NicOx aura recours, pour la commercialisation envisagée du naproxcinod, à des tiers fabricants pour la fourniture de l'ingrédient principal actif (IPA) du naproxcinod ainsi que pour la fabrication et le conditionnement du médicament. La mise en place de la chaîne de production est un processus long et complexe qui nécessite des investissements importants. NicOx a évalué plus d'une dizaine de fournisseurs potentiels pour la fabrication de l'IPA du naproxcinod et envisage d'avoir recours à trois d'entre eux. Un contrat a été signé avec l'un de ces fournisseurs en février 2008 aux fins d'assurer le lancement commercial potentiel de ce médicament.

NCX 4016

NCX 4016 est un dérivé de l'acide acétylsalicylique (ou aspirine) donneur d'oxyde nitrique développé par NicOx comme agent sensibilisateur à l'insuline dans le traitement du diabète de type 2.

NCX 4016 était en phase 2 de développement clinique pour le traitement du diabète de type 2. Ce programme a été mis en attente au cours de l'année 2007, suite à des résultats inattendus de tests *in vitro* observés avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016. NicOx n'a pas obtenu d'autres résultats pouvant confirmer un potentiel problème concernant le NCX 4015. NicOx a envisagé de conduire un programme de tests complémentaires visant à évaluer la pertinence de ces résultats. Toutefois, à l'issue d'une évaluation interne approfondie des projections de développement du NCX 4016 en termes de coûts et de délais, le Conseil d'administration de la Société a décidé, le 28 février 2008, de mettre fin au développement du NCX 4016 et de concentrer ses ressources sur le développement du naproxcinod et des autres composés de son portefeuille.

En juin 2007, NicOx et le « US National Cancer Institute » (NCI) sont convenus de mettre fin à une étude de phase 1 subventionnée par le NCI qui étudiait le potentiel du NCX 4016 comme traitement préventif du cancer du côlon, étude conduite indépendamment de NicOx. Cette décision traduit une mesure de précaution suite aux résultats observés lors de tests précliniques de génotoxicité *in vitro* avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016.

NicOx a complété avec succès l'ensemble des tests de génotoxicité recommandés par les directives internationales pour tous les candidats au développement clinique de son portefeuille de produits, y compris le

NCX 4016. Les récents résultats issus des tests précliniques de génotoxicité in vitro sur le NCX 4015 ne sont pas concordants avec les résultats obtenus précédemment dans les tests effectués sur le NCX 4016 et avec un test in vivo qui suggérerait une absence de génotoxicité avec le NCX 4015. Le NCX 4015 pourrait être un métabolite du NCX 4016 mais ne peut pas être un métabolite d'autres composés du portefeuille de produits de NicOx du fait de sa structure chimique différente.

PF-03187207

PF-03187207 (PF'7207), analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique en phase 2 de développement clinique est un nouveau médicament expérimental pour le traitement du glaucome.

Présentation de la maladie et du marché

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire évoluer vers une cécité totale. Il est estimé que plus de 3 millions d'individus souffrent de glaucome aux Etats-Unis et que 120 000 personnes ont perdu la vue en conséquence de cette maladie. Le latanoprost (Xalatan®) est un produit breveté par Pfizer, tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,5 milliard de dollars US de parts de marché en 2006.

Valeur thérapeutique

Le glaucome est fréquemment lié à une pression oculaire (pression à l'intérieur de l'œil) anormalement élevée (PIO) due à l'obstruction ou au mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptômes en soi, elle peut néanmoins entraîner une perte d'acuité visuelle. La thérapie médicamenteuse est utilisée pour diminuer la PIO et ainsi empêcher toute perte d'acuité visuelle supplémentaire, particulièrement en augmentant le drainage du fluide intraoculaire en relaxant certains muscles de l'œil. Des études précliniques suggèrent que PF'7207 a le potentiel de présenter une capacité accrue à diminuer une PIO élevée par rapport à des agents déjà commercialisés. Il est connu que le développement d'une PIO anormalement élevée, du fait de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes contrôlant la quantité de fluide dans l'œil constitue l'une des principales causes du glaucome.

Stade de développement

En mars 2007, Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques prévues pour le PF'7207 aux Etats-Unis, suite à l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND). La première étude clinique pour le PF-7207 est une étude de phase 2, de confirmation d'activité qui vise à comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité du PF'7207 par rapport au latanoprost (Xalatan®) en mesurant la réduction de la pression intraoculaire. Il s'agit d'une étude de 28 jours, en parallèle, randomisée, en double insu dans laquelle 150 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dans un seul œil ou dans les deux yeux devraient être recrutés. Le critère principal d'évaluation de l'étude est la variation de la PIO diurne au 28ème jour. Des critères d'évaluation secondaires incluent la variation de la PIO par rapport à la valeur de base mesurée lors des visites aux centres de traitement les 7ème, 14ème, 21ème et 28ème jours et la proportion de patients présentant une PIO égale ou inférieure à celle visée à chaque visite au centre de traitement.

En janvier 2008, Pfizer a également débuté le développement clinique du PF'7207 au Japon, y initiant le programme d'enregistrement du produit avec une étude de phase 2 dont les caractéristiques sont similaires à l'étude menée aux Etats-Unis. Cet essai récent mené au Japon est une étude de 28 jours, en double aveugle, de détermination de dose, dans laquelle approximativement 120 patients japonais souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dans un seul œil ou dans les deux yeux, devraient être recrutés. Les patients sont randomisés dans des groupes de traitement qui recevront différentes doses de PF'7207 ou de Xalatan® L'objectif de cette étude consiste à évaluer la dose-réponse, la sécurité d'emploi et l'efficacité du PF'7207 dans la population de patients japonais. Le critère d'évaluation principal de l'étude porte sur la réduction de la PIO au 28ème jour par comparaison aux valeurs de base. Des critères d'évaluation secondaires incluront des évaluations sur la sécurité d'emploi, les niveaux de PIO aux 14ème et 28ème jours ou encore la proportion de patients présentant une PIO inférieure ou égale à celle visée lors de chaque visite au site clinique.

Développement d'agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique avec un potentiel d'activité améliorée

Le premier candidat-médicament est actuellement en phase 1 de développement clinique.

Présentation de la maladie et du marché

L'hypertension (ou pression artérielle élevée) est l'une des maladies chroniques les plus courantes qui peut survenir relativement tôt au cours de la vie et peut conduire à d'autres troubles cardiovasculaires si elle n'est pas traitée efficacement. L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique de 140 mmHg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique de 90 mmHg ou plus chez des sujets qui ne prennent pas de médication antihypertensive. La pression artérielle systolique est la pression maximale dans les artères lorsque le cœur se contracte tandis que la pression artérielle diastolique est la pression minimale mesurée entre les battements cardiaques. Il est estimé que près de 192 millions de personnes souffrent d'hypertension dans les sept principaux marchés et ce chiffre pourrait atteindre 212 millions en 2015. La prévalence de l'hypertension augmente significativement avec l'âge et malgré cette importante prévalence, de nombreuses personnes présentant une hypertension ne sont pas diagnostiquées. Si des changements de mode de vie peuvent aider au contrôle de la pression artérielle (perte de poids, exercice, régime...), il existe de nombreuses classes de médicaments antihypertenseurs qui peuvent être utilisés pour traiter une pression artérielle élevée. Le marché mondial de l'hypertension atteint environ 30,5 milliards de dollars US dans le monde⁽¹⁹⁾ et ce marché est dominé par trois principales classes de médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine mais également les Béta-bloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de la rénine ou les vasodilatateurs. Ces nouveaux médicaments offrent peu d'amélioration quant à leur efficacité antihypertensive mais les nouvelles classes antihypertenseurs diffèrent essentiellement de part leur profil de sécurité et de tolérabilité.

Valeur thérapeutique clinique

Des études cliniques de grande ampleur ont depuis longtemps démontré qu'une hypertension non contrôlée augmente de manière significative les risques d'insuffisance cardiaque, d'infarctus, d'attaque cérébrale et d'insuffisance rénale. Malgré le caractère indiscutable de cette donnée, les traitements demeurent insuffisants et il est estimé que moins de la moitié des patients sous traitement antihypertenseur ont une tension artérielle contrôlée. Le recours à une combinaison de deux médicaments ou plus est souvent nécessaire pour atteindre la tension artérielle cible des patients, ce qui montre la persistance du besoin de traitements plus efficaces.

Des résultats expérimentaux suggèrent que l'oxyde nitrique endothélial, libéré à partir de la paroi interne des vaisseaux sanguins, joue un rôle important dans le contrôle de la tension artérielle. De plus, l'action de l'oxyde nitrique semble interagir avec le système rénine-angiotensine et l'équilibre entre ces deux systèmes de signalisation semble important dans le contrôle de la tonicité vasculaire et dans le fonctionnement du rein.

Des recommandations récentes des sociétés scientifiques soulignent le fait que des besoins thérapeutiques en termes de contrôle de la pression artérielle demeurent insatisfaits. De nouveaux traitements puissants devraient permettre un contrôle de la pression artérielle sur une plus large population menant à une diminution significative des accidents graves tels l'infarctus du myocarde, l'attaque cardiaque ou l'insuffisance rénale. Poussé par ce besoin, de nouveaux antihypertenseurs possédant un groupement donneur d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. Il a été montré que l'un de ces exemples prototypes, un dérivé de l'enalapril, donneur d'oxyde nitrique, le NCX 899, possède une activité supérieure comparée à celle du médicament de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la libération d'oxyde nitrique combinée avec de mécanismes spécifiques des agents antihypertenseurs sélectionnés pourrait apporter une valeur ajoutée afin de cibler les maladies cardiovasculaires à travers plusieurs approches.

Stade de développement

En juillet 2007, Merck a initié la première d'une série d'études planifiées dans le programme clinique pour le premier candidat-médicament sélectionné. Il s'agit d'un essai de phase 1 dans lequel des doses croissantes du candidat sont administrées à des volontaires sains. Le principal objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et l'activité pharmacodynamique de doses orales uniques afin de sélectionner la dose et la fréquence d'administration qui seront utilisées dans des essais cliniques ultérieurs. L'initiation de ce programme

clinique fait suite à l'annonce en janvier 2007 de la sélection par les deux sociétés du premier candidat au développement et de l'initiation par Merck des études toxicologiques menées dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoires (BLP) nécessaires à la soumission d'une IND exploratoire pour ce composé.

TPI-1020

TPI 1020, premier composé d'une nouvelle classe de médicaments à l'étude, est en phase 2 de développement clinique pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). TPI 1020 est un nouveau composé anti-inflammatoire respiratoire licencié par NicOx à Topigen pour le traitement de la BPCO et d'autres troubles respiratoires.

Présentation de la maladie et du marché

Selon le programme « *Global Initiative For Asthma* », plus de 300 millions de personnes sont asthmatiques dans le monde⁽³⁰⁾ et cette pathologie serait à l'origine de plus de 180 000 décès par an⁽³¹⁾. De plus, la prévalence de l'asthme est en pleine croissance, avec une augmentation de 50 % par décennie⁽³¹⁾. Le marché global de l'asthme et de la BPCO dans les six principaux marchés devrait passer d'environ 16 milliards de dollars US en 2005 à 30 milliards de dollars US en 2015. Les médicaments combinant un corticostéroïde anti-inflammatoire et un agoniste bêta-adrénergique bronchodilatateur représentera la principale part des ventes sur cette période, comptant pour 40% de l'ensemble du marché asthme/BPCO en 2015⁽³²⁾.

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) désigne un ensemble de pathologies des voies respiratoires qui se caractérisent par une gêne persistante lors de l'expulsion de l'air (ou exhalation) des poumons. La BPCO est l'une des pathologies dont la prévalence croît le plus rapidement. La BPCO est une maladie respiratoire provoquée par une inflammation chronique des poumons et des bronches et cette pathologie représente la troisième cause de mortalité aux Etats-Unis⁽³³⁾. Ainsi, aux Etats-Unis, on estime que 32 millions de personnes en souffrent (environ 8 millions présentant une bronchite chronique et 2 millions un emphysème)⁽³⁴⁾.

Valeur thérapeutique

NicOx estime que la libération d'oxyde nitrique pourrait potentiellement améliorer l'efficacité des agents anti-inflammatoires dans le traitement de la BPCO et d'autres troubles respiratoires. Les données publiées, issues de plusieurs modèles animaux, ont montré que le TPI 1020 disposait d'un large profil d'activité pharmacologique et qu'il a démontré une activité anti-inflammatoire nettement plus importante que celle du budésonide, un corticostéroïde conventionnel couramment utilisé pour le traitement des troubles respiratoires⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾. De surcroît, et contrairement au budésonide et à tous les stéroïdes conventionnels, le TPI 1020 a fait preuve d'une activité plus efficace que celle du budésonide pour bloquer le recrutement de cellules inflammatoires (neutrophiles) dans différents modèles animaux d'affections respiratoires et inflammatoires. Des études ont également démontré que la libération d'oxyde nitrique entraînait la relaxation des muscles lisses des bronches et protégeait l'endothélium des vaisseaux sanguins adjacents.

Stade de développement

En novembre 2007, Topigen a initié une étude de confirmation d'activité de phase 2 du TPI 1020 dans le traitement de la BPCO. Ce nouvel essai clinique de phase 2 chez des patients souffrant de BPCO devrait fournir la première évaluation de l'activité potentielle du TPI 1020 dans le traitement de cette pathologie. Il s'agit d'une étude de 6 semaines, multicentrique, en double aveugle, contre placebo et comparateur actif, dans laquelle environ 50 patients souffrant de BPCO seront randomisés dans trois groupes de traitement. Chaque groupe recevra par inhalation des doses de TPI 1020 (500 µg bid), de budésonide (800 µg bid) ou du placebo. Les patients éligibles devront être fumeurs ou anciens fumeurs, âgés de 40 à 80 ans et présentant des antécédents cliniques avérés de BPCO moyenne à modérée selon les Recommandations pour le Diagnostic et la Prise en charge de la BPCO.

Les critères d'évaluation principaux de l'étude détermineront d'une part l'effet du TPI 1020 et du budésonide sur les variations des taux de neutrophiles présents dans les expectorations entre les valeurs de base et celles obtenues au 42ème jour, et d'autre part le profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité du TPI 1020 chez des patients atteints de BPCO. Un critère d'évaluation secondaire mesurera également les variations des taux de neutrophiles présents dans les expectorations entre les valeurs de base et celles obtenues au 21ème jour. Les

neutrophiles sont des cellules immunitaires impliquées dans la pathologie de la BPCO. D'autres études in vivo ont suggéré que le TPI 1020 est plus efficace que le budésonide dans l'inhibition de l'infiltration puis dans l'activation des neutrophiles au niveau des poumons.

Cette étude fait suite à l'annonce récente des premiers résultats prometteurs d'une première étude de phase 2a menée chez des fumeurs asthmatiques dans laquelle le TPI 1020 a montré un bon profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, ; en plus d'effets anti-inflammatoires pouvant être bénéfiques dans le traitement de la BPCO. La première étude de phase 2a était un essai de 21 jours, multicentrique, en double aveugle, randomisé, dans laquelle des doses répétées et croissantes de TPI 1020 ou de budésonide ont été évaluées dans deux groupes de 15 fumeurs asthmatiques par groupe. Des objectifs secondaires ont évalué des mesures préliminaires sur l'efficacité.

Auparavant, en mars 2005, les résultats d'une étude de phase 2a, menée par le «Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science» du King's College London, ont été communiqués. Ces résultats montraient une évolution prometteuse de l'activité de broncho-relaxation du TPI 1020 et une présence prolongée à mi-durée-de-vie du TPI 1020 chez des patients atteints d'asthme. Ils indiquaient également que le TPI 1020 présenterait une activité accrue pour contrer la bronchoconstriction (constriction des muscles entourant les voies respiratoires), ainsi qu'un potentiel de réduction des effets secondaires systémiques par comparaison avec les corticostéroïdes en inhalation existants.

NCX 1510

NCX 1510 est le dérivé donneur d'oxyde nitrique d'un médicament anti-histaminique en co-développement avec Orexo (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007). Son profil est en cours d'évaluation dans le traitement topique nasal de la rhinite allergique associée à des manifestations inflammatoires.

Présentation générale de la maladie et du marché

L'allergie est une réaction immunologique à des substances présentes dans l'environnement auxquelles les individus sains ne répondent pas. La prévalence de cette pathologie a été en forte augmentation au cours des dernières décennies. Certains mécanismes immunologiques associés à cette pathologie sont communs avec les réactions inflammatoires. La rhinite allergique est une condition clinique commune qui affecte approximativement 30 % des adultes et jusqu'à 40 % des enfants dans les sociétés industrielles⁽³⁷⁾, mais son impact est souvent sous estimé. Les symptômes, tels que des congestions nasales, des démangeaisons et des excès de fatigue peuvent avoir un effet majeur sur la qualité de vie des patients. L'impact économique de la rhinite allergique ressort d'études portant tant sur le coût direct des traitements médicamenteux (par exemple, en 2002, 6 milliards de dollars US ont été dépensés pour des médicaments délivrés sous ordonnance⁽³⁷⁾) que sur les coûts indirects (tels que 3,5 millions de journées de travail perdues et 2 millions de journées d'écoles manquées chaque année aux Etats-Unis⁽³⁷⁾). Ces chiffres soulignent l'ampleur des besoins médicaux non satisfaits et l'intérêt que peuvent présenter de nouveaux traitements améliorés destinés à compléter les thérapies symptomatiques actuellement utilisées.

Valeur thérapeutique

La libération d'oxyde nitrique par le NCX 1510 devrait améliorer de manière significative l'efficacité globale du produit par l'intermédiaire de l'effet direct de l'oxyde nitrique à réduire l'inflammation. NCX 1510 est actuellement en cours de développement sous forme de nébulisation nasale. En conséquence, le principe actif est directement administré dans les tissus cibles du nez ce qui permet un soulagement très rapide des signes et symptômes du rhume des foins. Ce mode d'administration devrait permettre également de réduire les effets secondaires car le principe actif est moins largement distribué au sein des autres tissus et organes.

Stade de développement

NCX 1510 est actuellement en phase 2 de développement sous la direction d'Orexo (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007). Orexo est venue aux droits de Biolipox AB suite à une fusion absorption de cette dernière. Orexo recherche des partenariats potentiels pour poursuivre le développement de son programme dit « NLA », lequel inclut plusieurs candidats médicaments, outre le NCX 1510. Un éventuel

partenariat et la poursuite du développement du programme NLA peuvent ou non concerner le NCX 1510. En effet, Orexo peut choisir de développer d'autres formulations utilisant sa technologie NLA.

En février 2005, une étude clinique de phase 2a a démontré que son délai d'action était de 5 à 10 minutes seulement, ce qui est encourageant eu égard au besoin médical pour des traitements de la rhinite avec un délai d'action plus court. Cette étude croisée portant sur le délai d'efficacité, était randomisée, et concernait 12 sujets volontaires sains qui ont reçu une unique dose intra-nasale de NCX 1510 ou de placebo. Afin de mimer une réaction allergique, des tests de provocation à l'histamine ont été effectués à intervalles réguliers suite à l'administration du composé étudié. Les taux d'une protéine connue pour être augmentée suite à la réaction à l'histamine ont été mesurés et les résultats ont montré que NCX 1510 diminuait ces taux de manière statistiquement significative en comparaison avec le placebo, et ce, seulement 5 à 10 minutes après son administration.

En juin 2004, une phase 2a d'études cliniques a été complétée avec succès sur 36 patients souffrant de rhinite allergique. Cette étude en double aveugle, croisée, a atteint son critère principal d'évaluation en matière d'efficacité, avec la formulation sous forme de spray nasal montrant une réduction statistiquement significative des symptômes par rapport au traitement placebo. Cette étude, conduite hors saison allergique, a été menée à l'Hôpital Universitaire de Lund en Suède, centre ayant une expérience reconnue en étude clinique des allergies et inflammations. Ce développement de phase 2 fait suite à la finalisation réussie du programme clinique de phase 1, lequel a montré une bonne tolérabilité du médicament chez des volontaires sains.

(1) Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994; National Institute of Health

(2) Datamonitor 2006

(3) Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents.* Clin. Ther. 2003 Jan;25(1):1-18

(4) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2.* Ann Rev Pharmacol Toxicol; 1998;38:97-120

(5) *Drug Information: Anti-inflammatory drugs, Nonsteroidal (systemic)*, Medline Plus, A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health, www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202743.html

(6) Waldman SD, Kilbride, DO. *Pharmaceutical Review : The nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Current concepts.* Pain Digest (1992) 2 : 289-294

(7) Bombardier C, Laine L., Reicin A, Shapiro, D, Burgos-Vargas, R, Davis, B, Day, R, Bosi Ferraz, M, Hawkey, CJ, Hochberg, MC, Kvien TK, Schnitzer, TJ. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.* N Engl J Med. 2000 Nov 23;343(21):1520-8

(8) Mukherjee, D, Nissen, SE, Topol, EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors.* JAMA (2001) 286 (8) : 954-959

(9) Cleland, LG, James, MJ, Stamp, LK, Penglis, PS. *COX-2 Inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance.* MJA (2001) 175: 214-217

(10) Pope JE, Anderson JJ and Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure.* Arch Intern Med. 1993 Feb 22;153(4):477-484

(11) Chrischilles EA and Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population.* J Gerontol. 1993 May;48(3):M91-96

(12) Johnson AG et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study.* Br J Clin Pharmacol. 1993 May;35(5):455-459

(13) Johnson AG, Nguyen TV and Day RO. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis.* Ann Intern Med. 1994 Aug 15;121(4):289-300

(14) Grover SA, Coupal L and Zowall H. *Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?* Hypertension. 2005 Jan;45(1):92-97

(15) Brater, DG. *Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors.* J. of Pain and Symptom Management. (2002) 23: S15-S20

(16) www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp

(17) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanasa A, Konstam MA, Baron JA. *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial.* N Engl J Med. (2005) 352 (11): 1092-1102

(18) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma*

- prevention. N Engl J Med. (2005) 352 (11): 1071-1080
- (19) *Prescription Pulse*, Avril 2007, UBS Investment Research
- (20) Annual Reports 2004 from Merck & Pfizer Pharmacia
- (21) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. Eur J Pharmacol 1994a;257:249-55
- (22) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. Gastroenterology 1994b;107:173-9
- (23) Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, del Soldato P, Calignano A, Cirino G and Wallace JL. *NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects*. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:69-79
- (24) Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS 1999;20:319-23
- (25) *Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects – Clive H. Wilder-Smith, Bror Jonzon, Bodil Fornstedt-Wallin, Ann Hedman & Pär Karlsson - Scand J. Gastroenterol. (2006) 41:264-273*
- (26) *Comparison of the COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator AZD3582 and Rofecoxib in Treating the Signs and Symptoms of Osteoarthritis of the Knee - Thomas J. Schnitzer, Alan J. Kivitz, Robert S. Lipetz, Nick Sanders and Angela Hee - Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 53, No. 6, December 15, 2005, pp 827–837*
- (27) *A randomized placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis L S Lohmander, D McKeith, O Svensson, M Malmena's, L Bolin, A Kalla, G Genti, J Szechinski, C Ramos-Remus, for the STAR Multinational Study Group Ann Rheum Dis 2004;000:1–9. doi: 10.1136/ard.2004.023572*
- (28) Hundal, RS, Petersen, KF, Mayerson, AB, Randhawa, PS, Inzucchi, S, Shoelson, SE, Shulman, GI. *Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes*. The Journal of Clinical Investigation (2002) 109(10) 1321-1326
- (29) MIDAS Sales Data, IMS, July 2007
- (30) GINA: *Global burden of asthma*
- (31) www.medical-explorer.com
- (32) Datamonitor report: Pipeline Insight: Asthma/COPD, 7 novembre 2006
- (33) *Communiqué de presse de Topigen: November 9, 2007*
- (34) www.emedicine.com Paul Kleinschmidt. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema*.
- (35) Tallet D., Del Soldato P. Oudart N., Burgaud JL. *NO-steroids: potent anti-inflammatory drugs with bronchodilating activity in vitro*. BBRC, 2002; 290: p.125-130
- (36) Tallet D., Del Soldato P., Burgaud JL., Oudart N. *Inhibition by NO-salbutamol and NO-budesonide of the bronchoconstriction by methacholine in guinea-pigs perfused bronchioles*. Presented at 5th World Congress on Inflammation, Edinburgh, UK; 22-26 September 2001. Published in: Inflammation Research, Vol.50, suppl.3, 2001; A048, S200
- (37) Biolipox Press Release- January 21st, 2004

4.1.5. Programme de Recherche

NicOx a développé des médicaments donneurs d'oxyde nitrique brevetés dans un large éventail de produits thérapeutiques. La Société concentre ses activités de recherches dans ses principaux domaines thérapeutiques des maladies cardiométaboliques et inflammatoires en :

- identifiant de nouveaux candidats-médicaments pour lesquels les bénéfices de l'oxyde nitrique apportent une valeur ajoutée thérapeutique et commerciale significative ;
- ciblant de nouvelles classes thérapeutiques émergentes où la libération d'oxyde nitrique entraînera l'amélioration du profil des composés principaux de cette classe ; et
- profilant des composés en développement avec pour objectif de satisfaire aux exigences réglementaires et commerciales, tout en renforçant les applications thérapeutiques et la protection par brevet.

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- *De nouveaux agents de réduction des lipides avec un délai d'action amélioré.*

Plusieurs essais cliniques ont permis de démontrer que les statines, agents hypocholestérolémiants, réduisent l'incidence des maladies coronaires cardiaques et autres accidents graves tels que l'attaque cérébrale. Une partie des propriétés des statines, au-delà de la baisse du taux de cholestérol, est attribuable à la stimulation de la synthèse de l'oxyde nitrique dans les cellules de l'endothélium. La Société a modifié la structure chimique de statines très fréquemment utilisées afin de profiter des effets bénéfiques potentiels de l'oxyde nitrique. De fait, ces nouveaux composés, tout en conservant leur capacité à diminuer le taux de cholestérol, disposent d'effets anti-inflammatoires prononcés qui ont été mis en évidence dans des modèles prédictifs de leur potentiel thérapeutique pour le traitement des troubles cardiovasculaires tels que le syndrome coronaire aigu et les pathologies vasculaires périphériques. A titre d'exemple, les dérivés de médicaments tels que l'atorvastatine ou de la pravastatine donneurs d'oxyde nitrique représentent une nouvelle génération prometteuse de traitements destinés au traitement de l'athérosclérose et des événements cliniques cardiovasculaires qui lui sont associés. En septembre 2006, NicOx a annoncé avoir sélectionné le NCX 6560 comme candidat au développement de ce programme de recherche. Le NCX 6560 est actuellement en cours de développement préclinique.

- *Des médicaments expérimentaux innovants pour le traitement de pathologies oculaires (avec Pfizer).*

Les maladies oculaires affectent des millions d'individus dans le monde et peuvent entraîner une malvoyance ou une cécité totale. De nombreuses pathologies oculaires demeurent sans traitement efficace, alors que dans d'autres domaines des médicaments plus performants sont requis. De plus, le vieillissement de la population a engendré une croissance rapide de l'incidence de ces pathologies dans les marchés pharmaceutiques principaux au niveau mondial. Le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie diabétique sont quelques-unes des maladies ophtalmiques les plus répandues dans les pays développés. NicOx mène actuellement des recherches dans le domaine de l'ophtalmologie (pathologies oculaires) dans le cadre de l'accord de collaboration signé avec Pfizer en mars 2006, lequel alloue à Pfizer des droits exclusifs pour appliquer sa technologie de libération d'oxyde nitrique de NicOx pour des recherches dans l'entier domaine de l'ophtalmologie. L'équipe de recherche conjointe NicOx-Pfizer a concentré ses travaux autour de plusieurs projets distincts, lesquels ont permis d'identifier et de tester différentes classes de composés donneurs d'oxyde nitrique qui pourraient devenir des traitements pour des pathologies oculaires majeures. Dans le cadre du projet le plus avancé, des résultats encourageants ont été observés pour divers composés dans des modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* d'une maladie oculaire prévalente.

- *Un renforcement de l'efficacité et de la sécurité dans la douleur aiguë et chronique.*

Différents travaux de recherche ont clairement démontré l'intérêt de la libération d'oxyde nitrique pour améliorer les propriétés anti-inflammatoires de classes de produits très largement utilisés (par exemple les AINS et les glucocorticoïdes). Afin de poursuivre l'exploration dans cette voie, de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique, ayant des propriétés anti-oxydantes, ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladie.

4.1.6. Organisation de la Recherche et du Développement

NicOx a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement efficace de nombreux candidats-médicaments avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources. En juillet 2007, le Dr. Pascal Pfister a été recruté en qualité de « Chief Scientific Officer », responsable de l'ensemble des activités de Recherche et Développement (R&D) de NicOx, notamment des départements de la Recherche, des Affaires Règlementaires, du Développement Clinique et du Drug Development. Le Dr. Pfister apporte à NicOx son expérience et son leadership après une carrière de 19 ans au sein de Novartis & Sandoz. En 2007, NicOx a également recruté le Dr. Jacques Djian en tant que « Cardiometabolic Area Leader » qui conseille et gère les activités de R&D de NicOx dans le domaine des maladies cardiométaboliques. Maarten Beekman, Vice Président du développement clinique, Ennio Ongini, Vice Président de la Recherche, Philippe Serrano, Vice Président des Affaires règlementaires et Staffan Strömberg, Vice Président du « Drug Development », continuent de gérer les opérations dans leurs domaines de responsabilités et répondent directement au « Chief Scientific Officer ».

La Société a constitué des équipes de projet multi-compétences responsables de la conception de la stratégie et de l'exécution de tous les aspects des programmes pour les diverses nouvelles entités moléculaires en développement. La Société externalise la majorité de la recherche préclinique, du développement et des essais cliniques de ses candidats-médicaments auprès d'un réseau d'instituts de recherche et d'organismes de recherche clinique renommés et de *Contract Research Organizations* (CRO) spécialisées. Parmi celles-ci, Pharmaceutical Research Associates, Inc. a été sélectionnée pour conduire la première étude pivotale de phase 3 pour le naproxinod (étude 301), Premier Research plc pour mener l'étude 302 et Covance Inc. pour l'étude 303. Cette approche permet à la société de travailler avec des instituts de recherche et de développement réputés, sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2007 73% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

Le centre de recherche de la Société au nord de Milan (Italie) renforce ses capacités internes de recherche et de développement et complète son réseau international de collaborations avec les universités et les centres de recherche les plus renommés. Les activités « brevets » sont gérées par le centre de recherche de Milan. Ces laboratoires permettent à la Société d'intensifier la découverte et la caractérisation de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique et de mieux profiler les candidats-médicaments de son portefeuille.

L'ensemble des essais cliniques de la Société est géré et dirigé par les responsables de projets depuis ses bureaux basés à Valbonne (Sophia-Antipolis, France). De plus, des Comités *ad hoc* pour le développement clinique (*Clinical Advisory Board*) qui regroupent des leaders d'opinions et des spécialistes cliniques sont régulièrement sollicités pour apporter à la Société leur expertise et guider ses choix de développement clinique avant validation par les autorités réglementaires.

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société de 2005 au 31 décembre 2007 est présenté ci-dessous :

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2005	17 976	79
2006	28 571	79
2007	46 496	80

4.1.7. Filiale américaine à Warren, New Jersey

En octobre 2007, NicOx a ouvert un bureau aux Etats-Unis à Warren dans le New Jersey où la filiale américaine a établi ses départements dédiés aux Affaires Commerciales et aux opérations cliniques aux Etats-Unis. M. Sanjiv Sharma, recruté en avril 2007 en qualité de Vice-Président des Affaires Commerciales, dirige ce bureau américain. En plus des activités commerciales, les opérations cliniques aux Etats-Unis y sont basées. L'équipe clinique de NicOx aux Etats-Unis établit une présence clinique permanente dans ce pays où NicOx planifie et conduit la majorité de ses études. De plus, elle aide à mettre en place la stratégie clinique de NicOx aux Etats-Unis et fournit un support et un encadrement solides auprès des Organismes de Recherche Clinique (CRO) qui travaillent pour la Société.

4.1.8. Accords de Collaboration

Merck

En mars 2006, la Société a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation exclusif accordant à Merck les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie exclusive de libération d'oxyde nitrique de NicOx. L'accord comprend les dérivés d'agents donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, des complications dues à l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées.

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. En juillet 2007, NicOx a reçu un paiement d'étape de 5 millions d'euros de la part de Merck suite à l'initiation de la première d'une

série d'études cliniques planifiées sur le premier candidat médicament sélectionné. En janvier 2007, NicOx a reçu de Merck le premier paiement d'étape de 5 millions d'euros prévu par l'accord lié à l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sur le premier candidat au développement sélectionné par les deux sociétés. NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant total maximum de 269 millions d'euros. La Société a la possibilité, dans certaines circonstances, de copromouvoir des produits résultant de cet accord auprès de cardiologues, d'autres spécialistes médicaux ou professionnels de la santé, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. Merck paiera des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes des produits résultant de sa collaboration avec la Société. NicOx continuera de participer au nouveau programme de recherche qui sera centré sur l'identification de candidats tête de série au développement, alors que Merck financera et gèrera les activités de développement préclinique et clinique suite à la sélection de ces composés tête de série. Merck a le droit de mettre fin à l'accord, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

Les résultats précliniques sur le prototype d'antihypertenseur donneur d'oxyde nitrique ont été présentés à l'*American Heart Association (AHA)* lors des *Scientific Sessions* en novembre 2006 à Chicago. Ces résultats suggèrent que la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx peut avoir le potentiel d'améliorer l'activité de diminution de la pression artérielle des agents antihypertenseurs. L'enalapril, un agent antihypertenseur courant et des doses équimolaires de NCX 899, un dérivé de l'enalapril donneur d'oxyde nitrique, ont été étudiés sur des rats âgés spontanément hypertendus, un modèle validé de l'hypertension. NicOx et Merck considèrent le NCX 899 comme un prototype permettant de démontrer l'activité améliorée des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique. Comparé à l'enalapril, le NCX 899 a montré, de façon statistiquement significative, une meilleure réduction de la pression artérielle systolique mesurée au 7^{ème} jour entre deux et six heures après administration ($p < 0.05$). L'activité de réduction de la pression artérielle du NCX 899 s'est prolongée tout au long des sept jours d'administration, démontrant ainsi que la libération d'oxyde nitrique par le NCX 899 n'a pas induit d'effet de tolérance.

L'accord de mars 2006 a été signé à la suite de l'accord que NicOx avait signé avec Merck en août 2003, arrivé à expiration et qui portait sur l'évaluation de certains composés donneurs d'oxyde nitrique. Selon les termes de l'accord de 2003, la Société fournissait à Merck des composés donneurs d'oxyde nitrique en vue de leur évaluation dans le cadre d'un programme de test préclinique. La Société avait aussi accordé à Merck une option exclusive de licence pour le développement et la possible commercialisation de tout composé sélectionné par Merck parmi les composés les plus prometteurs identifiés au cours du programme de recherche. Merck a exercé son option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et la Société ont étendu l'accord de recherche afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau domaine de recherche préclinique pour identifier de nouveaux candidats potentiels au développement. Merck a effectué un paiement de 855 000 euros (1 million de dollars US) à la Société au titre des travaux déjà réalisés.

Pfizer

Accord de mars 2006

En mars 2006, NicOx a conclu un accord de recherche, option, développement et licence avec Pfizer, lui conférant les droits exclusifs d'utilisation de la technologie brevetée par NicOx de libération d'oxyde nitrique pour l'ensemble du domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie, Pfizer a effectué un paiement initial de 8 millions d'euros (5 millions d'euros pour l'exclusivité de la technologie et 3 millions d'euros pour le financement de la recherche). En juin 2006, Pfizer a également pris une participation au capital de NicOx de 15 millions d'euros, à un prix supérieur de 4,9 % au cours de l'action NicOx à cette date. Le prix de souscription des nouvelles actions était de 11,11 euros. Après l'augmentation du capital social de juin 2006, les 1 350 135 actions nouvellement acquises représentaient 3,68 % du capital social avant l'augmentation et 3,55 % du capital social après l'augmentation. La Société a reçu 3 millions d'euros supplémentaires en 2007 au titre du financement de la recherche. En janvier 2008, NicOx a annoncé la prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord qui se traduira par le versement à NicOx de 3 millions d'euros supplémentaires au titre du financement de la recherche en mars 2008 et prolonge l'option de licence de Pfizer sur les composés résultant de l'accord jusqu'en mai 2009.

Selon cet accord, Pfizer s'est vu attribuer une option d'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche défini ci-après, dans le domaine de

l'ophtalmologie. L'accord prévoit des paiements potentiels liés au franchissement d'étapes de plus de 300 millions d'euros, dont 102 millions d'euros résulteraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu du programme. Si les deux sociétés identifiaient une utilisation possible d'un composé issu du programme de recherche conjoint, en dehors du domaine de l'ophtalmologie, Pfizer aurait le droit de première option pour développer et commercialiser ce composé. La Société pourrait alors recevoir des paiements additionnels liés au franchissement d'étapes pouvant atteindre 194,3 millions d'euros si Pfizer exerçait cette option. Pfizer paiera des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie bio-pharmaceutique, sur tous les produits issus de cette collaboration, qui seraient commercialisés. Les deux sociétés conduisent le programme de recherche sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire et Pfizer gèrera et financera le développement clinique subséquent des composés sélectionnés. L'accord comporte une clause standard qui permet à Pfizer de le résilier à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

Accord d'août 2004

En août 2004, NicOx a signé avec Pfizer un accord de recherche, option, développement et licence portant sur des composés analogues de la prostaglandine F2-alpha donneurs d'oxyde nitrique brevetés par NicOx. La Société a accordé à Pfizer une option pour acquérir une licence mondiale exclusive couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement dans le domaine de l'ophtalmologie pour le traitement du glaucome. Le Groupe a reçu des paiements d'un montant de 5 millions d'euros de Pfizer dans le cadre de l'accord de 2004 : 1 million d'euros correspondant au paiement initial, 1 million d'euros en février 2005, un paiement de 2 millions d'euros lié à la sélection d'un candidat au développement en novembre 2005 et un paiement d'étape de 1 million en avril 2007 suite à l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'*Investigational New Drug* (IND) pour le PF-03187207 (PF'7207).

Suite à l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'IND pour le PF'7207, le candidat au développement tête de série, Pfizer a initié la première étude clinique sur ce composé aux Etats-Unis en mars 2007. En décembre 2007, Pfizer a initié le développement clinique de phase 2 de ce composé au Japon. De nouveaux paiements d'étapes d'un montant de 32 millions d'euros supplémentaires seront versés par Pfizer si sa collaboration avec NicOx entraînait la mise sur le marché d'un produit. La Société recevra des royalties conformes aux pratiques standards de l'industrie sur les ventes de tout produit issu de la collaboration de la recherche. L'accord comporte une clause standard qui permet à Pfizer de le résilier à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

En février 2007, NicOx a présenté des résultats précliniques prometteurs concernant un composé appartenant à une série de dérivés du latanoprost donneurs d'oxyde nitrique synthétisés par les deux sociétés. Le composé donneur d'oxyde nitrique a démontré une capacité améliorée à diminuer la Pression Intraoculaire dans des modèles précliniques validés, par rapport au produit de Pfizer, le Xalatan® (latanoprost), tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,5 milliard de dollars US de parts de marché.

TOPIGEN Pharmaceuticals Inc.

En octobre 2005, le Groupe a signé avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. (Topigen) un accord de licence et de développement pour le TPI 1020. Ce composé est en phase 2 de développement clinique pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) et d'autres troubles respiratoires. Selon les termes de l'accord, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation du TPI 1020 pour les Etats Unis, le Canada et le Mexique et l'option d'obtenir la licence des droits pour le reste du monde. Topigen gèrera et financera les futures activités de développement, jusqu'à l'enregistrement du médicament, sous la direction d'un Comité de gestion paritaire. NicOx recevra des royalties d'un montant non rendu public, basé sur le chiffre d'affaires net réalisé sur les ventes de Topigen aux Etats Unis, au Canada et au Mexique. Si Topigen exerce l'option pour les droits sur le reste du monde, NicOx recevra le paiement du droit d'exercice de l'option ainsi que des paiements d'étape supplémentaires. NicOx a reçu un paiement initial de 2 millions d'euros de Topigen. Les paiements possibles restants s'élèvent à un montant total de 52,9 millions d'euros incluant les paiements liés à l'exercice de l'option pour l'obtention des droits sur le reste du monde et ceux liés à la réalisation d'objectifs de développement et de commercialisation. Si un composé est commercialisé, NicOx recevra des royalties sur les ventes par Topigen dans les territoires faisant l'objet de l'accord de licence. Dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation pour le TPI 1020 avec un tiers, NicOx recevrait une part de tout revenu de Topigen découlant d'un tel accord, y compris les éventuels paiements liés à l'octroi d'une licence, les paiements d'étapes et les royalties.

Ferrer Grupo Internacional SA

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») un accord de licence et de développement, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées. NicOx recevra une compensation basée sur la réalisation d'objectifs commerciaux et recevra également des royalties sur les ventes de produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable des futures activités de développement, ainsi que de leur financement, jusqu'à l'enregistrement du produit. En septembre 2005, NicOx a signé avec Ferrer un amendement à leur accord de collaboration, en vertu duquel NicOx accorde à Ferrer une option pour obtenir les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de tout produit issu de leur collaboration aux Etats-Unis. Ferrer peut exercer cette option au début des études de phase 2. En contrepartie, NicOx pourra recevoir des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des royalties en plus des paiements stipulés dans le contrat initial. Si Ferrer décide de sous-licencier ses droits de commercialisation pour les Etats-Unis, NicOx recevra 50 % de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, y compris des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des royalties. Selon l'accord amendé, Ferrer possède les droits de commercialisations co-exclusifs pour l'UE (y compris l'Association Européenne de Libre-Echange (AELE)) et les droits de commercialisation exclusifs pour l'Amérique Latine, certains pays d'Afrique (y compris le Maroc et l'Algérie) et l'Egypte, ainsi que l'option pour obtenir les droits de commercialisation exclusifs pour les Etats-Unis. NicOx conserve tous les droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que les droits de co-commercialisation directe pour l'UE et l'AELE. Cet accord n'a généré aucun revenu à ce jour.

NicOx est responsable de la synthèse des composés et coordonne conjointement avec Ferrer les études d'évaluation pré-clinique en cours, portant sur de nouveaux candidats-médicaments destinés à entrer en phase de développement. Ferrer conduira et financera l'ensemble du développement jusqu'à l'enregistrement. Toutes les activités de recherche et de développement seront sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

En mai 2006 NicOx et Ferrer ont sélectionné le NCX 1047 comme candidat au développement dans le cadre de leur collaboration dans le domaine de la dermatologie. La sélection du NCX 1047 a marqué l'aboutissement réussi du programme de recherche en partenariat, qui visait à l'identification un nouveau corticostéroïde synthétique donneur d'oxyde nitrique (NO) présentant le potentiel d'un ratio risque-bénéfice amélioré.

En octobre 2007, NicOx a annoncé la présentation de résultats cliniques et précliniques prometteurs issus de sa collaboration avec Ferrer, à l'occasion du 21^{ème} Congrès Mondial de Dermatologie à Buenos Aires, Argentine. D'une part, cette présentation incluait une série de résultats précliniques obtenus sur un nouvel agent anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique, très puissant, lequel a fait preuve d'une activité anti-inflammatoire plus large par rapport à certains traitements couramment utilisés dans les maladies dermatologiques. Ces résultats ont été obtenus à partir de modèles précliniques de pathologies cutanées validés grâce aux mesures de marqueurs biologiques sélectionnés et impliqués dans les voies de signalisation de l'inflammation (à savoir des médiateurs pro-inflammatoires tels que PGE2, cytokines et TNF-alpha). Des scientifiques ont suggéré que l'oxyde nitrique pourrait avoir un rôle dans un certain nombre de processus biologiques au niveau de la peau. Parallèlement, NicOx et Ferrer ont présenté conjointement à ce congrès des résultats cliniques provenant d'une étude de phase 1 portant sur le NCX 1022, un composé prototype, et montrant un potentiel de sécurité d'emploi et de tolérabilité améliorées. D'autre part, des résultats précliniques obtenus sur un puissant et nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique ont été présentés. Ces résultats suggèrent que l'activité anti-inflammatoire de ce composé pourrait être améliorée par rapport aux autres produits dermatologiques actuels. NicOx et Ferrer ont initié leur programme de développement en ciblant de puissants agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées, et suite à l'obtention de résultats cliniques encourageants issus d'une étude de phase 1 sur le NCX 1022, un composé prototype de plus faible puissance. Cette communication au Congrès Mondial de Dermatologie constituait la première présentation de ces résultats dans le cadre d'un congrès scientifique. Ces résultats ont montré que l'application du NCX 1022 sous forme de pommade n'induit pas de blanchiment cutané et ont révélé une différence statistiquement significative entre l'effet du NCX 1022 de moindre blanchiment cutané par rapport à ceux obtenus avec trois produits couramment utilisés déjà sur le marché ($p < 0.001$).

Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx a signé avec Axcan Pharma Inc. (« Axcan »), une société canadienne cotée au NASDAQ, un accord de développement et de licence couvrant le NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. A travers cette collaboration, NicOx bénéficie de l'expertise d'Axcan dans le domaine des maladies hépatiques. Selon les termes de cet accord, Axcan disposait du droit exclusif de commercialiser les produits contenant le composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assorti d'une option pour avoir le même droit exclusif aux Etats-Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de phase 2a (preuve de concept), et des droits de co-exclusivité sur la France. En contrepartie des droits accordés, Axcan a versé à NicOx 2 millions de dollars US au titre de la licence suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND sur le NCX 1000 en janvier 2003. Si le composé NCX 1000 n'a pas passé pas la première étape de développement, représentée par la validation des études de la phase 2a, le montant initial de 2 millions de dollars US sera imputable à un nouveau projet de développement.

En mai 2007, une analyse préliminaire menée chez 11 patients dans une étude de phase 2a, Preuve de Concept pour le traitement de l'hypertension portale a confirmé le profil de sécurité d'emploi du NCX 1000 mais n'a pas démontré l'efficacité requise pour justifier la continuation de cet essai clinique. En conséquence, Axcan et NicOx sont convenus de ne pas poursuivre le développement du NCX 1000 et de mettre un terme à l'étude. Il s'agissait d'une étude de phase 2a, en double-aveugle, de Preuve de Concept, avec des doses croissantes dans laquelle 11 patients présentant une hypertension portale ont été recrutés dans un unique centre clinique en Espagne. L'hypertension portale désigne une pression anormalement élevée dans la veine porte laquelle conduit le sang du système digestif au foie. Le critère d'évaluation principal de l'étude portait sur la comparaison entre les tensions portales des patients à jeun le 16^{ème} jour de traitement et les valeurs de référence correspondantes. Le NCX 1000 a montré un bon profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, confirmant les résultats obtenus dans deux études de phase 1 précédemment. L'ensemble des résultats sera publié ultérieurement.

Les deux sociétés évaluent les opportunités d'autres projets de développement en collaboration utilisant la technologie de NicOx dans le domaine de la gastroentérologie.

En l'absence d'un accord, cette collaboration s'achèvera en 2008.

Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007)

En juin 2001, NicOx a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox, une société de recherche suédoise. Cet accord porte sur une nouvelle classe de composés nitrés utilisés dans le traitement des maladies respiratoires. Cet accord de collaboration repose sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique et sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le ciblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. En novembre 2007, la société suédoise Orexo AB a finalisé l'acquisition de Biolipox. Les coûts du développement clinique sont supportés par Orexo AB. L'accord stipule que les revenus des futurs partenariats commerciaux seront partagés.

En janvier 2003, après des résultats positifs obtenus pendant la phase de recherche de la collaboration, NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), ont conclu un autre accord de collaboration portant sur le traitement des maladies respiratoires. En 2004, l'accord a de nouveau été amendé au sujet d'un des composés couverts par l'accord, le NO-Cetirizine pour application locale, pour modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser à NicOx.

En mai 2006, l'accord concernant le NO-Cetirizine a été réitéré et modifié, à la fois pour une application locale et par voie orale, afin de préciser que Biolipox a l'intention de poursuivre le développement de NO-Cetirizine dans le cadre d'un accord de sous-licence. Conformément à cet accord reconduit et modifié, Orexo AB, (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), détient une licence exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser le NO-Cetirizine pour des applications dans le domaine des maladies respiratoires, allergiques et dermatologiques. L'accord comprend une clause standard permettant à Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007) de résilier l'accord, à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours. Les accords conclus avec Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007) n'ont généré aucun revenu à ce jour.

Conséquences d'un changement de contrôle de la Société sur les principaux accords

Après examen des principaux accords de la Société, notamment concessions de licences, contrats avec les fournisseurs de composés et avec les sociétés conduisant les études cliniques (CRO), il apparaît que les accords suivants pourront se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées:

- Accord exclusif de licence, développement et commercialisation du 20 mars 2006 avec la société Merck: en cas de changement de contrôle de la Société, et sous certaines conditions (changement de contrôle au profit d'un concurrent), la Société cessera de participer directement au programme de recherche, et perdra la possibilité d'exercer l'option de co-promouvoir les produits issus de la collaboration. Par ailleurs, dans une telle hypothèse, Merck aura la possibilité de mettre fin à l'accord de co-promotion aux Etats-Unis et en Europe dans l'hypothèse où un tel accord aurait été conclu ;
- Accord de recherche et développement et de licence du 28 avril 2004 avec la société Ferrer : possibilité pour chacune des parties de résilier le contrat dans l'hypothèse d'un changement de contrôle qui n'a pas fait l'objet d'un accord préalable, lequel accord ne peut être refusé arbitrairement ;
- Accord de développement de médicaments et de licence du 26 octobre 2005 avec la société Topigen Pharmaceuticals Inc.: possibilité de résiliation totale ou partielle du contrat en cas de changement de contrôle au profit de certaines catégories de personnes définies.

4.1.9. Produits de recherche et développement / clients

L'information relative aux produits de recherche et développement figure dans les paragraphes 2.16, 4 et 5.1 des annexes des comptes consolidés présentés dans le chapitre 5.3 du présent document. L'information relative aux clients figure dans le paragraphe 11 des annexes des comptes consolidés présentés dans le chapitre 5.3 du présent document.

4.1.10. Concurrence

NicOx intervient dans un domaine très compétitif et qui évolue très rapidement. Il est en concurrence sur les principaux marchés pharmaceutiques avec des thérapies bien établies mais également avec des traitements de nouvelle génération.

Concernant le produit principal de NicOx pour le premier marché cible de l'arthrose, naproxénol sera en concurrence avec des AINS existants, dont les AINS sélectifs de la COX-2 récemment lancés sur le marché, les opioïdes faibles, le paracétamol (acétaminophène) et des combinaisons de ces médicaments. En particulier, naproxénol sera en concurrence sur le segment de marché des AINS. Les retraits de rofecoxib (VIOXX, les ventes en 2004 étaient estimées à 2,7 milliards de dollars US) et de valdecoxib (Bextra, les ventes en 2004 étaient estimées à 1,3 milliard de dollars US) ont conduit à une augmentation de l'utilisation d'AINS non-sélectifs. En 2007, à la fois Arcoxia et Prexige, tout deux inhibiteurs de la COX-2, ont reçu de la part de la FDA un refus d'autorisation de mise sur le marché, Celebrex reste ainsi le seul produit activement promu aux Etats-Unis où les parts de marché des médicaments sous ordonnance prescrits pour l'arthrose sont approximativement réparties comme suit : Celebrex (13%), meloxicam (8%), ibuprofène (19%), diclofénac (7%), naproxène (13%) et autres médicaments (40%), sur la période entre avril 2006 et mars 2007 (source : IMS/Midas).

De plus, le Groupe pourrait avoir à faire face à la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques déjà actives ou se lançant dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique. A la connaissance de NicOx, il existe trois sociétés pharmaceutiques travaillant dans le domaine des médicaments nitrés : Novokin, Inc. (Canada), Medinox, Inc. (Etats-Unis) et NitroMed, Inc. (Etats-Unis). Novokin en est aux premiers stades de développement de certains dérivés d'AINS ayant des propriétés de libération d'oxyde nitrique. Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins cinq sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des implications thérapeutiques de l'oxyde nitrique : N30 Pharmaceuticals

(précédemment dénommée Nitrox (Etats-Unis), OxoN Medica (Etats-Unis), ArgiNOx (Etats-Unis), Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne) et Renopharm (Israël), dont l'activité déclarée est le développement de dérivés nitrés de composés naturels.

De plus, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouvelles thérapies. Il est également possible que d'autres sociétés développent avec succès des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins chers que ceux de NicOx. De tels concurrents pourraient s'avérer plus efficaces que NicOx en termes de production et de commercialisation de médicaments.

4.1.11. Propriété intellectuelle

Brevets

Les brevets et autres droits de propriété industrielle ou intellectuelle sont fondamentaux pour l'activité de NicOx. La politique de NicOx est de déposer des demandes de brevets pour protéger sa technologie, y compris ses procédés et ses produits, ainsi que leur utilisation et leurs améliorations ultérieures présentant un intérêt potentiel pour le développement de l'activité de NicOx. NicOx s'appuie aussi, entre autres, sur des accords de confidentialité pour protéger sa technologie, ses candidats-médicaments, ses produits et ses secrets commerciaux. En janvier 2003, un département interne des brevets a été créé au centre de recherche de Milan, et depuis juillet 2003, ce département gère toutes les activités relatives aux brevets.

Tous les produits en développement de NicOx sont couverts par des brevets délivrés et des demandes de brevets, ou par des brevets sous accord de licence. Le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 800 brevets délivrés et plus de 600 demandes de brevets au 31 décembre 2007. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 40 brevets délivrés et au moins 40 demandes de brevets. Au moins 30 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 33 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets de NicOx couvre de nombreux produits. Le Groupe possède des brevets délivrés portant sur des produits d'une large gamme de dérivés AINS donneurs d'oxyde nitrique. NicOx a également déposé des demandes de brevets NicOx portant sur des assemblages de matières (« *composition of matter* ») qui couvrent une gamme de classes de médicaments comprenant les stéroïdes, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que d'autres antihypertenseurs, des composés anti-ulcère et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

Afin d'obtenir la protection garantie par un brevet, NicOx commence généralement par soumettre une première demande de brevet européen ou américain, pour établir une date de priorité pertinente. Dans l'année de cette demande, NicOx soumet généralement une demande dans le cadre du Traité de Coopération des Brevets (*Patent Cooperation Treaty* ou PCT) et, en fonction de l'importance perçue de la découverte, dans des pays n'adhérant pas au PCT tels que l'Argentine. Dans les 30 mois suivant la date de priorité et après l'examen PCT, le Groupe dépose des demandes de brevet auprès de l'OEB, aux Etats-Unis, au Japon et dans d'autres pays importants comme l'Australie, le Brésil, le Canada, Hong Kong, la Norvège, Israël, la Corée, la Nouvelle-Zélande, la Pologne, le Mexique et la Russie. Les brevets délivrés par l'OEB couvrent la plupart des pays de l'UE et sont généralement validés par des brevets distincts dans chaque pays.

Concernant sa technologie brevetée, son savoir-faire et ses données qui ne sont pas brevetables ou sont simplement potentiellement brevetables, ou ses procédés autres que des procédés de production pour lesquels il n'est pas facile d'obtenir un brevet ou pour lesquels un brevet n'aurait pas véritablement de valeur ajoutée, NicOx a choisi de protéger ses intérêts en s'appuyant sur des accords de confidentialité avec ses salariés, ses consultants et certains de ses sous-traitants. De même, NicOx a pour politique de passer des accords de confidentialité avec ses collaborateurs et ses partenaires sous licence.

Au cours de l'exercice 2004, plusieurs brevets et demandes de brevets relatifs aux AINS donneurs d'oxyde nitrique ont été transférés au Groupe par AstraZeneca.

Un des concurrents de NicOx possède un brevet aux Etats-Unis qui porte sur des composés comportant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de dioxyde d'azote liés à un médicament conventionnel. NicOx a

obtenu de cabinets d'avocats réputés des consultations qui concluent que le brevet en cause ne serait pas valable. Néanmoins, si une action judiciaire était intentée à ce titre contre NicOx, cette dernière n'aurait pas la garantie d'obtenir gain de cause ou d'obtenir, à des conditions commercialement acceptables, une licence pour commercialiser ses produits donneurs d'oxyde nitrique.

En mai 2003, Merck et NitroMed ont fait opposition auprès de l'Office Européen des Brevets au brevet européen n° 904 110 de NicOx relatif à la réduction de toxicité de médicaments grâce à l'utilisation de composés organiques comportant un groupe nitrate ou des composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique. Le 19 juin 2007, l'Office Européen des Brevets, faisant droit à la demande de Merck et NitroMed, a annulé le brevet précité, étant précisé qu'aucun des produits du portefeuille actuel de NicOx n'est couvert par le brevet ayant fait l'objet de cette opposition.

Marques

NicOx a déposé dans de nombreux pays, notamment en France et aux Etats-Unis, des demandes d'enregistrement de plusieurs marques dont « NicOx ».

4.1.12. Principaux établissements

NicOx organise et coordonne ses activités à partir de son siège social du Parc international d'activités de Valbonne Sophia-Antipolis (France), dans des locaux d'une superficie de 1401 m², dont le bail d'une durée de 9 ans a été signé le 26 juin 2006 (entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2006). Concernant le centre de recherche de la Société, situé à Milan, un bail de 6 ans (renouvelable pour 6 ans) a été signé le 1^{er} septembre 2006, pour des locaux d'une superficie de 681 m² (pour les bureaux) et 808 m² (pour le laboratoire).

NicOx détient également une filiale à 100%, NicOx Inc., immatriculée dans le Delaware aux Etats-Unis. Cette filiale dispose de locaux à usage de bureau à Warren dans le New-Jersey d'une superficie d'environ 556m² en vertu d'un bail en date du 21 septembre 2007 d'une durée de 62 mois courant à compter de janvier 2008.

Le détail des engagements est présenté dans l'annexe aux comptes consolidés, à la note 19.2.

4.1.13. Fabrication

NicOx aura recours, pour la commercialisation envisagée du naproxcinod, à des tiers fabricants pour la fourniture de l'ingrédient principal actif (IPA) du naproxcinod ainsi que pour la fabrication et le conditionnement du médicament. La mise en place de la chaîne de production est un processus long et complexe qui nécessite des investissements importants. NicOx a évalué plus d'une dizaine de fournisseurs potentiels pour la fabrication de l'IPA du naproxcinod et envisage d'avoir recours à trois d'entre eux. Un contrat a été signé avec l'un de ces fournisseurs en février 2008 aux fins d'assurer le lancement commercial potentiel de ce médicament.

4.1.14. Aspects réglementaires

Les activités de recherche et de développement, notamment les tests précliniques, les essais cliniques, les installations, la fabrication et la commercialisation des produits font l'objet d'une réglementation étendue en France, dans les autres pays de l'UE, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. La FDA, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en France (AFSSAPS), ainsi que des organismes comparables dans d'autres pays imposent des exigences contraignantes pour le développement, la fabrication, l'enregistrement et la commercialisation de médicaments tels que ceux que NicOx souhaite développer, notamment des études précliniques et cliniques rigoureuses et d'autres procédures d'autorisation de mise sur le marché.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général de six mois à plusieurs années à compter de la date du dépôt de la demande pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits, et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques est soumis, pour l'essentiel, aux mêmes exigences réglementaires dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa

commercialisation, suit cinq étapes : (1) recherche, (2) recherche et essais précliniques, (3) essais cliniques sur l'Homme, (4) approbation réglementaire et (5) commercialisation. Le tableau et le commentaire présenté en Annexe 1 du document de référence présentent une description résumée de chacune de ces étapes.

Cadre réglementaire aux États-Unis

Les essais, la fabrication, la posologie, la publicité, la promotion, la distribution, l'exportation et la commercialisation des candidats-médicaments de NicOx sont soumis à une réglementation étendue aux États-Unis et dans les autres pays. La loi dite Federal Food, Drug and Cosmetic Act confie à la FDA la mission de réglementer les médicaments aux États-Unis. De manière générale, les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament aux États-Unis :

- modèles et tests précliniques en laboratoire ;
- remise à la FDA d'une demande d'autorisation d'essai clinique, (« *IND* »), incluant un protocole d'essais cliniques sur l'homme qui doit être revu par les autorités avant le début des essais ;
- mise en œuvre d'essais cliniques sur l'homme, adaptés et rigoureusement contrôlés afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- remise à la FDA d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (« *NDA* »);
- inspection réputée conforme par la FDA des installations de fabrication du médicament, confirmant le respect des bonnes pratiques de fabrication; la FDA peut procéder à des audits des sites d'essais cliniques ayant fourni les données à l'appui du NDA, afin de vérifier la conformité avec les règles de bonnes pratiques cliniques ;
- examen et approbation de la NDA par la FDA.

Le processus d'essais et d'approbation est long et nécessite des efforts et des ressources financières substantiels ; en outre, la durée nécessaire à l'obtention des autorisations est incertaine, et cette obtention n'est pas garantie. Les études précliniques comprennent des évaluations en laboratoire du candidat-médicament visant à établir son profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique chez l'animal et sur des modèles *in vitro*. Les résultats des études précliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (*IND*) (liste non exhaustive), dont la revue par les autorités est obligatoire avant tout premier essai clinique aux États Unis.

Approbation des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à administrer le médicament faisant l'objet des essais à des sujets volontaires sains ou à des patients, sous la supervision d'un enquêteur principal qualifié. En outre, chaque essai clinique doit être examiné et approuvé par un Comité de revue indépendant (*Independent Review Board / IRB*), faisant partie de l'institution où l'essai clinique se déroule, où ayant compétence pour l'institution en question. L'*IRB* prend en compte, notamment, des considérations d'éthique, la sécurité des sujets participant aux essais et le risque de mise en jeu de la responsabilité de l'institution.

Les essais cliniques comprennent en général trois phases avant que l'autorisation ne puisse être accordée. Ces phases, susceptibles de se chevaucher, sont en général les suivantes :

- **Phase 1.** Les essais cliniques de Phase 1 consistent à administrer le médicament à l'homme, en général des sujets volontaires sains. Ces études ont pour objet de déterminer les effets sur le métabolisme et l'action pharmacologique du médicament sur l'homme, ses effets secondaires en fonction de la posologie et, si possible, d'obtenir des premiers signes de son efficacité. En Phase 1, le médicament est en général testé pour déterminer sa sécurité, notamment ses effets secondaires, sa tolérance en fonction de la posologie, son absorption, sa métabolisation, son excrétion et sa pharmacodynamique.

- **Phase 2.** Les essais cliniques de Phase 2 prennent généralement la forme d'études sur un nombre limité de patients, avec les objectifs suivants : (1) évaluer l'efficacité du médicament pour des indications spécifiques et ciblées ; (2) établir la tolérance aux dosages et la posologie optimale ; (3) identifier les effets secondaires éventuels et les risques. Bien que la Phase 2a et la Phase 2b ne fassent pas l'objet de définitions légales ou réglementaires précises, la Phase 2a décrit en général les essais cliniques de Phase 2 visant à établir l'efficacité, les effets secondaires et les risques en termes de sécurité du médicament ; la Phase 2b sert généralement à décrire un essai clinique ultérieur, de Phase 2 lui aussi, mais visant en outre à évaluer la tolérance aux dosages et la posologie optimale.
- **Phase 3.** Lorsque les études de Phase 2 établissent l'efficacité potentielle d'un composé et son profil de sécurité acceptable, le programme d'essais cliniques est étendu pour en démontrer l'efficacité clinique, le dosage optimal et la sécurité sur une population élargie de patients, répartie sur des sites d'essais cliniques dispersés d'un point de vue géographique. Les études de Phase 3 portent généralement sur plusieurs centaines de patients, voire plusieurs milliers.
- **Phase 4.** Ces essais cliniques sont des études cliniques réalisées par le promoteur du médicament, de son plein gré ou à la demande de l'autorité compétente, après que la FDA a autorisé la mise sur le marché du médicament. Ces études servent à acquérir une expérience complémentaire sur la base du traitement de patients dans le cadre des indications thérapeutiques prévues, et/ou à vérifier les avantages cliniques du médicament lorsque sa mise sur le marché a été autorisée dans le cadre d'un protocole accéléré. Dans certains cas (procédure d'enregistrement accéléré). Si les essais cliniques de Phase 4 ne sont pas effectués dans les délais prescrits et si les résultats ne confirment pas les résultats des études réalisées avant l'autorisation de mise sur le marché l'autorisation de mise sur le marché des médicaments approuvés dans le cadre d'un protocole accéléré peut être annulée.

La Société, la FDA ou le Comité de revue indépendant (IRB) peuvent suspendre les essais cliniques à tout moment, notamment s'il apparaît que les sujets ou les patients sont exposés à un risque inacceptable.

Autorisation de mise sur le marché

Les résultats des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la composition, la fabrication et le contrôle du médicament sont soumis à la FDA sous forme d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament servant de demande d'autorisation de mise sur le marché. Lors de l'examen de la NDA, la FDA dispose d'une grande latitude pour exiger du demandeur qu'il produise des données précliniques ou cliniques supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du médicament candidat.

Avant d'approuver la NDA, la FDA inspecte les sites de fabrication, qu'ils appartiennent à la Société ou à un tiers sous-traitant. Elle n'approuve pas le médicament si les sites de fabrication ne sont pas conformes aux bonnes pratiques de fabrication. Une fois que le dépôt du NDA a été accepté, la FDA entame le processus d'examen des données, afin de fournir une réponse au demandeur. Normalement, ce processus dure environ un an. Cette évaluation prend souvent beaucoup plus de temps, la FDA pouvant demander des informations complémentaires ou des clarifications. La FDA peut reporter son approbation du NDA si les critères réglementaires ne sont pas remplis ; elle peut également exiger des essais ou des informations complémentaires, des essais après autorisation de mise sur le marché, ou la mise en place d'un programme de suivi afin de vérifier la sécurité ou l'efficacité du médicament. La FDA décidera au moment qui lui conviendra de l'approbation éventuelle de tout NDA que NicOx viendrait à lui soumettre. En outre, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à supposer qu'elle soit accordée, peut prévoir des restrictions portant sur les conditions d'utilisation. La FDA pourra retirer toute approbation accordée, notamment en cas de non respect des exigences antérieures ou postérieures à la mise sur le marché, de non respect des conditions d'approbation, ou si des problèmes se posent après la mise du médicament sur le marché. En outre, la FDA peut exiger des études après mise sur le marché, dites études de Phase 4, afin d'effectuer un suivi des effets des médicaments autorisés. La FDA pourra limiter la commercialisation du médicament, en fonction des résultats de ces études.

Toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui serait obtenue par NicOx sera limitée, en toute hypothèse, au traitement des maladies et des états cliniques pour lesquels la sécurité et l'efficacité du médicament auront été établies lors des essais cliniques. Même après autorisation éventuelle de mise sur le marché, la FDA procède à des inspections périodiques et suit en permanence le médicament commercialisé, son fabricant,

les effets indésirables collectés lors de la commercialisation du produit afin de s'assurer du respect des exigences réglementaires. Toute découverte d'un problème précédemment non identifié concernant un médicament, concernant son innocuité, un instrument, un fabricant ou un site est susceptible d'entraîner des restrictions à la commercialisation ou à la fabrication d'un médicament déjà autorisé, voire le retrait de son autorisation de mise sur le marché et la réexpédition des stocks au fabricant. Le coût de ces mesures peut être extrêmement élevé. Par ailleurs, la FDA réglemente de manière restrictive la commercialisation et la promotion des médicaments (même biologiques), dans le cadre de normes et de règlements concernant la publicité auprès des consommateurs, la promotion du médicament pour des indications non conformes à son autorisation de mise sur le marché, les activités scientifiques ou de formation financées par les sociétés pharmaceutiques et les activités de promotion du médicament sur Internet. Après autorisation de mise sur le marché, le médicament ne peut être commercialisé que pour les indications prévues, selon les dosages et les posologies autorisés. Toute violation de ces conditions est susceptible de porter atteinte à l'image de la société concernée et peut entraîner l'émission de lettres d'avertissement, l'exigence d'une publicité rectificative et des sanctions civiles et/ou pénales. En outre, NicOx pourrait être obligée de soumettre et d'obtenir une demande d'approbation d'un nouveau NDA ou d'une NDA complémentaire si des modifications sont apportées au médicament, notamment en cas de changement d'indication, de posologie, ou de processus ou de site de fabrication. Après autorisation de mise sur le marché, la FDA conserve des pouvoirs réglementaires et d'exécution étendus. Elle peut suspendre ou différer toute autorisation, procéder à la saisie du médicament, exiger son retrait du marché, annuler les autorisations, constater les infractions et effectuer des mises en demeure, et entamer des poursuites pénales.

Prix et remboursement des médicaments

La capacité de NicOx à commercialiser avec succès ses candidats-médicaments et à attirer des partenaires stratégiques dépend dans une large mesure de l'existence d'assurances médicales offrant une couverture satisfaisante et le remboursement par des tiers, notamment, aux États-Unis, par des organismes fédéraux tels que les programmes Medicare et Medicaid, les organismes de prestations de santé et les compagnies d'assurance privées. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité et leur efficacité, mais également leur efficacité en fonction de leur coût.

Les pressions politiques, économiques et réglementaires entraînent une mutation profonde de l'industrie de la santé aux États-Unis. NicOx prévoit que le Congrès des États-Unis, les législateurs des différents États et le secteur privé vont continuer à examiner, voire adopter, des politiques de santé visant à contrôler l'augmentation des coûts des soins. Ces mesures de réduction de coûts portent sur les aspects suivants :

- contrôle des remboursements publics des médicaments et des services ;
- contrôles visant les prestataires de santé ;
- remise en cause des prix des médicaments et des services, ou limitation des remboursements, voire non-remboursement, de certains médicaments et traitements, selon diverses méthodes ;
- réforme des lois sur l'importation des médicaments ;
- développement de l'utilisation de systèmes de gestion des soins prenant la forme d'organismes de prestations de santé concluant avec leurs adhérents des contrats de prise en charge selon un abonnement forfaitaire par personne.

Cadre réglementaire au sein de l'UE

Les essais cliniques, le processus d'approbation réglementaire, le suivi de la sécurité des médicaments et de leurs fabricants se déroulent dans l'Union Européenne (UE) selon des méthodes similaires à celles suivies aux États-Unis. La plupart des concepts examinés ci-dessus dans la Section « Cadre réglementaire aux États-Unis » s'appliquent donc de manière analogue au sein de l'UE. En outre, les États membres de l'UE réglementent de manière étendue les prix et les remboursements des médicaments.

Approbation des essais cliniques

La directive européenne sur les essais cliniques de médicaments, établissant un nouveau système d'approbation des essais cliniques au sein de l'UE, a été transposée en droit national dans les différents pays de l'UE. D'une manière similaire aux protocoles IND d'essais cliniques aux Etats-Unis, les demandes d'autorisation d'études cliniques doivent être approuvées par l'autorité compétente du pays membre de l'UE où l'étude doit se dérouler. En outre, les essais cliniques ne peuvent être lancés qu'après qu'un Comité d'éthique compétent a émis un avis favorable sur la demande, qui doit être justifiée dans un dossier contenant, d'une part, des informations sur l'évaluation du médicament et, d'autre part, les données prévues par la directive européenne sur les essais cliniques comme par d'autres documents contenant des instructions détaillées.

Autorisation de mise sur le marché

Les États membres de l'UE peuvent en principe autoriser la mise sur le marché d'un médicament selon l'une des trois procédures suivantes : une procédure d'autorisation centralisée, une procédure décentralisée et une procédure connue sous le nom de procédure de reconnaissance mutuelle.

Certains médicaments, développés au moyen de procédés biotechnologiques ou développés dans des indications thérapeutiques comme le cancer, le sida ou les maladies neurodégénératives, font l'objet d'une procédure d'approbation centralisée, validée automatiquement dans l'ensemble des États membres. Le processus centralisé d'autorisation de mise sur le marché est géré par l'EMA à Londres et par la Commission Européenne à Bruxelles.

La procédure d'approbation centralisée est ouverte à titre optionnel aux nouveaux médicaments contenant une substance nouvelle et aux autres médicaments suffisamment innovants aux yeux de l'EMA (médicaments représentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique).

Dans le cadre de la procédure centralisée, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) est le Comité scientifique chargé de donner l'avis de l'EMA sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des candidats-médicaments destinés à l'usage humain. Le CHMP est composé d'experts désignés par l'agence nationale du médicament de chaque État membre. L'un de ces experts est désigné comme rapporteur chargé de coordonner l'évaluation. Il peut être assisté d'un co-rapporteur désigné parmi les autres membres du Comité. Le CHMP dispose de 210 jours pour donner à l'EMA son avis sur l'autorisation éventuelle de mise sur le marché, voire plus si des informations complémentaires sont demandées. Ce processus complexe implique des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des États membres et avec de nombreux experts.

Lorsque le recours à la procédure centralisée n'est pas obligatoire, le laboratoire pharmaceutique peut demander la reconnaissance mutuelle du nouveau médicament par les États membres de l'UE, selon une procédure dite de reconnaissance mutuelle ou, dans le cas d'un médicament n'ayant pas déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché, par la procédure dite décentralisée.

Le concept de risque pour la santé publique étant mal défini, le droit dont dispose chaque État membre de refuser ou de reconnaître l'autorisation de mise sur le marché accordée par un autre État membre de l'UE reste marqué par des incertitudes. Par exemple, dans le cadre de la procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, lorsqu'un État membre considère que le médicament concerné est susceptible de présenter un risque pour la santé publique, le désaccord est soumis à un groupe de coordination composé des États membres de l'UE, qui doivent essayer de s'accorder sur les mesures à prendre. Si le désaccord persiste le dossier est transmis au CHMP pour décision finale.

Après approbation et commercialisation du médicament, son autorisation de mise sur le marché n'est maintenue que sous réserve du suivi de l'ensemble des aspects concernant sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Des sanctions pourront être imposées en cas de violation des conditions d'autorisation de mise sur le marché. Dans des cas extrêmes, l'autorisation de mise sur le marché peut être révoquée, ce qui entraîne le retrait du médicament.

Même lorsque l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue, que ce soit selon la procédure centralisée ou selon la procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, des règles nationales de fixation des prix et du

remboursement des médicaments sont susceptibles de retarder, voire d'empêcher, la commercialisation du médicament concerné, ou de la rendre nettement moins rentable que prévu, voire non rentable.

Prix et remboursement des médicaments

La plupart des pays autres que les Etats-Unis prévoient une approbation réglementaire des prix et des modalités de remboursement des médicaments. Dans certains pays européens, les autorités exigent, comme condition du remboursement d'un médicament, l'accord de son promoteur sur le prix de vente maximum ou sur les quantités maximales commercialisées dans le pays concerné. Dans certains cas, le prix établi dans l'un de ces pays peut servir de référence dans d'autres pays. Le prix approuvé lors de la première commercialisation dans l'un des pays européens peut donc devenir le prix maximum approuvé dans les autres pays européens. En outre, tout prix approuvé dans un pays européen à un niveau inférieur aux prix approuvés antérieurement dans d'autres pays européens peut se traduire par une obligation de réduire les prix dans ces autres pays.

Cadre réglementaire dans les autres pays

Que le médicament ait, ou non, été approuvé aux Etats-Unis ou dans l'UE, sa mise sur le marché dans un autre pays pourra nécessiter l'autorisation des autorités du pays en question. La procédure d'autorisation varie d'un pays à l'autre. Elle peut imposer des essais complémentaires. Le temps nécessaire pour obtenir l'autorisation peut varier par rapport aux Etats-Unis ou à l'UE. En général, chaque pays dispose de ses propres procédures et exigences, souvent longues et coûteuses.

4.1.15. Assurances et couverture des risques

Assurances

À ce jour, NicOx considère que la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son groupe.

- Assurances concernant les essais cliniques

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par NicOx, la Société a souscrit une police d'assurance permettant la couverture de sa responsabilité civile en tant que promoteur de recherches biomédicales. Le niveau maximum de couverture est variable selon les pays. Certaines polices couvrent l'ensemble des études cliniques conduites sur un territoire géographique alors que d'autres sont, pour la zone géographique concernée, spécifiques à une étude clinique. Pour ce qui concerne les études cliniques conduites aux Etats-Unis et au Canada, la couverture s'élève à un montant global de 10 millions de dollars US sans sous-limitation par patient. S'agissant de l'étude HCT 3012-X-303, la couverture maximale est en Italie de €5 000 000 avec une sous limitation de €1 000 000 par patient, en Belgique de €3 000 000 avec une sous limitation de €400 000 par patient, en Pologne de €4 000 000 par protocole, dans la limite de 100 sinistres, en Allemagne de €50 000 000 par protocole avec une sous-limitation de €500 000 par patient, en Bulgarie de €200 000 avec une sous limitation de €10 000 par patient, en Grande-Bretagne de £ 3 500 000, en Espagne de €2 500 000 par an avec une sous limitation de €250 000 par patient.

Au titre de 2007, le coût global des primes au titre des assurances cliniques s'est élevé à 121 602 euros.

- Assurances des locaux

La Société a souscrit différents contrats multirisques professionnels pour assurer ses locaux en France, en Italie et aux Etats-Unis. Ces contrats incluent une couverture en matière de responsabilité civile au titre de l'usage de ces locaux.

L'assurance des locaux du siège prévoit une indemnisation maximale de 371 740 euros en cas d'incendie, de catastrophe naturelle, de vandalisme, d'émeutes, d'attentats ou de dégât des eaux, de 190 000 euros en cas de vol, de 11 709 euros en cas de dommages électriques, et de 25 000 euros en cas de bris de glace. En 2007, la prime annuelle s'est élevée à 4 160 euros.

NicOx Srl a souscrit des polices d'assurances séparées pour ses bureaux et pour son laboratoire. La police d'assurance relative aux bureaux prévoit la couverture des risques d'incendie, catastrophe naturelle affectant les bâtiments pour un montant maximal de 715 000 euros, la couverture des risques d'incendie, catastrophe naturelle affectant les matériels et équipements pour un montant maximal de 207 000 euros, la couverture de la responsabilité civile dans la limite de 2 500 000 euros et l'indemnisation des vols dans la limite de 93 000 euros. La prime annuelle pour l'assurance des locaux, au titre de 2007, s'est élevée à 2 850 euros. La police d'assurance relative aux laboratoires prévoit une indemnisation maximale de 1 000 000 euros pour couvrir la responsabilité civile, notamment en conséquence de l'utilisation de radioisotopes, en cas d'atteinte aux bâtiments, mobiliers et équipements et de 850 000 euros pour les sinistres incendie portant sur les bâtiments et de 300 000 euros pour couvrir les dommages aux produits inflammables. La prime annuelle de cette police, au titre de 2007, s'est élevée à 8 592 euros.

NicOx Inc. a souscrit une police d'assurance pour ses locaux qui prévoit la couverture des dommages occasionnés aux matériels et équipements pour un montant maximal de 500 000 dollars US, la couverture de la responsabilité civile dans la limite de 2 000 000 de dollars US par évènement et 4 000 000 de dollars US au total, et l'indemnisation des vols dans la limite de 500 000 dollars US. La prime payée en 2007 pour l'assurance des locaux, s'est élevée à 847 dollars US.

- Assurance des matériels informatiques

La Société a souscrit une police d'assurances spécifique portant sur son matériel informatique assuré pour une valeur globale de 371 710 euros. En 2007, la prime annuelle s'est élevée à 945 euros.

- Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales, dont le montant de garantie pour 2007 était fixé à 15 millions d'euros. Au titre de 2007, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 99 000 euros.

- Responsabilité civile exploitation et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile de la Société dans le cadre de son activité, dont le montant de garantie pour 2007 était fixé à 10 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers du fait de son activité (Responsabilité Civile Exploitation), et à 5 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers par la fourniture d'une prestation immatérielle, et imputables à l'inexécution d'une obligation contractuelle (Responsabilité Civile Professionnelle).

Au titre de 2007, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 100 000 euros.

La Société n'envisage pas de difficultés dans le futur pour conserver un niveau d'assurance satisfaisant, dans la limite des disponibilités et des conditions de marché.

Couverture des risques

La Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées dans un serveur central situé dans un local sécurisé. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. Tous les contrats signés par la Société depuis juin 2001 ont été scannés et sont conservés à l'extérieur, sous forme de copies informatiques. La Société confie le stockage des matériaux relatifs à ses essais cliniques à une société spécialisée.

4.2. FACTEURS DE RISQUES

La Société a procédé à une revue de ses risques et considère qu'il n'y a pas de risque significatif hormis ceux présentés ci-après.

4.2.1. Risques commerciaux et développements cliniques

À la date du présent document, NicOx n'a pas achevé le développement ni mis sur le marché de nouveaux médicaments intégrant sa technologie de libération d'oxyde nitrique. La Société possède une expérience limitée dans le domaine du déroulement et de la gestion des essais cliniques de la phase 3 et ne possède aucune expérience en matière de processus de soumission de dossiers réglementaire finaux ou en matière de commercialisation de nouvelles entités chimiques dans l'environnement réglementaire actuel (y compris en ce qui concerne la publicité et la promotion). NicOx ne prévoit pas actuellement de soumettre les dossiers réglementaires nécessaires à la commercialisation de l'un quelconque de ses candidats-médicaments avant mi-2009 au plus tôt, et ne sera pas en position de les commercialiser pendant au moins un an après ladite demande.

Le développement et la commercialisation de médicaments comportant un groupement donneur d'oxyde nitrique exposent NicOx à plusieurs risques, notamment :

- ses produits peuvent être inefficaces, ne pas être sûrs, ou peuvent ne pas recevoir les autorisations réglementaires nécessaires ;
- ses produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle requise pour atteindre les objectifs commerciaux de la Société, ou même à l'échelle nécessaire à la réalisation d'un essai clinique, et il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- ses produits peuvent ne pas être rentables ;
- la Société peut ne pas obtenir les autorisations réglementaires requises pour la commercialisation de ses produits dans les délais nécessaires, ou ne pas les obtenir du tout, ou ces autorisations peuvent ne pas être acceptées par le marché ;
- la date de commercialisation prévue de ses produits peut être retardée ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation des produits ;
- ses produits peuvent ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tierces parties ; et
- ces tierces parties peuvent commercialiser des produits similaires ou d'une qualité supérieure.

Si une partie importante des activités de développement de NicOx n'est pas achevée de manière satisfaisante, les autorisations réglementaires requises ne peuvent être obtenues ou que les produits autorisés ne connaissent pas de succès commercial, les activités commerciales, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société peuvent en être affectés.

4.2.2. Risques liés aux essais cliniques et précliniques

La responsabilité de NicOx pourrait être engagée vis-à-vis des patients participant aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques.

Pour toute obtention d'autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation d'un produit, NicOx doit réaliser des essais non-cliniques et cliniques pour démontrer son innocuité et son efficacité. Les délais de réalisation des essais cliniques sont longs et coûteux et ceux-ci peuvent durer des années avant qu'ils ne soient achevés. En outre, il ne peut être garanti que NicOx ou ses partenaires obtiendront les autorisations requises pour

procéder à des essais complémentaires sur les candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement clinique, ni pour procéder à des essais complémentaires sur ses autres candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement préclinique. De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par NicOx ou ses partenaires dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.

La réalisation des essais cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques suivis, la proximité entre les patients et les sites des essais cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques pour le recrutement de patients pour mener les essais cliniques, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé de qualité appropriée, la capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés (et l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.

Il est fréquent que des résultats cliniques favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs. En outre, les essais cliniques peuvent produire des données de sécurité et d'efficacité d'un produit insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire. 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. NicOx, ses collaborateurs ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé inacceptables, ou si NicOx subit des retards dans le recrutement de patients. Les produits potentiels peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur commercialisation. Même après l'obtention des autorisations requises, un produit peut être retiré du marché s'il se révèle dangereux ou s'il ne produit pas l'effet escompté, tel que cela fut le cas pour certains inhibiteurs de la COX-2. L'incapacité de NicOx à réaliser des essais cliniques avec succès ou à obtenir une autorisation réglementaire pour ses candidats-médicaments pourrait avoir un effet significatif défavorable sur son activité.

4.2.3. Risques liés aux nouveaux composés chimiques

Chaque molécule synthétisée par NicOx par le biais de l'implantation d'une structure de libération d'oxyde nitrique dans un médicament conventionnel au moyen d'un pont chimique est une nouvelle entité chimique dont le profil chimique et pharmacologique diffère de celui du médicament conventionnel. Chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Par conséquent, avant d'atteindre un stade de développement clinique avancé, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études de laboratoire, ni que ces composés n'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

4.2.4. Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures

NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996 et son déficit cumulé s'élève à 143,7 millions d'euros au 31 décembre 2007. Ces pertes d'exploitation résultaient principalement d'investissements importants dans ses programmes de recherche, ses études précliniques et ses essais cliniques. Les pertes nettes pour les exercices clos les 31 décembre 2006 et 31 décembre 2007 s'élevaient respectivement à 24,7 millions d'euros et à 32,1 millions d'euros. Dans un futur proche, NicOx estime que ses dépenses opérationnelles devraient croître de manière significative avec l'augmentation des activités de recherche, développement, précliniques et cliniques, ainsi que des activités administratives et de celles liées à l'obtention de brevets. NicOx n'a tiré aucun revenu de ventes de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments. De plus, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre de ses accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges d'exploitation.

NicOx ne peut garantir qu'elle deviendra rentable et, si elle devient rentable, cela ne sera pas, au plus tôt, avant la commercialisation d'un de ses principaux candidats-médicaments.

4.2.5. Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing

Actuellement, NicOx ne dispose d'aucune capacité en matière de vente, marketing ou distribution. La Société peut conclure des accords avec des tiers dans le but de commercialiser et de vendre certains de ses produits. La Société peut ne pas être en mesure de conclure des accords de vente et de marketing avec des tiers dans des conditions acceptables, ou même ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit. Si la Société conclut des accords de vente et de marketing avec d'autres sociétés, ses revenus éventuels dépendront des conditions de ces accords et des efforts des autres sociétés. Ces efforts peuvent ne pas être couronnés de succès. NicOx peut choisir de commercialiser certains de ses produits directement à travers sa propre force de vente et de marketing. Pour ce faire, la Société devra développer une force de vente et de marketing et mettre en place des capacités de distribution, ce qui pourrait s'avérer long et coûteux et pourrait en outre retarder le lancement des produits de la Société. Si la Société choisit de commercialiser directement l'un quelconque de ses produits, mais qu'elle n'est pas en mesure de développer avec succès une force de vente et de marketing, ses activités en seront négativement affectées.

4.2.6. Incertitude relative aux prix des médicaments et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie

La capacité de NicOx à obtenir des prix commercialement viables pour ses produits dépend de plusieurs facteurs, dont le profil de son produit par rapport aux produits de ses concurrents, le prix de produits concurrents, l'existence de produits génériques et la zone d'endémie de la pathologie ciblée par produit. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des prix permettant une commercialisation rentable.

En outre, le succès commercial et l'acceptation des produits de la Société dépendent en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants tentent souvent de contrôler les dépenses de santé en limitant et en refusant la couverture de nouveaux produits. À la connaissance de la Société, il n'existe actuellement sur le marché aucun produit contenant la technologie de libération de l'oxyde nitrique de la Société et, par conséquent, aucun précédent en matière de remboursement ou de prix à cette date. La Société ne peut garantir que cette dernière, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la viabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

De plus, dans certains marchés européens et d'autres marchés, le prix et le choix des ordonnances sont contrôlés par le gouvernement. L'introduction de contrôles plus stricts en matière de prix des produits pharmaceutiques peut avoir un impact négatif sur les activités de la Société, soit directement sur les produits qu'elle est susceptible de vendre, soit indirectement sur le montant des commissions que la Société pourrait obtenir en vertu de ses partenariats et accords de licence.

4.2.7. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains

Actuellement, les activités de NicOx ne génèrent pas de capitaux suffisants pour financer ses opérations. Les besoins en capitaux de la Société vont continuer à augmenter au fur et à mesure que ses investissements dans des candidats-médicaments existants et futurs augmenteront. La Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires importants en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats-médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- les délais et les coûts élevés liés au développement des candidats-médicaments, ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires ;
- les coûts liés aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- les coûts liés aux développements technologiques et du marché, à la conclusion et au maintien des accords de collaboration ;

- à une montée en puissance de la fabrication et à une commercialisation efficace des produits ; et
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration.

NicOx ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Si la Société se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, elle pourrait être contrainte de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains programmes de recherche et de développement, de rechercher des financements à travers des accords avec des entités avec lesquelles la Société a conclu des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement et la production de candidats-médicaments qu'elle aurait préféré développer et produire elle-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur que la Société pourrait retirer à terme de ses produits. De plus, en cas de financement par de nouvelles augmentations de capital, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

4.2.8. Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions

NicOx ne s'est jusqu'à présent pas développée par le biais d'acquisitions, et ne possède aucune expérience en matière d'intégration d'entités acquises dans le cadre de sa stratégie visant à la convertir en une société biopharmaceutique pleinement intégrée. La Société peut envisager une future acquisition d'actifs ou de sociétés qui, selon elle, lui permettrait d'accroître ses opérations actuelles ou d'acquérir des technologies complémentaires. L'impact que toute acquisition future est susceptible d'avoir sur les activités de la Société dépend de la capacité de cette dernière à intégrer les actifs ou sociétés acquis, et ce en dépit des difficultés inhérentes à la différence de culture, à la gestion du personnel et à la compatibilité du matériel et des technologies de l'information. L'échec de l'intégration des actifs ou sociétés acquis par la Société aurait un impact négatif sur ses activités commerciales, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

4.2.9. Concurrence et évolution technologique rapide

Les marchés sur lesquels intervient NicOx sont très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des laboratoires pharmaceutiques plus importants ayant des programmes de développement dans ces mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits pharmaceutiques. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. NicOx est également en concurrence avec d'autres sociétés biotechnologiques ayant développé une technologie de libération de l'oxyde nitrique. Par conséquent, la Société ne peut garantir que ses candidats-médicaments :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents ;
- pourront faire face à la concurrence de produits existants ou futurs plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et
- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement des traitements existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés par NicOx, ses concurrents peuvent fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. De plus, les développements technologiques rapides des concurrents pourraient rendre les candidats-médicaments de NicOx ou ses éventuels produits obsolètes avant qu'elle ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour l'un quelconque des candidats-médicaments ou produits.

En outre, même si les candidats-médicaments de NicOx sont commercialisés avec succès, ils pourraient ne pas être immédiatement reconnus par le marché, et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts avec les revenus. La Société ne peut pas être certaine du taux de demande pour ses produits commercialisés à un niveau de prix commercialement acceptable. Pour faire accepter par le marché les produits de la Société par préférence à des médicaments alternatifs déjà existants, il sera nécessaire de faire des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. À ce jour, NicOx n'a pas consacré d'investissement significatif aux activités marketing et continue à disposer de ressources financières, humaines et autres limitées dans ce domaine.

4.2.10. Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation

NicOx ne peut garantir qu'elle obtiendra les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses candidats-médicaments. Les candidats-médicaments sont soumis à des réglementations rigoureuses et étendues, et la réglementation applicable est incertaine et peut être modifiée. L'AFSSAPS, l'EMA, la FDA et des organisations comparables dans d'autres pays imposent des contraintes réglementaires, notamment pour la recherche et le développement, les essais qualité (notamment CMC), la sécurité, l'innocuité, l'efficacité, l'enregistrement, le marketing, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques. Afin d'obtenir l'autorisation réglementaire d'un produit, la Société doit soumettre des données non cliniques et cliniques approfondies, pour chaque indication, et doit démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit. La procédure réglementaire peut prendre plusieurs années et nécessite des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. L'agrément obtenu pour un médicament candidat peut être retiré à une date ultérieure.

De plus, compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, il est impossible de garantir que la Société obtiendra les autorisations dans un délai raisonnable dans chaque pays concerné. Des retards ou des refus peuvent résulter de modifications réglementaires intervenant au cours du développement du produit ou de la procédure d'examen réglementaire.

Les dispositions réglementaires peuvent:

- refuser ou retarder le commencement des essais cliniques et la commercialisation des produits potentiels de la Société ;
- limiter l'utilisation de produits potentiels à certaines indications ;
- imposer des contraintes financières sur les activités de la Société ; ou
- imposer de nouvelles contraintes plus rigoureuses ou suspendre l'enregistrement des produits ou exiger l'arrêt des essais cliniques si des résultats défavorables ont été obtenus lors de tests effectués par d'autres chercheurs dans le domaine d'activité de la Société.

Dans le cadre de ses travaux de recherche, NicOx est, ou peut être, soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de pratiques de laboratoire et de fabrication, d'utilisation expérimentale des animaux et d'utilisation et de destruction de substances dangereuses. En cas de non-respect de la réglementation applicable, la Société peut être soumise à des sanctions pouvant prendre la forme d'une suspension temporaire ou permanente des opérations, d'un retrait du produit, de restrictions sur la commercialisation du produit et d'amendes civiles et pénales.

4.2.11. Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux

Le succès de NicOx dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Si le ou les brevets relatifs à un composé ou un produit en développement venaient à être annulés ou déclarés inopposables, le développement et la commercialisation de ce composé ou produit seraient directement affectés ou interrompus. Au 31 décembre 2007, la Société détenait ou accordait sous licence plus de 800 brevets et plus de 600 demandes de brevets, et les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 1 509 075 euros en 2007. Dans le secteur pharmaceutique au sein duquel la Société exerce ses activités, la législation

relative aux brevets varie d'un pays à l'autre, est en constante évolution et est entourée d'une grande incertitude. Par conséquent, NicOx ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables, ou que ses brevets permettront de développer des produits ayant une rentabilité commerciale ;
- que les brevets déposés seront délivrés ;
- si ces brevets sont délivrés, qu'ils ne seront pas contestés, annulés ou déclarés inopposables ;
- que des tiers initient des manœuvres qui leur permettent de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou
- que ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Bien que NicOx possède de nombreux brevets, la délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité s'il est contesté par un tiers. La Société sera en mesure de protéger ses candidats-médicaments contre une utilisation par des tiers uniquement si des brevets valables et opposables couvrent ses candidats-médicaments ou s'ils sont suffisamment protégés par des secrets commerciaux. Si ces brevets, ou les brevets que la Société a accordé sous licence à des tiers, sont reconnus comme étant non valables ou inopposables, la Société ne sera plus en mesure d'empêcher des tiers de fabriquer, d'utiliser ou de vendre les inventions protégées par ces brevets. Un concurrent pourrait contester avec succès les brevets de la Société et une telle contestation pourrait entraîner une limitation des droits couverts par ces brevets. Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront garanties et la non obtention de ces extensions est susceptible de nuire à la rentabilité des produits concernés.

Il existe un grand nombre de litiges au sein de l'industrie pharmaceutique en matière de brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les concurrents de NicOx pourraient contrefaire ses brevets ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses brevets, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. Si la Société se retrouve impliquée dans une procédure judiciaire, une opposition ou une procédure administrative, elle aurait à faire face à des dépenses importantes et les efforts de son personnel technique et de sa direction seraient détournés de leurs fins. Une décision prononcée contre la Société pourrait soumettre cette dernière à des responsabilités importantes ou la contraindre à conclure des licences. De telles licences peuvent ne pas être disponibles auprès de tiers, selon des modalités raisonnables en termes commerciaux.

Les demandes de brevets en Europe et aux Etats-Unis ne sont généralement pas publiées avant un délai de 18 mois à compter de la date des demandes de priorité et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet. En outre, aux Etats-Unis, la priorité d'un brevet dépend de la date de conception de l'invention, à la différence d'autres pays où la priorité de base est accordée à celui qui a déposé la demande de brevet le premier. Par conséquent, NicOx ne peut être certaine que des tiers ne sont pas les premiers à avoir conçu l'invention couverte par ses brevets américains ainsi que par ses demandes de brevets en cours et cette règle leur donnerait un droit de priorité sur NicOx en cas de contestation. Si tel devait être le cas, la Société pourrait être contrainte d'obtenir des licences auprès des tiers détenant le droit de priorité (si ces licences sont disponibles), de modifier certains de ses activités ou procédures, ou de développer ou acquérir des technologies alternatives opposables aux tiers.

La capacité de commercialisation des candidats-médicaments de la Société dépend de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments sans enfreindre les droits exclusifs de tiers. Cependant, d'autres sociétés jouent un rôle actif dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique et ont également obtenu des brevets ou déposé des demandes de brevets dans ce domaine. Par exemple, l'un des concurrents de la Société détient un brevet aux Etats-Unis qui porte sur des molécules comportant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de dioxyde nitrique liés à un médicament conventionnel. La Société a obtenu de cabinets d'avocats américains réputés des consultations qui concluent que le brevet en cause ne serait pas

valable. Néanmoins, si une action judiciaire était intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtienne gain de cause, ni qu'elle soit en mesure d'obtenir, à des conditions acceptables, toute licence nécessaire pour commercialiser ses produits donneurs d'oxyde nitrique.

NicOx est exposée à certains risques liés aux marques. NicOx a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer la marque « NicOx » et a l'intention de déposer des demandes pour enregistrer d'autres marques de commerce déposées de manière adéquate. Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom « NicOx » ou celle de toute autre marque pour laquelle une demande est en cours. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société rencontrent des oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Il y a eu des précédents dans l'industrie pharmaceutique où des marques enregistrées ont été rejetées par des autorités de santé telles que la FDA.

NicOx s'appuie également sur sa technologie, ses procédés, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées qu'elle protège par des accords de confidentialité conclus avec ses employés, ses consultants et certains cocontractants. La Société ne peut 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 développées indépendamment par des concurrents.

NicOx conclut régulièrement des accords avec des chercheurs travaillant dans le milieu universitaire ou avec d'autres entités publiques ou privées et, dans de tels cas, la Société a mis en place des accords de confidentialité et des accords liés à la propriété intellectuelle avec ces entités. 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 aurait alors à souffrir d'un impact négatif significatif sur son activité, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

4.2.12. Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Le succès de la Société dépend d'un certain nombre de dirigeants et scientifiques clés, notamment les membres du Comité de direction. Le départ de l'une quelconque de ces personnes pourrait nuire à la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, la croissance continue de la Société dans des domaines qui requièrent de nouvelles compétences en matière commerciale, de fabrication, de développement clinique et d'approbations réglementaires nécessitera le recrutement de personnel scientifique et d'encadrement supplémentaire. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. Le Groupe propose par conséquent des rémunérations attractives à ses dirigeants et scientifiques clés, lesquelles comportent notamment des options de souscription d'actions, des actions gratuites et des indemnités de rupture de contrat de travail. Cependant, le Groupe ne peut garantir qu'il sera en mesure d'attirer et de retenir ce personnel qualifié, ce qui pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs.

4.2.13. Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes

Pour commercialiser des produits intégrant la technologie liée à la libération de l'oxyde nitrique, NicOx doit conclure et maintenir des accords de collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques qui prennent généralement en charge les essais cliniques à un stade avancé, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ces accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés. Même si la Société cherche à négocier des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces clauses peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, et ce même s'il pense que ce produit pourrait être un succès. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, la Société devrait alors soit poursuivre le développement de ces produits elle-même, soit rechercher de nouveaux partenaires. En 1999, Bayer AG a décidé de résilier l'accord conclu avec NicOx portant sur le développement du NCX 4016. En septembre 2003, AstraZeneca a décidé de

mettre fin à sa collaboration avec la Société portant sur le développement de deux composés du portefeuille de produits de la Société.

NicOx dépend également de consultants scientifiques externes (tels que des chercheurs universitaires et des organismes de recherche clinique) dans certains domaines particulièrement pertinents pour le plan de développement de ses futurs produits. Par exemple, pour son programme actuellement en développement clinique de Phase 3, le Groupe ne dispose pas en interne de toute l'expertise ni des ressources humaines nécessaires à la conduite des essais cliniques et, par conséquent, sous-traite la plupart de ses activités cliniques à plusieurs sociétés externes spécialisées dans ce type d'essais cliniques. Les accords de la Société avec de tels organismes comportent généralement des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice de l'organisme, de sorte que la Société ne serait pas en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance de cet organisme réalisant les essais cliniques. La concurrence en matière d'accès à ces sous-traitants est élevée, et la Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses relations actuelles dans des conditions acceptables sur le plan commercial. En général, les cocontractants externes peuvent résilier leur contrat à tout moment. En outre, l'engagement des sous-traitants vis-à-vis des activités de recherche et de développement de la Société peut être limité.

4.2.14. Dépendance à l'égard de fabricants tiers

La stratégie de la Société consistant à devenir une société pharmaceutique pleinement intégrée n'inclut pas, à ce jour, la fabrication des composés. La Société dépend de tiers pour la fabrication des composés liés à son programme de développement clinique actuellement en Phase 3, ainsi que pour la future commercialisation de tout autre composé dont la Société aura besoin en grandes quantités, si sa stratégie de maximisation de la valeur commerciale de ses produits est couronnée de succès. La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits destinés aux essais cliniques à grande échelle ou dans des quantités industrielles et les fabricants eux-mêmes décident souvent s'il faut mettre en place une capacité de fabrication suffisante seulement lorsque les perspectives de commercialisation d'un composé deviennent plus certaines. La Société ne peut garantir que les produits développés par elle ou ses licenciés seront fabriqués dans des quantités industrielles à des prix acceptables et dans les délais requis. Le procédé de fabrication de ces produits est complexe et nécessite une expertise en matière de production qui implique des processus chimiques complexes et dangereux que seules quelques sociétés maîtrisent. En cas de limitation ou de rupture de production de ces composés, le Groupe pourrait être contraint de retarder le développement clinique ou la commercialisation de ses produits. Ceci peut également amener la Société à choisir entre procéder à des investissements dans sa propre fabrication de composés ou de réaliser d'autres investissements en vue de garantir une capacité de production suffisante. De plus, la fabrication de médicaments doit se conformer aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux, ainsi qu'à d'autres réglementations, autorisations et normes obligatoires. La Société dépend de tiers pour pouvoir se conformer à ces réglementations lorsqu'ils fabriquent ces produits.

En outre, la capacité du Groupe à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentiels peut être affectée de manière significative si, par exemple, le Groupe ne peut maintenir des relations avec les fabricants disposant des installations et de la compétence requises, si des différends contractuels surviennent ou si d'autres événements viennent faire obstacle à la fabrication.

4.2.15. Responsabilité du fait des produits et assurances

L'activité de NicOx l'expose à la mise en jeu de sa responsabilité, notamment la responsabilité du fait des produits et de l'utilisation de produits thérapeutiques à usage humain ainsi que la responsabilité pour atteinte à l'environnement, inhérente aux tests. La Société ne peut garantir qu'elle pourra, à l'avenir, obtenir et maintenir une assurance suffisante à des conditions acceptables, ou que la police d'assurance souscrite fournira une protection suffisante contre les conséquences financières de la mise en jeu de sa responsabilité. Le défaut d'obtention d'une couverture à un coût acceptable pourrait exposer la Société à des responsabilités importantes qui pourraient l'empêcher de commercialiser la totalité ou une partie de ses produits, ce qui aurait un impact négatif significatif sur ses activités commerciales, sa situation financière et son résultat d'exploitation. La mise en jeu d'une responsabilité importante ou la perception selon laquelle les produits de la Société sont à l'origine, ou sont liés à, des effets négatifs peut nuire à la réputation de la Société. (Voir le paragraphe 4.2.2 « —Risques liés aux essais cliniques et précliniques »).

4.2.16. Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (cf. paragraphe 4.5). Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. À ce jour, ces activités sont concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan, et le Groupe a pris les mesures nécessaires pour prévenir tout risque de contamination. Le Groupe dépend de sociétés spécialisées dans les domaines de la conformité et de la sécurité environnementales pour former ses employés de laboratoire. En ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, le Groupe utilise les services d'une société externe pour récupérer et détruire ces substances conformément à une procédure spécifique ayant été communiquée à tous les employés de son centre de recherche de Milan. Concernant les produits radioactifs, la Société emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances. Le Groupe est soumis aux lois et réglementations françaises et italiennes relatives au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe pense que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. NicOx pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs à ceux couverts par sa police d'assurance. La réalisation d'un tel risque peut avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation du Groupe.

4.2.17 Risques de marché (cf. note 22 des annexes consolidées)

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués d'actifs financiers, de contrat de location financement, de trésorerie et dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de permettre le financement des activités du Groupe. Le Groupe détient d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées par ses activités.

La politique du Groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Les risques principaux attachés à ces instruments financiers sont le risque de devise, le risque de taux d'intérêt, et le risque de liquidité, et le risque de crédit.

Risque de devise

La devise dans laquelle NicOx effectue sa communication financière est l'euro. La majorité des dépenses du Groupe est libellée en euros. Certaines dépenses liées aux activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis et certains revenus provenant des accords avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont libellés en dollars américains. Environ 26 % des dépenses opérationnelles et 1 % des produits de recherche et développement du Groupe sont réalisés en dollars américains, et respectivement 71 % et 99 % en euros. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. NicOx détient également un compte bancaire libellé en dollar et converti en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture. Les avoirs sur ce compte sont non significatifs et par conséquent, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur la valorisation de cet actif à la date de chaque clôture.

Le Groupe n'a pas recours à des produits dérivés ou à des procédures internes spécifiques pour limiter son exposition au risque de change.

Le Groupe ne réalise pas d'investissement et n'a pas recours à de l'endettement en monnaie étrangère.

Le tableau suivant permet de calculer le risque de perte sur la position nette globale en devises du fait d'une hypothèse d'évolution défavorable et uniforme de 5 pourcents de la devise d'établissement des comptes contre la totalité des devises concernées.

	Contrevalueur €des postes de bilan exprimés en USD	Contrevalueur €des postes de bilan exprimés en GBP	Total
Actifs.....	1 187 118	62 018	1 249 136
Passifs.....	(4 069 742)	(374 470)	(4 444 212)
Positions hors bilan.....	(19 493 183)	(996 661)	(20 489 844)
Position nette globale	(22 375 807)	(1 309 113)	(23 684 920)
Position nette en cas d'évolution défavorable	(23 553 481)	(1 378 014)	(24 931 495)

Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de son activité, NicOx est exposée aux évolutions des taux d'intérêt. Le seul risque associé à une variation des taux d'intérêts ne concerne qu'une diminution éventuelle des produits financiers relatifs aux revenus des instruments financiers courants et non-courants perçus par le Groupe en cas de baisse des taux d'intérêts.

Le Groupe n'a pas utilisé de produits dérivés pour limiter son exposition au risque de taux d'intérêt.

Les échéances conseillées afin de maximiser la performance des instruments financiers sont détaillées ci après, étant précisé que les taux de rémunération de ces placements sont variables et que ces instruments financiers sont mobilisables à tout moment; toutefois en cas de mobilisation anticipée la garantie en capital n'est pas assurée:

	Échéance conseillée des placements afin de maximiser la performance attendue du produit			Total
	de 3 mois à 6 mois	de 12 mois à 18 mois	de 24 mois à 36 mois	
Instruments financiers non- courants en millier d'€			14 402	14 402
Instruments financiers courants en millier d'€	5 161	9 806		14 967
Instruments financiers non- courants et courants en millier d'€	5 161	9 806	14 402	29 369

Risque de liquidité

Le Groupe n'a pas contracté d'emprunt auprès d'établissement de crédit. En conséquence, le Groupe n'est pas exposé à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé.

Risque de crédit

Dans le cadre du contrat avec le partenaire canadien Axcan, certains frais de recherche et développement encourus par le Groupe sont refacturés trimestriellement à Axcan, dans la mesure où ils ne dépassent pas le budget défini par le Comité de développement et ne nécessitent pas d'autorisation préalable. Aux termes du contrat, ces sommes seront payées au moment des paiements échelonnés dus à compter de la fin de la Phase 2a, par compensation avec les sommes dues par NicOx au titre des frais de développement exposés par Axcan. Il existe théoriquement un risque de non recouvrement de cette créance qui constitue l'intégralité de la rubrique créances clients du Groupe déduction faite des frais encourus et refacturés par Axcan. Afin d'éviter toute contestation

ultérieure, le Groupe a mis en place une procédure d'acceptation de cette créance par Axcan, par signature du responsable du projet chez Axcan de chaque facture trimestrielle et d'un récapitulatif trimestriel du montant de la créance due. Par ailleurs, Axcan est une société publique cotée au NASDAQ dont la santé financière actuelle ne pose a priori pas de difficulté.

Il n'existe a priori pas de risque de recouvrement de la créance liée au crédit d'impôt recherche s'agissant d'une créance sur l'état français.

Concernant le risque de crédit relatif aux autres actifs financiers du Groupe, c'est-à-dire la trésorerie et les équivalents de trésorerie, l'exposition du Groupe est liée aux défaillances éventuelles des tiers concernés.

Le Groupe n'est pas exposé à une concentration significative du risque de crédit.

Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

4.2.18. La Société n'a jamais versé de dividendes

NicOx n'a jamais versé de dividendes. La Société ne prévoit actuellement pas de verser des dividendes ni d'en verser à l'avenir.

4.2.19. Fluctuations des revenus et des taux de change

Dans le passé, les revenus de NicOx ont varié, et il est probable qu'ils continuent à le faire dans un futur proche en raison du fait que ces revenus proviennent principalement – et devraient continuer de provenir au cours des quelques années à venir – de paiements liés à la conclusion d'accords de collaboration et à la réalisation d'objectifs de développement par des laboratoires pharmaceutiques en vertu des modalités des accords de collaboration en vigueur. Les sources de revenus de NicOx peuvent varier de manière très significative d'une période à une autre. En outre, la date de réception des fonds (le cas échéant) provenant des accords de collaboration est incertaine. Par conséquent, NicOx pense que les comparaisons de revenus d'une période à une autre ne sont pas un indicateur de sa performance financière future.

Les revenus de la Société sont principalement libellés en euros, l'euro étant la devise de publication de ses comptes. Cependant, lorsque la Société générera des revenus de la vente de ses produits, elle prévoit qu'une partie importante du total de ses revenus sera libellée en dollars US. Bien que les fluctuations du taux de change de l'euro par rapport au dollar US n'aient pas eu d'impact important sur la situation financière ou sur le résultat d'exploitation de la Société par le passé, NicOx peut à l'avenir être exposée à des risques importants liés aux fluctuations du taux de change entre l'euro et le dollar US, en raison de l'augmentation de la proportion du total de ses revenus libellés en dollars US et de la proportion de ses charges d'exploitation totales libellées en euros. Si NicOx n'est pas en mesure de gérer ses risques de taux de change en utilisant des techniques de couverture ou des transactions sur instruments dérivés, les pertes liées aux variations du taux de change pourraient avoir un impact négatif important sur sa situation financière et son résultat d'exploitation.

4.3. PROCEDURES EN COURS CONCERNANT TOUTES LES ENTITES DU GROUPE

En février 2004, la Société avait engagé devant la Cour de Milan une procédure judiciaire à l'encontre d'un ancien Conseil en propriété industrielle arguant, à titre principal, qu'il avait, entre 1997 et 2003, appliqué de manière injustifiée une surcote sur des coûts externes, alors que la Société lui versait par ailleurs des honoraires et lui payait des frais pour le traitement administratif des dossiers. Le défendeur, de son côté, sollicitait le paiement de factures d'un montant de 334 268 euros. Ce litige a fait l'objet d'une transaction en juillet 2007 aux termes de laquelle il a été mis fin par les parties à toutes les procédures en cours et la Société a accepté de verser la somme de 250 000 euros.

En mai 2003, Merck et NitroMed ont fait opposition auprès de l'Office Européen des Brevets à l'encontre d'un brevet européen n° 904110 de NicOx qui couvre l'utilisation de composés organiques contenant un groupe nitré ou de composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique pour réduire la toxicité des médicaments. Le 19 juin 2007, l'Office Européen des Brevets, faisant droit à la demande de Merck et NitroMed, a annulé le brevet précité, étant précisé qu'aucun des produits du portefeuille actuel de NicOx n'est couvert par le brevet ayant fait l'objet de ce recours.

Il n'existe pas d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, depuis l'enregistrement du document de référence, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

4.4. PERSONNEL

4.4.1. Effectifs

La répartition des effectifs du Groupe NicOx est présentée ci-dessous :

	<u>Au 31 décembre 2007</u>	<u>Au 31 décembre 2006</u>	<u>Au 31 décembre 2005</u>
Recherche et Développement.....	84	64	51
Autres services.....	33	25	21
Total.....	117	89	72

Au 31 décembre 2007, le Groupe employait 117 personnes (112 personnes en contrat à durée indéterminée et 5 personnes en contrat à durée déterminée et 116 personnes à plein temps et une à temps partiel), (63 en France dont 1 à temps partiel, 48 en Italie et 6 aux Etats-Unis), dont 84 personnes en recherche et développement et 33 personnes à la Direction et dans les services administratifs. Au cours de l'exercice 2007, le Groupe a recruté 36 personnes, et il y a eu 9 départs (dont 4 fins de contrats à durée déterminée et 5 démissions). Le rapport charges de personnel/effectif total s'est élevé à 121 573 euros en 2007. Pour les besoins de ce calcul, la charge de bons de souscription d'actions attribuée aux non-employés a été retraitée.

Le Groupe favorise chaque fois que le marché de l'emploi le permet, un recrutement dans le bassin d'emploi régional. Sa filiale italienne pratique la même approche.

4.4.2 Organisation du temps de travail

En vertu de la loi no 98-461 du 13 juin 1998 d'orientation et d'incitation relative à la réduction du temps de travail et de la loi no 2000-37 du 19 janvier 2000 relative à la réduction négociée du temps de travail, la Société NicOx S.A. avait conclu, le 20 juillet 2001, un accord de réduction du temps de travail.

Cet accord a été dénoncé en janvier 2003, un nouvel accord est entré en vigueur au 1^{er} janvier 2004. Il prévoit une organisation du travail modulée en fonction des populations concernées : un forfait de 218 jours pour les cadres des groupes 8 à 11 de la convention collective de l'industrie pharmaceutique et, pour les autres salariés, une durée hebdomadaire fixée à 37 heures, compensée par l'attribution de 12 jours de congé supplémentaires dont la moitié est fixée par l'employeur et le solde à la discrétion des salariés.

En 2007, 261 heures supplémentaires ont été constatées.

L'absentéisme pour l'année 2007 s'est élevé à 1,85%.

4.4.3 Rémunérations

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2007 se sont élevées à € 16 195 315, soit une augmentation de € 6 224 567 par rapport à 2006. Cette augmentation significative s'explique d'une part, par

l'accroissement de l'effectif au cours de l'exercice, et d'autre part, par l'attribution à certains employés du Groupe d'actions gratuites pour un montant de €1 747 345.

Les charges de personnel de la Société, pour l'exercice 2007, se sont élevées à environ €7 981 243. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2007, environ €3 009 741.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de €5 204 331 sur l'exercice dont €1 747 345 au titre de l'attribution d'actions gratuites, €1 485 736 au titre de l'attribution d'options de souscription d'actions, et €1 971 250 au titre de l'attribution de bons de souscription d'actions.

Compte-tenu du fait qu'elle ne dégage pas encore de bénéfices, la Société n'est pas soumise à la loi sur la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise. Elle n'a pas mis en place d'accord d'intéressement.

Le Groupe veille au respect de l'égalité professionnelle entre femmes et hommes : son effectif se répartit entre 62% de femmes et 38% d'hommes. Les femmes représentent 55% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 56% de femmes et 44% d'hommes, et les femmes représentent 48% de l'effectif cadre.

4.4.4. Relations professionnelles

La Société a procédé en juin 2007 aux élections des délégués du personnel qui disposent, en fonction de l'effectif, de 2 sièges, l'un pour le collège des cadres, l'autre pour le collège employés, l'un et l'autre candidat libre. Des réunions mensuelles sont organisées entre ces délégués du personnel et la direction. Les dernières élections se sont tenues le 22 juin 2007. La Société n'a pas de représentation syndicale. Compte-tenu du dépassement du seuil d'effectif de 50 salariés, la Société prévoit la mise en place d'un Comité d'Entreprise en 2008.

4.4.5. Conditions d'hygiène et de sécurité

L'activité de la Société en France étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler. La filiale italienne, où se trouve le centre de recherche, respecte les normes de sécurité de la loi italienne.

4.4.6. Formation

Le Groupe a consacré en 2007 une somme de €105 864 à la formation de ses salariés, dont une somme de €53 239 pour les salariés de NicOx SA.

4.4.7. Emploi et insertion des travailleurs handicapés

La Société n'emploie pas de travailleurs handicapés, elle a versé en 2007 une contribution d'un montant de €6 616 à l'AGEFIPH.

4.4.8. Œuvres sociales

La Société n'ayant pas encore de Comité d'entreprise, elle ne dispose pas de budget d'œuvres sociales.

4.4.9. Importance de la sous-traitance

Le Groupe, pour mener à bien son programme de recherche, développe une approche de partenariat avec de nombreux centres de recherche ou universités, ou consultants indépendants. Il recourt ponctuellement au travail temporaire.

4.4.10. Participation des salariés au capital social

La Société n'a aucune information concernant le nombre d'actions détenues par son personnel. Il n'existe pas de structure de gestion collective de titres de la Société détenus par ses salariés.

4.4.11. Equipe dirigeante

En 2007, l'équipe dirigeante a été renforcée par le recrutement de Pascal Pfister, Chief Scientific Officer, et de Sanjiv Sharma, Vice President Commercial Affairs.

Le Comité de direction de NicOx se compose de 9 personnes au 31 décembre 2007 :

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (53)	1996	Président Directeur Général
Eric Castaldi (43)	1998	Directeur Financier
Damian Marron (45) (1)	2002	Vice Président Corporate Development
Staffan Strömberg (40)	2005	Vice Président Drug Development
Ennio Ongini (56)	2000	Vice Président de la Recherche
Maarten Beekman (47)	2005	Vice Président Clinical Development
Philippe Serrano (39)	2002	Vice Président Affaires Règlementaires
Sanjiv Sharma (51)	2007	Vice Président Commercial Affairs
Pascal Pfister (48)	2007	Chief Scientific Officer

(1) Damian Marron a été nommé Executive Vice Président Corporate Development à effet du 1^{er} janvier 2008.

4.5 CONSEQUENCES DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE SUR L'ENVIRONNEMENT

4.5.1 Consommation de ressources en eau et matières premières et énergie

Les activités non sous-traitées de la Société et de sa filiale NicOx Inc. génèrent une consommation en eau et matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites exclusivement dans des bureaux.

NicOx Srl exploite un centre de recherche à Milan dont la consommation de ressources en eau et énergie est limitée. NicOx Srl utilise, en faible quantité, des matières premières qui peuvent être potentiellement dangereuses. Concernant les produits radioactifs, le Groupe emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances.

La majeure partie des activités du Groupe est sous-traitée. Ces activités sous traitées impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Ces activités peuvent se traduire par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification, lesquelles émissions restent dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement.

4.5.2 Mesures prises afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique

Afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique, les locaux de NicOx Srl sont équipés de systèmes de filtres destinés à limiter les émissions de substances dans l'atmosphère qui sont régulièrement contrôlées et entretenues. L'ensemble des déchets est traité par une société spécialisée.

4.5.3 Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales. NicOx Srl a recours à des organismes extérieurs de contrôle pour lesquels le Groupe s'est assuré qu'ils respectent les obligations environnementales qui leurs sont applicables.

4.5.4 Mesures prises pour assurer la conformité de l'activité à la réglementation en matière environnementale

NicOx Srl a mis en place des procédures internes qui régissent notamment le traitement des déchets et la conduite à tenir en cas d'incident lié aux substances toxiques.

4.5.5 Dépenses engagées pour prévenir les conséquences de l'activité du Groupe sur l'environnement

NicOx Srl engage des dépenses pour l'achat d'équipements protecteurs et la mise en place de procédures d'entretien et de contrôle.

4.5.6 L'existence de services internes de gestion de l'environnement, formation et information des salariés

Compte tenu de la nature des activités non-sous traitées du Groupe, il n'existe pas de service interne de gestion de l'environnement. La formation et l'information des salariés de NicOx Srl est régie par une procédure interne et assurée par des prestataires externes.

4.5.7 Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement

Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

4.5.8 Montant des indemnités versées au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement

Le Groupe n'a pas versé d'indemnité au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement.

4.5.9 Objectifs que la Société assigne à ses filiales en matière d'environnement

La Société n'a pas assigné d'objectifs spécifiques à ses filiales en matière d'environnement.

4.6 POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR

NicOx concentre l'essentiel de ses ressources à la poursuite du développement du candidat médicament le plus avancé de son portefeuille de produits, le composé naproxinod actuellement en phase 3 de développement clinique pour le traitement des signes et symptômes l'arthrose. Afin de maximiser le retour sur investissement de son portefeuille de produits en développement, NicOx dans certains cas conserve, dans le cadre des accords de partenariat et de co-développement avec ses partenaires pharmaceutiques, certains droits commerciaux. Cette stratégie vise à permettre au Groupe de commercialiser lui-même ses futurs médicaments sur certains marchés, lorsque ceux-ci auront obtenus les autorisations nécessaires à leur mise sur le marché.

Afin de consolider son leadership technologique et optimiser sa croissance future, le Groupe concentre ses travaux de recherche et développement dans les domaines thérapeutiques suivants : désordres inflammatoires, douleur et maladies cardiométaboliques.

En termes d'organisation, tout en renforçant sa structure par le recrutement de personnel qualifié, NicOx externalise la plupart de ses activités de recherche et développement en ayant recours à un réseau de centres de recherche et d'organismes de développement clinique renommés. Le Groupe prévoit de continuer à développer en interne son expertise dans le domaine de la synthèse chimique, de l'analyse et de la caractérisation pharmacocinétique de ses composés. Ces activités sont conduites dans son centre de recherche à Milan, en Italie.

La part des dépenses de recherche et développement dans la politique d'investissement s'établit sur les trois derniers exercices clos au 31 décembre 2007, 2006 et 2005 respectivement à 80,4% (soit €46,5 millions), 78,7% (soit €28,6 millions) et 79% (soit €17,9 millions) du total des dépenses opérationnelles.

NicOx anticipe une augmentation très soutenue de ses dépenses de recherche et développement ainsi que de ses dépenses liées à la précommercialisation du naproxcinod avant une éventuelle mise sur le marché de ce produit. Le Groupe n'envisage pas de demander les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation de l'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2009 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette demande. Le montant des dépenses du Groupe pourrait toutefois différer de façon significative en fonction de l'avancement des études cliniques sur ses candidats médicaments, de sa situation financière et des conditions du marché.

En ce qui concerne les dépenses de développement pour les composés faisant l'objet d'un partenariat avec un autre groupe pharmaceutique, les conditions de financement des programmes de développement varient selon les accords signés (voir également le paragraphe 4 des annexes des comptes consolidés).

Dans le cadre du contrat signé en août 2004 avec Pfizer, Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné.

Le contrat signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx recevra €3 millions au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord et ce pendant la durée du programme de recherche. Dans le cas où Pfizer exercerait son option pour obtenir une licence exclusive mondiale, Pfizer financerait l'intégralité du développement des composés sélectionnés.

Dans le cadre de l'accord signé avec Merck en mars 2006, NicOx est impliquée dans un programme de recherche visant à identifier des candidats au développement. Cet accord prévoit que Merck financera et mènera toutes les activités de développement précliniques et cliniques faisant suite à l'identification des composés tête de série et qu'elle prendra en charge le financement, au niveau mondial, des éventuels coûts futurs de commercialisation des composés sélectionnés.

L'accord signé en octobre 2005 avec Topigen prévoit que Topigen financera l'intégralité des dépenses de développement du composé objet de l'accord jusqu'à l'enregistrement du médicament.

Le contrat signé avec la société Ferrer en avril 2004 prévoit que Ferrer financera le développement des composés sélectionnés jusqu'à leur enregistrement.

L'accord signé avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), prévoit que les coûts de développement clinique des composés sélectionnés sont supportés intégralement par Biolipox.

Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaboration sur certains de ses produits, elle estime vraisemblable que les partenaires sélectionnés prendront en charge une partie, si ce n'est l'intégralité, des coûts de développement futurs de ces composés. En attendant l'éventuelle signature de nouveaux partenariats, le Groupe continuera de supporter l'intégralité de leurs coûts de développement.

NicOx estime que ses revenus pour les années à venir jusqu'à l'éventuelle commercialisation du naproxcinod, proviendront principalement des paiements d'étape dans le cadre de ses accords de collaboration avec ses partenaires pharmaceutiques.

L'accord signé en août 2004 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant total de 32 millions d'euros, et des redevances sur les ventes de médicaments si la collaboration se traduit par le développement de produits commercialisés.

L'accord signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir des paiements d'étape potentiels pouvant atteindre plus de 300 millions d'euros dans le domaine de l'ophtalmologie, dont 102 millions d'euros proviendraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce

programme. Dans l'éventualité où NicOx ou Pfizer identifieraient, pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie, Pfizer disposerait d'une option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir de potentiels paiements d'étape pouvant atteindre 194,3 millions d'euros si Pfizer exerçait cette option. Pfizer paiera des redevances conformes aux standards de l'industrie pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés.

Selon les termes de l'accord conclu avec Merck en mars 2006, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étapes additionnels d'un montant de 269 millions d'euros (en sus des 19,2 millions d'euros reçus depuis la signature de l'accord). Aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens, le Groupe dispose de l'option de co-promouvoir auprès de médecins spécialistes, tels que des cardiologues, les produits résultant de programmes de recherche développés dans le cadre de cet accord moyennant une rémunération. De plus, Merck paierait des redevances d'un montant conforme aux standards de l'industrie sur les ventes de tout produit résultant de cette collaboration.

Selon les termes de l'accord avec Topigen, le Groupe pourrait percevoir des paiements liés au franchissement d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements que NicOx pourrait percevoir à ces titres dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de 26 millions d'euros et un maximum de 52,9 millions d'euros. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevrait des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans l'hypothèse où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des paiements d'étape et des redevances potentiels.

Selon les termes de l'accord conclu avec Ferrer, NicOx pourra recevoir des paiements échelonnés liés à la réalisation d'objectifs de développement, et en cas de commercialisation d'un médicament, des redevances sur les ventes réalisées dans les territoires licenciés, ainsi qu'une rétribution fonction de l'atteinte de certains objectifs commerciaux.

L'accord signé avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), en juin 2001 prévoit un développement conjoint des composés sélectionnés et dispose par ailleurs que les revenus générés par de futurs partenariats commerciaux seront partagés entre les parties, étant précisé que s'agissant spécifiquement du composé NO-Cetirizine, il a été convenu en mai 2006, que Biolipox pourrait poursuivre le développement de ce composé au travers d'un accord de sous-licence.

Dans le cadre de l'accord signé avec Axcan, suite à l'arrêt du programme de développement du NCX 1000 en 2007, Axcan et NicOx évaluent les possibilités de continuer leur collaboration. En l'absence d'un éventuel accord, cette collaboration serait terminée en 2008.

En accord avec sa stratégie, le Groupe cherche à conclure des accords de collaboration avec d'autres partenaires ce qui pourrait générer des revenus supplémentaires. Il ne peut toutefois être donné aucune garantie sur ce point. La date des paiements liés à la réalisation d'objectifs de développement ne peut être prévue avec certitude. Ces paiements peuvent même ne pas avoir lieu si les objectifs de développement des produits ne sont pas atteints. En outre, il est peu vraisemblable que ces paiements, même s'ils sont versés dans les délais prévus, couvrent l'intégralité des dépenses de recherche et développement de l'ensemble des projets de la Société. Le Groupe ne recevra aucune redevance sur les ventes de produits en développement, avant l'obtention des approbations réglementaires nécessaires et la mise sur le marché de ces produits. NicOx ne pense pas demander les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation d'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2009 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette demande. NicOx ne peut garantir ni le principe, ni le calendrier d'obtention des autorisations réglementaires ainsi que des autres autorisations nécessaires à la commercialisation de ses candidats médicaments.

Le Groupe prévoit des pertes au moins jusqu'en 2011 et peut-être au-delà. L'importance des pertes futures ainsi que le délai nécessaire à la Société pour réaliser des bénéfices sont incertains. L'adéquation entre les besoins futurs en capitaux du Groupe, le calendrier et le montant des investissements et ses capitaux disponibles dépend de nombreux facteurs, notamment de sa trésorerie disponible et/ou de sa capacité de lever des fonds, de l'avancement

et de l'ampleur des programmes de recherche et développement du Groupe, de sa capacité à développer et à conserver des partenaires stratégiques et des accords de collaboration, du développement et de la commercialisation de nouveaux composés issus de ses programmes ou collaborations, de ses développements technologiques, du dépôt de demandes de brevets et de leur obtention ainsi que de l'obtention et du maintien des brevets et autres droits de la propriété intellectuelle.

4.7 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

- Début janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une étude clinique de phase 2 pour le PF-03187207, composé phare développé dans le cadre de l'accord de collaboration signé entre Pfizer et NicOx en août 2004 (traitement du glaucome), étude visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients.

- NicOx S.A. et Pfizer Inc. ont signé début 2008 une prolongation de leur accord de collaboration intervenu en mars 2006, lequel alloue à Pfizer des droits exclusifs pour appliquer sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique à la recherche de nouveaux médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord se traduira par le versement à NicOx de €3 000 000 au titre du financement de la recherche en mars 2008 et prolonge l'option de licence de Pfizer sur les composés résultant de l'accord jusqu'en mai 2009.

- Le NCX 4016 est un dérivé donneur d'oxyde nitrique de l'acide acétylsalicylique (ou aspirine), qui a généré des résultats encourageants chez les patients atteints de diabète de type 2 au cours des trois études cliniques. Il est supposé que l'oxyde nitrique serait impliqué dans la régulation de l'absorption du glucose et la sensibilité à l'insuline ainsi que dans la modulation de la sécrétion d'insuline et du flux sanguin en réponse à l'insuline. Le programme planifié pour NCX 4016 dans le diabète de type 2 a été mis en attente au cours de l'année 2007, suite à des résultats inattendus de tests in vitro observés avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016.

NicOx n'a pas reçu de résultats additionnels suggérant une préoccupation potentielle liée au NCX 4015. Au cours des derniers mois, NicOx a entrepris une évaluation financière et commerciale du projet NCX 4016, et en vue de l'estimation du retard pris, le Conseil d'administration a décidé, le 28 février 2008, de ne plus poursuivre le programme planifié dans le diabète de type 2.

- La Société a signé, en février 2008, un accord portant sur la fabrication de l'Ingrédient Principal Actif (IPA) du naproxcinod aux fins d'assurer le potentiel lancement commercial de ce médicament. Cet accord fait suite à un processus d'évaluation d'une dizaine de fournisseurs potentiels.

4.8 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES

Voir paragraphe 3.3.5

CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS

5.1 SÉLECTION DE DONNÉES FINANCIÈRES CONSOLIDÉES

Les données financières consolidées présentées ci-dessous doivent être lues en parallèle avec les comptes consolidés du Groupe et les commentaires des dirigeants sur ces derniers.

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières consolidées de NicOx SA et ses filiales (le« Groupe »), établies selon les normes comptables IFRS, pour chacun des trois exercices depuis l'exercice clos le 31 décembre 2006.

	Exercice clos le 31 décembre		
	2007	2006	2005
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	20 620	9 630	6 528
Coût des ventes.....	(2 151)	(1 605)	(1 775)
Frais de recherche et développement.....	(44 345)	(26 966)	(16 201)
Frais administratifs et commerciaux.....	(11 322)	(7 717)	(4 888)
Perte opérationnelle.....	(37 198)	(26 658)	(16 336)
Produits financiers nets.....	5 183	2 223	1 056
Perte avant impôts sur le résultat.....	(32 015)	(24 435)	(15 280)
Charge d'impôt sur le résultat.....	(129)	(261)	(228)
Perte de l'exercice	(32 144)	(24 696)	(15 508)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société	(32 144)	(24 696)	(15 508)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-	-
Résultat par action : résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(0,69)	(0,69)	(0,48)
Résultat dilué par action.....	(0,69)	(0,69)	(0,48)
Eléments du bilan			
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	143 444	54 138	35 476
Instruments financiers courants.....	14 967	27 602	35 476
TOTAL ACTIF	189 461	91 409	50 785
Total des capitaux propres	169 214	73 912	39 035
Total des dettes courantes.....	19 907	17 235	11 586

5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE

5.2.1 *Présentation Générale*

Constituée en février 1996, NicOx est une société de recherche et de développement pharmaceutique. Ses résultats financiers historiques reflètent principalement des dépenses de recherche et de développement et des revenus limités provenant de ses accords de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques.

Lors de son introduction en bourse sur le Nouveau Marché d'Euronext Paris en novembre 1999, la société NicOx a levé 33,2 millions d'euros. En mai 2001, elle a levé un montant brut de 59,3 millions d'euros au travers d'une nouvelle augmentation de capital par appel au marché. En septembre 2004 et mai 2006, la Société a levé, respectivement, 26 et 45,5 millions d'euros bruts au travers de deux levées de fonds. En juin 2006, le Société a reçu 15 millions d'euros de l'augmentation de capital réservée à son partenaire Pfizer. La Société a procédé en février 2007 à une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 129,7 millions d'euros bruts. Ces apports de fonds ont fourni des ressources significatives pour accélérer le développement des produits, notamment du composé naproxinod actuellement en phase 3 de développement clinique, et ont permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement. Avec 172,8 millions d'euros de trésorerie, d'équivalents trésorerie et d'instruments financiers au 31 décembre 2007, la Société va poursuivre sa croissance avec l'objectif de devenir une société pharmaceutique intégrée leader dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments libérant de l'oxyde nitrique. La Société anticipe une augmentation très significative de ses dépenses opérationnelles et des pertes nettes au moins jusqu'à une éventuelle commercialisation de son composé naproxinod.

La stratégie de NicOx repose largement sur l'externalisation de ses études de recherche et développement par recours à des collaborateurs extérieurs. La Société dépend également de tiers fabricants pour la production de ses composés. Les dirigeants estiment que cette stratégie permet un contrôle efficace et flexible des coûts qui sont fonction de l'évolution des programmes de développement.

A ce jour, le chiffre d'affaires de NicOx a été réalisé grâce aux accords de collaboration et aux services de recherche et développement fournis à des sociétés pharmaceutiques. Les redevances des concessions de licences sont immédiatement comptabilisées en revenus à la signature de l'accord à condition que les montants ne puissent pas être remboursés et que la Société n'ait pas d'engagement futur de développement. Les revenus provenant d'accords de collaboration sont d'abord comptabilisés comme produits constatés d'avance et sont répartis sur la durée estimée de l'implication de la Société dans le développement futur, laquelle est régulièrement réévaluée pour prendre en considération l'évolution du développement et les services restant à fournir. A ce jour, la Société n'a pas eu à faire d'ajustement significatif de ces montants.

Dans la mesure où les dépenses de la Société sont principalement fonction de ses activités de recherche et développement et compte tenu du fait que les revenus générés par ses accords de collaboration dans les prochaines années peuvent fluctuer significativement, les résultats opérationnels pour une période donnée peuvent ne pas être comparables à ceux d'une autre période. De plus, les résultats des exercices précédents ne sont pas nécessairement représentatifs des résultats futurs du Groupe.

5.2.2 *Résultats Opérationnels*

Les commentaires sur les résultats 2006 versus 2005 figurent dans le document de référence 2006 aux pages 79 à 83.

Exercices clos les 31 décembre 2007 et 2006

Chiffre d'affaires

En 2007, le chiffre d'affaires de NicOx a augmenté de 11,0 millions d'euros pour atteindre 20,6 millions d'euros contre 9,6 millions d'euros en 2006. Cette augmentation significative résulte de la comptabilisation intégrale en chiffre d'affaires des montants suivants reçus en 2007 :

- 5,0 millions d'euros reçus en janvier 2007 de Merck suite à l'initiation des études toxicologiques sur le premier composé candidat au développement récemment sélectionné dans le cadre de l'accord signé avec Merck en mars 2006
- 1,0 million d'euros reçu en avril 2007 de Pfizer suite à la revue par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis d'un dossier d'Investigational New Drug (IND) pour un nouveau médicament expérimental pour le traitement du glaucome développé dans le cadre de l'accord de collaboration signé en août 2004 entre Pfizer et NicOx
- 5,0 millions d'euros reçus en juillet 2007 de Merck suite à l'initiation de la première d'une série d'études cliniques planifiées sur le premier candidat médicament sélectionné, conformément à l'accord majeur liant les deux sociétés concernant le développement de nouveaux agents hypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique utilisant la technologie brevetée de NicOx

Ces montants acquis par la Société au travers d'un engagement ferme de ses cocontractants, ont été reconnus immédiatement en chiffre d'affaires du fait que NicOx n'est pas impliqué dans les développements futurs des composés objets des accords de collaboration mentionnés ci-dessus.

Au cours de l'exercice 2007, NicOx a également reconnu en chiffre d'affaires les sommes suivantes initialement comptabilisées en produits constatés d'avance :

- 2,5 millions d'euros correspondant au paiement initial de 5,0 millions d'euros par Pfizer au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie suite à la signature en mars 2006 d'un contrat accordant à Pfizer une option pour l'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser de nouveaux candidats-médicaments utilisant la technologie brevetée de NicOx dans le domaine de l'ophtalmologie
- 3,0 millions d'euros correspondant au financement de la recherche dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en mars 2006 référencé ci dessus
- 3,8 millions d'euros correspondant au paiement initial de 9,2 millions d'euros reçu de Merck à la signature en mars 2006 d'un accord de collaboration portant sur de nouveaux candidats-médicaments antihypertenseurs
- 0,3 million d'euros correspondant au solde de l'étalement du paiement de licence et d'option d'un montant de 2 millions de dollars US reçus de la société Axcan suite à l'arrêt du développement du NCX 1000 en mai 2007

Les paiements initiaux indiqués ci-dessus suite à la signature des accords de collaboration avec Pfizer et Merck sont étalés à compter de mars 2006, sur les périodes d'implication active de NicOx dans les programmes de recherche et de développement prévues selon les termes des contrats correspondants. Les termes relatifs aux durées d'implication de NicOx dans ces programmes font l'objet de révisions périodiques si nécessaire. Les paiements de Pfizer reçus au titre du financement de la recherche sont eux étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation.

Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles consolidées ont atteint 57,8 millions d'euros en 2007 contre 36,3 millions d'euros en 2006 et se répartissent au 31 décembre 2007 pour 80,4% en dépenses de recherche et développement et 19,6% en frais administratifs et commerciaux contre respectivement 78,7 % et 21,3% au 31 décembre 2006.

Les frais de recherche et de développement s'élèvent à 46,5 millions d'euros en 2007 contre 28,6 millions d'euros en 2006 (dont 2,2 millions d'euros affecté au coût des ventes en 2007 et 1,6 million d'euros en 2006). Ces frais sont essentiellement des dépenses de développement associées au développement de phase 3 du naproxinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et fournisseurs impliqués dans les travaux de développement clinique du naproxinod et de fabrication de ce composé. Actuellement, les coûts des ventes correspondent principalement aux coûts encourus par NicOx dans le cadre des prestations de

recherche afférentes aux contrats signés avec Pfizer et Merck. La subvention d'exploitation provenant du crédit d'impôt recherche, présentée en réduction des dépenses de recherche et développement, s'est élevée à 3,9 millions d'euros en 2007 contre 1,2 million d'euros en 2006. Au 31 décembre 2007, NicOx employait 84 personnes en recherche et développement, contre 64 salariés au 31 décembre 2006.

Les frais administratifs et commerciaux s'établissent à 11,3 millions d'euros en 2007 contre 7,7 millions d'euros en 2006. Les frais généraux et administratifs représentent 3,2 millions d'euros en 2007 et correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier ainsi qu'aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux, incluant les attributions d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions. Ces frais incluent également les dépenses de structures telles que loyers, charges locatives et frais de maintenance (à l'exclusion de celles relatives aux activités de recherche et développement), les honoraires juridiques et comptables, et les autres charges administratives externes.

Les frais commerciaux s'élèvent à 8,1 millions d'euros en 2007 et correspondent aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxinod, de « business development » et de communication. L'augmentation des frais commerciaux est également liée au recrutement de nouveaux employés suite à la création en 2007 d'un département commercial dont la fonction principale est de développer les stratégies commerciales pour le portefeuille de produits de NicOx. Au 31 décembre 2007, NicOx employait 33 personnes au sein de ses services généraux, administratifs et commerciaux, contre 25 salariés au 31 décembre 2006.

Perte opérationnelle

La perte opérationnelle s'établit à 37,2 millions d'euros au 31 décembre 2007 contre 26,7 millions d'euros au 31 décembre 2006. Cette augmentation résulte principalement de la forte croissance des dépenses opérationnelles, comme expliqué ci-dessus.

Autres résultats

Les produits financiers nets s'élèvent à 5,2 millions d'euros en 2007 contre 2,2 millions d'euros en 2006. Les produits financiers nets enregistrés ont bénéficié de l'augmentation de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers de la Société suite à l'augmentation de capital réalisée en février 2007.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par la Société en 2007 concerne principalement sa filiale italienne et s'est élevée à 0,1 million d'euros, contre 0,3 million d'euros en 2006.

Perte nette

La perte nette a augmenté de 7,4 millions d'euros en 2007 pour atteindre 32,1 millions d'euros, contre 24,7 millions d'euros en 2006. Cette progression de la perte nette consolidée reste limitée dans la mesure où la forte augmentation des dépenses opérationnelles a pu être, dans une large mesure, compensée par l'augmentation significative du chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice, par l'impact sur les dépenses de recherche et développement du crédit d'impôt recherche en augmentation significative et par l'augmentation des produits financiers nets suite au placement du produit net de l'offre d'actions au public intervenue en février 2007.

5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux

Les besoins financiers de NicOx ont été satisfaits jusqu'au 31 décembre 2007 au travers de placements privés d'actions antérieurs à son introduction en bourse en novembre 1999, de paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration conclus avec des partenaires pharmaceutiques, d'offres au public d'actions à l'occasion de son introduction en bourse, d'appels au marché en mai 2001 et février 2007, de placements privés en septembre 2004 et mai 2006 et d'une augmentation de capital réservée à une société du groupe Pfizer en juin 2006.

Depuis sa constitution en février 1996, NicOx a reçu, jusqu'au 31 décembre 2007, un montant brut global de 317 millions d'euros provenant d'augmentations de capital, comme suit : 8,3 millions d'euros provenant des placements privés d'actions avant l'introduction en bourse ; 33,2 millions d'euros provenant du produit brut de l'offre initiale d'actions au public en novembre 1999 ; 59,3 millions d'euros et 129,7 millions d'euros provenant des appels au marché réalisés respectivement en mai 2001 et février 2007 ; 26 millions d'euros et 45,5 millions

d'euros provenant respectivement des placements privés intervenus en septembre 2004 et mai 2006 et 15 millions d'euros en juin 2006, suite à l'augmentation de capital réservée à son partenaire Pfizer .

NicOx a également reçu un montant global de 52,1 millions d'euros provenant de paiements perçus dans le cadre d'accords de collaboration.

La Société enregistre des pertes nettes depuis sa création et son déficit cumulé s'élève à 143,7 millions d'euros au 31 décembre 2007. Ce déficit a été réduit lors de la réalisation de la réduction de capital de 2,6 millions d'euros par imputation à due concurrence des pertes inscrites au poste « report à nouveau » décidée lors de l'Assemblée Générale du 28 mai 1999.

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 31 décembre 2007, ses dettes courantes s'élevaient à 19,9 millions d'euros, incluant 13,9 millions d'euros au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, 2,5 millions d'euros au titre des taxes dues, 1,6 million d'euros au titre des rémunérations des salariés engagées dans leur principe, 1,5 millions d'euros de produits constatés d'avance correspondant à des paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration, 0,3 million d'euros au titre des autres dettes et 0,1 million d'euros au titre de l'impôt exigible.

La Société n'a pas contracté d'emprunt au 31 décembre 2007.

Au 31 décembre 2007, les instruments financiers courants et non courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 172,8 millions d'euros, contre 81,7 millions d'euros au 31 décembre 2006. Cette augmentation significative des instruments financiers, de la trésorerie et des équivalents de trésorerie résulte principalement de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires réalisée en février 2007 dont le produit net s'est élevé à 120,7 millions d'euros. La Société utilise ses actifs disponibles principalement pour couvrir les dépenses de recherche et développement, les frais relatifs au développement des relations avec des sociétés pharmaceutiques afin de favoriser de nouveaux partenariats, les frais généraux et administratifs et les frais de communication et de promotion.

Le taux net d'utilisation de la trésorerie, défini par référence au tableau des flux de trésorerie, représente la trésorerie nette consommée par la Société pour ses activités opérationnelles, en excluant les flux de trésorerie nets provenant de ses activités d'investissement et de financement. Le taux net d'utilisation de la trésorerie de la Société en 2007 a atteint 29,5 millions d'euros, contre 17,8 millions d'euros en 2006. Cette augmentation très significative du taux net d'utilisation de la trésorerie, nonobstant l'importante augmentation des paiements relatifs aux accords de collaboration et développement reçus par la Société pour un montant global de 14 millions d'euros en 2007, s'explique par l'augmentation significative des charges opérationnelles de la Société en 2007. La Société estime que son taux d'utilisation de trésorerie continuera d'augmenter de manière très soutenue au cours des prochains exercices, en raison des dépenses attendues de développements cliniques et de pré-commercialisation relatives à son candidat médicament naproxcinod actuellement en phase 3 de développement clinique.

NicOx estime que sa principale source de revenus pour les années à venir jusqu'à l'éventuelle commercialisation du naproxcinod, consistera en des paiements d'étape dans le cadre des accords de collaboration avec ses partenaires pharmaceutiques.

L'accord signé en août 2004 avec Pfizer prévoit que NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant total de 33 millions d'euros (y compris les 1 million d'euros reçus en 2007), et des redevances sur les ventes de médicaments si la collaboration se traduit par le développement de produits commercialisés. L'accord signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir des paiements d'étape potentiels pouvant atteindre plus de 300 millions d'euros dans le domaine de l'ophtalmologie, dont 102 millions d'euros proviendraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce programme. Dans l'éventualité où NicOx ou Pfizer identifieraient, pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie, Pfizer disposerait d'une option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir de potentiels paiements d'étape pouvant atteindre 194,3 millions d'euros si Pfizer exerçait cette option. Pfizer paiera des redevances conformes aux standards de l'industrie pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés.

Selon les termes de l'accord conclu avec Merck, en mars 2006, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étapes additionnels d'un montant de 269 millions d'euros (en sus des 19,2 millions d'euros reçus depuis la signature de cet accord). Aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens, la Société dispose de l'option de co-promouvoir auprès de médecins spécialistes, tels que des cardiologues, les produits résultant de programmes de recherche développés dans le cadre de cet accord moyennant une rémunération. De plus, Merck paiera des redevances d'un montant conforme aux standards de l'industrie sur les ventes de tout produit résultant de cette collaboration.

Selon les termes de l'accord avec Topigen, la Société pourra percevoir des paiements liés au franchissement d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de 26 millions d'euros et un maximum de 52,9 millions d'euros. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé TPI 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des paiements d'étape et des redevances potentiels.

Selon les termes de l'accord conclu avec Ferrer, NicOx pourra recevoir des paiements échelonnés à la réalisation d'objectifs de développement, et en cas de commercialisation d'un médicament, des redevances sur les ventes réalisées dans les territoires licenciés, ainsi qu'une rétribution en fonction de l'atteinte de certains objectifs commerciaux.

Enfin, l'accord signé en juin 2001 avec Biolipox, aujourd'hui dénommée Orexo AB, prévoit un développement conjoint des composés sélectionnés et dispose par ailleurs que les revenus générés par de futurs partenariats commerciaux seront partagés entre les parties, étant précisé que s'agissant spécifiquement du NO-Cetirizine, il a été convenu en mai 2006, que Biolipox pourrait poursuivre le développement de ce composé au travers d'un accord de sous licence.

NicOx ne s'attend pas à ce que l'un de ces produits soit commercialisé au plus tôt avant 2010, et ne peut garantir ni le principe, ni le calendrier d'obtention des autorisations réglementaires ainsi que des autres autorisations nécessaires à la commercialisation.

Les besoins futurs en capitaux de la Société, le calendrier et le montant des dépenses et l'adéquation des capitaux disponibles dépendent d'une série de facteurs, notamment de sa trésorerie ou des équivalents de trésorerie disponibles ; de sa capacité à lever des fonds ; de l'étendue et de l'avancement de ses programmes de recherche et développement ; de sa capacité à conclure des nouveaux partenariats stratégiques et à maintenir ses accords de collaboration en vigueur ; des progrès du développement et de la commercialisation de nouveaux composés résultant de ses programmes de développement et de ses accords de collaborations ; des développements technologiques ; de la préparation et du dépôt de demandes de brevets, de leur obtention ; du maintien des brevets et autres droits de propriété intellectuelle et de ses interventions dans les procédures réglementaires.

NicOx anticipe une augmentation très soutenue de ses dépenses de recherche et développement et de ses dépenses liées à la pré-commercialisation du naproxinod jusqu'en 2010, au plus tôt, année au cours de laquelle le lancement de son premier produit sur le marché est actuellement envisagé. Le niveau des dépenses de la Société pourrait différer significativement des projections, en fonction de l'avancement des études cliniques sur ses candidats-médicaments, de sa situation financière et des conditions de marché. Dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en août 2004, Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Le contrat signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx recevra 3 millions d'euros au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord et ce, pendant la durée du programme de recherche. Dans le cas où Pfizer exercerait son option pour obtenir une licence exclusive mondiale, Pfizer financera l'intégralité du développement des composés sélectionnés. Dans le cadre de l'accord signé avec Merck en mars 2006, NicOx est impliquée dans un programme de recherche visant à identifier des candidats au développement, tandis que Merck financera et mènera toutes les activités de développement précliniques et cliniques suivant la sélection des composés têtes de série. En ce qui concerne l'accord signé en 2005 avec la société Topigen, Topigen financera l'intégralité des dépenses de développement du composé objet de l'accord jusqu'à l'enregistrement du médicament. Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaborations sur certains produits, les partenaires

sélectionnés devraient prendre en charge une partie, si ce n'est l'intégralité des coûts de développement futurs de ces composés. Jusqu'à la signature d'éventuels nouveaux partenariats sur des composés, la Société continuera de supporter l'intégralité de leurs coûts de développement. Le contrat signé avec Ferrer prévoit que Ferrer sera responsable du financement des activités de développement des composés sélectionnés jusqu'à l'enregistrement. Enfin, l'accord signé avec Biolipox prévoit que les coûts de développement clinique des composés sélectionnés sont supportés intégralement par Orexo.

5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS ET DES COMPTES SOCIAUX

5.3.1. Présentation des comptes consolidés

Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG Audit

PricewaterhouseCoopers Audit

55, allée Pierre Ziller
Route des Dolines
B.P. 165
06903 Sophia-Antipolis Cedex
S.A. au capital de 2.510.460

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit

Village d'entreprise Green Side
400, avenue de Roumanille
B.P. 271 - Les Templiers
06905 Sophia Antipolis Cedex
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

**Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société NicOx relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2007, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Règles et principes comptables

La note 2.6 des notes annexes expose le traitement comptable retenu et appliqué aux frais de recherche et développement engagés par la société.

La note 2.16 des notes annexes expose les règles et méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes annexes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 3 de l'annexe mentionne les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces jugements et estimations ; à revoir, par sondages, les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Sophia Antipolis, le 28 février 2008

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit
Philippe Willemin

ERNST & YOUNG Audit
Anis Nassif

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2007	2006
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	20 620	9 630
Coût des ventes.....	5.2	(2 151)	(1 605)
Frais de recherche et développement.....	5.2, 5.4	(44 345)	(26 966)
Frais administratifs et commerciaux.....	5.3, 5.4	(11 322)	(7 717)
Perte opérationnelle		(37 198)	(26 658)
Produits financiers nets.....	5.5	5 183	2 223
Perte avant impôts sur le résultat.....		(32 015)	(24 435)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(129)	(261)
Perte de l'exercice		(32 144)	(24 696)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société		(32 144)	(24 696)
- Aux intérêts minoritaires.....		-	-
Résultat par action : résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(0,69)	(0,69)
Résultat dilué par action.....	7	(0,69)	(0,69)

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

BILAN CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2007	2006
(en milliers d'€)			
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	2 720	1 900
Immobilisations incorporelles.....	9	464	214
Instruments financiers non-courants.....	13	14 402	-
Subventions publiques à recevoir.....	10	5 264	1 521
Autres actifs financiers.....		186	141
Impôts différés.....	6	10	11
Total actif non courant.....		23 046	3 787
Actif courant			
Clients.....	11	2 224	2 142
Subventions publiques à recevoir.....	10	133	708
Autres actifs courants.....	12	2 564	1 670
Charges constatées d'avance.....		3 083	1 362
Instruments financiers courants.....	13	14 967	27 602
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	14	143 444	54 138
Total actif courant.....		166 415	87 622
TOTAL ACTIF		189 461	91 409
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	15	9 457	7 610
Autres réserves.....	15, 16.1, 16.2, 16.3	159 757	66 302
Intérêts minoritaires.....		-	-
Total des capitaux propres		169 214	73 912
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	17	201	118
Impôts différés.....	6	120	110
Location financement.....		19	34
Total des dettes non		340	262
Passifs courants			
Provisions pour autres passifs.....	17	-	17
Location financement.....		10	17
Dettes fournisseurs.....		13 858	6 188
Produits constatés d'avance.....	18	1 481	8 102
Impôt exigible.....	6	51	209
Dettes fiscales et sociales.....		4 197	2 702
Autres dettes.....		310	-
Total des dettes		19 907	17 235
TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres		189 461	91 409

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2007	2006
(en milliers d'€)			
Perte nette (*)		(32 144)	(24 696)
Élimination des éléments non monétaires :			
Amortissement des immobilisations incorporelles	5.4	60	109
Amortissement des immobilisations corporelles	5.4	469	484
Variation des provisions pour risques et charges	17	66	(281)
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		(105)	(88)
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	5.4	5 204	1 997
(Gains) et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers	5.5	1 063	(347)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers	5.5	(1 214)	(160)
Impôts différés.....	6	11	29
Autres.....		4	5
Valeur nette comptable des immobilisations mises au rebus.....		88	
Variation du besoin en fonds de roulement :			
Créances clients	11	24	82
Subventions publiques	10	(3 150)	(1 247)
Charges constatées d'avance		(1 721)	173
Dettes fournisseurs.....		7 670	(1 691)
Dettes fiscales et sociales		1 337	266
Produits constatés d'avance.....		(6 621)	7 544
Autres		(579)	(22)
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles.....		(29 538)	(17 843)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement :			
Acquisition d'instruments financiers		(59 973)	(31 145)
Cession d'instruments financiers.....	13	58 357	11 159
Acquisition d'immobilisations incorporelles.....	9	(310)	(133)
Acquisition d'immobilisations corporelles	8	(1 376)	(907)
Acquisition d'autres actifs à long terme		(70)	(18)
Flux de trésorerie net lié aux opérations d'investissement.....		(3 372)	(21 044)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement :			
Produits d'émission d'actions		122 331	57 412
(Rachat) et revente d'actions propres		(93)	158
Augmentation (diminution) d'emprunts de locations financement		(22)	(21)
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement.....		122 216	57 549
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	14	89 306	18 662
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice.....		54 138	35 476
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice		143 444	54 138
(*) dont impôt (payé) / reçu		(129)	(261)
(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie		2 529	992

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

TABLEAU DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

	Capital apporté		Autres réserves				Intérêts minoritaires	Total des capitaux propres
	Actions ordinaires Nombre	Montant	Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé		
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)								
Au 1 janvier 2006.....	32 145 898	6 429	114 777	(81)	1 635	(83 717)	(8)	- 39 035
Emission d'actions ordinaires	4 552 000	971	59 339	-	-	-	-	- 60 310
Frais sur émission d'actions.....	1 350 135	210	(2 617)	-	-	-	-	- (2 407)
Frais liés au projet d'augmentation de capital en cours à la clôture.....	-	-	(490)	-	-	-	-	- (490)
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	(24 696)	-	- (24 696)
Ecart de conversion.....	-	-	-	-	-	-	5	- 5
Charges et produits passés directement par capitaux propres	-	-	-	38	1 997	120	-	- 2 155
<i>Actions propres</i>	-	-	-	38	-	120	-	- 158
<i>Paiements en actions</i>	-	-	-	-	1 997	-	-	- 1 997
Au 31 décembre 2006	38 048 033	7 610	171 009	(43)	3 632	(108 293)	(3)	- 73 912
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique	9 131 526	1 826	127 841	-	-	-	-	- 129 667
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres	107 409	21	1 134	-	(318)	-	-	- 837
Frais liés à l'augmentation de capital du 16 février 2007 par voie d'offre publique	-	-	(8 491)	-	-	-	-	- (8 491)
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	(32 144)	-	- (32 144)
Ecart de conversion.....	-	-	-	-	-	-	4	- 4
Charges et produits passés directement par capitaux propres	-	-	318-	(95)	5 204	2	-	- 5 429
<i>Actions propres</i>	-	-	-	(95)	-	2	-	- (93)
<i>Paiements en actions</i>	-	-	318	-	5 204	-	-	- 5 522
Au 31 décembre 2007	47 286 968	9 457	291 811	(138)	8 518	(140 435)	1	- 169 214

1. NATURE DE L'ACTIVITE

NicOx S.A. est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996 et est admise à la côte d'Eurolist d'Euronext depuis le 3 novembre 1999. Elle a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis

Le Groupe NicOx est un groupe pharmaceutique, spécialisé dans la recherche et le développement de composés donneurs d'oxyde nitrique présentant un profil d'efficacité et de tolérabilité supérieurs dans les domaines thérapeutiques de l'inflammation et des maladies cardiométaboliques. Le Groupe cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels il entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2007, le 28 février 2008. Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée Générale des actionnaires.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Principes de préparation des états financiers

Les états financiers consolidés couvrent les périodes de 12 mois arrêtées au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006.

Les états financiers consolidés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales (« le Groupe ») ont été préparés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne.

Les comptes consolidés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales (« le Groupe ») ont été établis selon le principe du coût historique, à l'exception des actifs et passifs financiers à la juste valeur par résultat et des actifs financiers disponibles à la vente. Les états financiers consolidés sont présentés en euro et toutes les valeurs sont arrondies au millier le plus proche (€ 000) sauf indication contraire.

La préparation des états financiers conformément aux IFRS nécessite de retenir certaines estimations comptables déterminantes. La direction est également amenée à exercer son jugement lors de l'application des méthodes comptables du Groupe. Les domaines pour lesquels les enjeux sont les plus élevés en terme de jugement ou de complexité ou ceux pour lesquels les hypothèses et les estimations sont significatives en regard des états financiers consolidés sont exposés à la Note 3.

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2007, mais n'ont pas d'impact sur les états financiers du Groupe :

- IFRIC 7, modalités pratiques de retraitement des états financiers selon IAS 29 dans les économies hyper-inflationnistes (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er mars 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.
- IFRIC 8, précision du champ d'application d'IFRS 2 aux transactions pour lesquelles l'entité ne peut identifier expressément tout ou partie des biens reçus (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er mai 2006). La direction a déterminé que cette interprétation n'a pas d'incidence significative sur les comptes consolidés au 31 décembre 2007.
- IFRIC 9, réexamen des dérivés incorporés (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er juin 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.
- IFRIC 10, information financière intermédiaire et dépréciation (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er novembre 2006). Cette interprétation traite de l'éventuelle reprise d'une perte de valeur comptabilisée antérieurement pour un goodwill, actif financier ou instrument de capitaux propres disponible à la vente. Le Groupe n'ayant jamais enregistré de semblables pertes de valeur, cette interprétation ne s'applique pas.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2007, et ont un impact sur les états financiers du Groupe :

- IFRS 7, Instruments financiers : informations à fournir, Amendement à IAS 1, Présentation des états financiers : informations à fournir sur le capital (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2007). Après évaluation de l'impact d'IFRS 7 et de l'amendement à IAS 1, le Groupe a conclu que les principales informations supplémentaires à fournir portent sur la sensibilité au risque de marché et les informations sur le capital requises par l'amendement IAS 1.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas applicables de façon obligatoire en 2007, et n'ont pas été adoptées par anticipation :

- IAS 1 révisée : Présentation des états financiers (applicable au 1^{er} janvier 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- IAS 23, amendement relatif aux coûts d'emprunts (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas recours aux emprunts, la direction estime que cet amendement ne devrait pas s'appliquer.
- IFRS 8, segments opérationnels (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe ; le Groupe appliquera IFRS 8 à compter du 1^{er} janvier 2009.
- IFRIC 11, actions propres et transactions intragroupe (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er mars 2007). Cette interprétation ne devrait pas s'appliquer au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.
- IFRIC 12, concessions de services (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2008). Cette interprétation ne devrait pas s'appliquer aux activités du Groupe.
- IFRIC 13, programmes de fidélité clients (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er juillet 2008). Le Groupe n'ayant pas recours à des programmes de fidélité clients, la direction estime que cette interprétation ne devrait pas s'appliquer aux activités du Groupe.
- IFRIC 14 « IAS 19- Plafonnement d'un actif au titre de prestations définies, obligations de financement minimum et leur interaction » (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2008). Le Groupe n'a pas encore déterminé l'impact potentiel de cette interprétation.

Par ailleurs, les comptes consolidés annuels ne tiennent pas compte des projets de normes et interprétations qui ne sont encore qu'à l'état d'exposés sondages à l'IASB et à l'IFRIC, à la date de clôture.

2.2. Périmètre de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et les filiales énumérées dans le tableau suivant :

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Siège Social	Participation	Méthode de Consolidation
NicOx S.r.l.	1999	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091, Italie	100 %	Intégration Globale
NicOx Inc.	2000	15 Independence Boulevard, Warren, NJ 07059, USA	100 %	Intégration Globale

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.3. Principes de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales (« Le Groupe ») préparés à chaque date de clôture. Les états financiers des filiales sont préparés pour la même période que la société mère. Des ajustements sont apportés pour harmoniser les différences de méthodes comptables qui peuvent exister. L'intégralité des soldes et transactions intra-groupe sont éliminés. Les filiales sont consolidées à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle est transféré à l'extérieur du Groupe. Quand il y a une perte de contrôle d'une filiale, les états financiers consolidés de l'exercice comprennent les résultats sur la période pendant laquelle NicOx en avait le contrôle.

Dans le cadre de ses activités de recherche et développement, le Groupe est amené à recourir à des entités partenaires. Une entité ad hoc doit être consolidée dès lors que la nature des relations entre le Groupe et cette entité indique que l'entité est en substance réellement sous le contrôle du Groupe. Les entités ad hoc sont des entités créées en vue de réaliser un objectif limité et étroitement défini. Le Groupe réalise une analyse systématique des relations avec ses partenaires afin de conclure sur la nécessité de consolider une entreprise contrôlée. Aucune entité entrant dans le champ d'application de cette norme n'a été identifiée par le Groupe à la clôture du 31 décembre 2007.

2.4. Conversion des monnaies étrangères

La monnaie fonctionnelle et de présentation de NicOx S.A. et de sa filiale italienne, NicOx S.r.l., est l'euro (€). Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites au compte de résultat.

La monnaie fonctionnelle de la filiale américaine, NicOx Inc., est le dollar US. A la date de clôture, les actifs et passifs de cette filiale sont convertis dans la monnaie de présentation du Groupe, à savoir l'euro, au taux de change en vigueur à la date de clôture et le compte de résultat est converti au taux de change moyen pondéré de la période. Les écarts de change résultant de cette conversion sont affectés directement sous une rubrique distincte (« écart de conversion ») des capitaux propres. Ces écarts de conversion accumulés sont comptabilisés dans le compte de résultat lorsqu'une activité à l'étranger est liquidée ou cédée en partie ou en totalité.

2.5. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles figurent au bilan à leur coût historique diminué du cumul des amortissements. Le coût historique comprend tous les coûts directement attribuables à l'acquisition des actifs concernés. Les coûts ultérieurs sont inclus dans la valeur comptable de l'actif ou, le cas échéant, comptabilisés comme un actif séparé s'il est probable que des avantages économiques futurs associés à l'actif iront au Groupe et que le coût de l'actif peut être mesuré de manière fiable. Tous les frais de réparation et de maintenance sont comptabilisés au compte de résultat au cours de la période durant laquelle ils sont encourus.

L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur les durées d'utilité estimées, soit :

Equipement de laboratoire	8 ans
Equipement informatique	5-6 ans
Equipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans
Véhicules	5 ans

L'amortissement des immobilisations corporelles est imputé aux rubriques de charges fonctionnelles respectives du compte de résultat.

Une immobilisation corporelle est décomptabilisée lors de sa sortie ou quand aucun avantage économique futur n'est attendu de son utilisation ou de sa sortie. Tout gain ou perte résultant de la décomptabilisation d'un actif (calculé sur la différence entre le produit net de cession et la valeur comptable de cet actif) est inclus dans le résultat opérationnel de l'année de la décomptabilisation de l'actif.

2.6. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles acquises séparément

Cette rubrique regroupe des immobilisations incorporelles acquises séparément dont la durée de vie est déterminée. Ces immobilisations incorporelles figurent au bilan à leur coût historique. Il s'agit de logiciels informatiques et d'un brevet intégralement amorti pour un montant de €350 000 au 31 décembre 2007. Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante.

L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée d'utilité (soit en 2007 et 2006, 3 ans pour les logiciels et 5 ans pour le brevet). Cette dernière est revue chaque année et les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective.

Les immobilisations incorporelles à durée de vie déterminée sont celles pour lesquelles une limitation d'utilisation est prévisible. S'il existe un quelconque indice qu'une immobilisation incorporelle a subi une perte de valeur, un test de dépréciation est effectué sur la base de la valeur recouvrable estimée. Les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective.

Frais de recherche et développement

Selon IAS 38, les frais de développement internes, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention du Groupe d'achever le projet, (c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel, (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif, (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant qu'une probabilité raisonnable de faisabilité technique soit démontrée et que le Groupe estime probable l'obtention de mise sur le marché des médicaments. Les frais de développement sont ainsi comptabilisés en tant qu'immobilisations incorporelles lorsque les critères précités sont satisfaits et que les différents médicaments génèrent des avantages économiques probables supérieurs aux coûts engagés.

2.7. Autres actifs financiers

Les autres actifs financiers correspondent aux dépôts et cautionnements divers versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location. Les autres actifs financiers ayant une échéance au-delà d'une année, sont actualisés sur la base du taux d'intérêt effectif moyen pratiqué par les établissements de crédit à la date de la comptabilisation.

2.8. Valeur recouvrable des actifs non courants

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices indiquant une perte de leur valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

2.9. Trésorerie, Equivalent de trésorerie et Instruments financiers

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement dont l'échéance recommandée est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

Les instruments financiers courants et non courants sont constitués d'OPCVM dynamiques soumis à un risque de changement de valeur et dont l'échéance conseillée est généralement supérieure à trois mois. L'objectif de performance de ces placements est de surperformer l'EONIA. Ils sont mobilisables à tout moment et certains d'entre eux présentent une garantie en capital à l'échéance. Ces OPCVM sont réévalués à la juste valeur en résultat. La juste valeur est déterminée sur la base des prix de marché, l'intégralité des profits et des pertes réalisés ou latents est comptabilisée directement en compte de résultat.

La direction détermine le classement approprié de ses placements à la date d'acquisition et revoit celui-ci sur une base régulière dans les conditions strictes prévues par la norme IAS 39.

2.10. Subventions publiques à recevoir

Les subventions publiques sont reconnues à leur juste valeur quand il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et que toutes les conditions attachées sont satisfaites. Les subventions reçues sont le cas échéant différées pour être comptabilisées dans le compte de résultat de la période où elles compenseront les coûts pour lesquels elles ont été consenties. En application de ce principe, les subventions attendues sous la forme d'un crédit d'impôt pour la recherche sont inscrites dans le résultat de la période au cours de laquelle les coûts éligibles sont encourus.

Les subventions publiques à recevoir correspondent à la créance détenue par le Groupe sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche. Les dépenses de recherche et développement engagées par la société-mère du Groupe, NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à la somme de 10 % des dépenses de recherche engagées au cours de l'année et de 40 % de l'augmentation des dépenses de l'année comparée à la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Cette créance est comptabilisée au poste « Subventions publiques à recevoir », les parts à court et long terme étant respectivement classées en « Actif courant » et « Actif non courant ».

Conformément à IAS 20, la créance relative au crédit d'impôt recherche n'est pas actualisée.

2.11. Créances clients

Les créances clients sont reconnues et comptabilisées initialement à leur juste valeur, correspondant pour les créances à long terme, à leur valeur actualisée sur la base du taux d'intérêt effectif moyen pratiqué par les établissements de crédit. Les créances clients sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement. Les créances clients sont classées en actif courant dans la mesure où elles font partie du cycle normal d'exploitation du Groupe.

2.12. Capital

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts marginaux directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission, net d'impôt. Lorsqu'une des sociétés du Groupe achète des actions de la Société (actions propres), le montant versé en contrepartie, y compris les coûts marginaux directement attribuables (nets de l'impôt sur le résultat), est déduit des capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société jusqu'à l'annulation, la réémission ou la cession des actions. En cas de vente ou de réémission ultérieure de ces actions, les produits perçus, nets des coûts marginaux directement attribuables à la transaction et de l'incidence fiscale afférente, sont inclus dans les capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société.

2.13. Paiements en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est dénouée en instruments de capitaux propres (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 de la catégorie employés et assimilés, reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contre partie des services qu'ils rendent au Groupe. L'acquisition des droits de ces instruments de capitaux propres n'est pas soumise à des conditions de marché.

Le coût de ces transactions réglées en instruments de capitaux propres est valorisé à la juste valeur des instruments attribués à la date d'attribution. La détermination de la juste valeur est réalisée par un expert externe qui utilise un modèle d'évaluation basé sur la formule de Black & Scholes. Cette méthode de valorisation a été retenue en l'absence d'éléments permettant de considérer que les détenteurs de ces options ont des comportements d'exercice particulier à ce jour.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

propres sont acquis. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui vont être finalement acquises. L'estimation de la charge tient aussi compte d'une hypothèse de non acquisition des droits basée sur la rotation du personnel du Groupe, révisée lorsque nécessaire, si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres cesse de rendre des services au Groupe, avant le terme de la période d'acquisition des droits, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés, et par conséquent aucune charge n'est finalement constatée à l'exception des cotisations dues sur les plans octroyés après le 16 octobre 2007. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

Si les termes d'une rémunération en actions sont modifiés, une charge est constatée a minima pour le montant de charge qui aurait été obtenu si aucun changement n'était survenu. De plus, une charge est comptabilisée pour toute augmentation de la valeur de la transaction résultant d'une modification. Elle est valorisée à la date de la modification.

Si une rémunération en actions est annulée, elle est traitée comme si elle avait été acquise à la date d'annulation. Toute charge concernant cette rémunération qui n'a pas été comptabilisée jusqu'alors est enregistrée immédiatement. Cependant, si une nouvelle rémunération remplace la rémunération annulée et qu'elle est désignée comme telle à la date où elle est accordée, les deux sont traitées comme si la première avait été modifiée, comme décrit dans le précédent paragraphe.

2.14. Provisions pour risques et charges

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

2.15. Engagement de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les informations actuarielles sont fournies par des consultants externes. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe font l'objet d'une dette au bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'approbation des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

2.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe peut provenir, (a) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (b) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, (c) des ventes ou des redevances sur les ventes de médicaments.

A ce jour, le chiffre d'affaires du Groupe correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques (voir note 4). Les contrats de recherche et développement prévoient généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis. Ces contrats prévoient généralement une clause pouvant attribuer des redevances sur les ventes futures de produits.

Les concessions de licence sont enregistrées immédiatement en chiffre d'affaires lorsque l'accord est signé, que le montant est non remboursable et que le Groupe n'a pas d'engagement de développements futurs. Les revenus liés aux contrats de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication du Groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

2.17. Coût des ventes

Le coût des ventes correspond aux coûts encourus par le Groupe relatifs à la concession de ses licences pour la protection et le maintien des droits concédés, aux prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, et aux ventes ou aux redevances sur les ventes de médicaments.

2.18. Contrats de location

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location financement et comptabilisés comme tel à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat. La valeur de l'actif est déterminée à sa juste valeur, ou, si celle-ci est plus faible, à la valeur actualisée des paiements minimaux à effectuer par le Groupe au titre du contrat. Les sommes versées au titre des loyers sont ventilées entre charge financière et amortissement de l'emprunt de manière à obtenir un taux d'intérêt périodique constant sur le solde restant dû au passif. Les intérêts financiers supportés au titre de l'emprunt sont comptabilisés directement en résultat.

Les contrats de location qui laissent au bailleur la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme de la location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées au compte de résultat sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat.

2.19. Impôts

Le Groupe utilise la méthode du report variable pour la comptabilisation de ses impôts différés. Cette méthode prévoit que les impôts différés sont calculés sur les différences temporelles existant entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs au bilan. Ces différences sont déterminées en fonction des dispositions fiscales et des taux d'impôt votés ou quasiment votés à la date de clôture, et qui seront en vigueur au moment où ces différences s'inverseront.

Le Groupe reconnaît des actifs d'impôts différés dans la mesure où il est probable que de futurs bénéfices imposables seront disponibles pour permettre l'utilisation de l'avantage de tout ou partie de cet impôt différé actif. La valeur comptable des actifs d'impôts différés est ensuite revue à chaque date de clôture. Les impôts relatifs aux éléments reconnus en capitaux propres sont comptabilisés en capitaux propres et non dans le compte de résultat.

Des impôts différés sont comptabilisés au titre des différences temporaires liées à des participations dans des filiales et des entreprises associées, sauf lorsque le calendrier de reversement de ces différences temporaires est contrôlé par le Groupe et qu'il est probable que ce reversement n'interviendra pas dans un avenir proche.

2.20. Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers du Groupe sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture.

3. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers du Groupe requièrent le recours du management à des jugements, estimations et hypothèses qui ont un impact sur les montants comptabilisés dans les états financiers en qualité d'actifs et de passifs, de produits et de charges, ainsi que sur les informations communiquées sur les passifs éventuels. Cependant, le dénouement des opérations sous-jacentes à ces estimations et hypothèses pourraient résulter, en raison de l'incertitude attachée à ces dernières, en un ajustement significatif des montants comptabilisés au cours d'une période subséquente.

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et

sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

Comptabilisation du chiffre d'affaires

Lorsque le Groupe consent des engagements de développements futurs, le chiffre d'affaires est différé sur la durée estimée de l'implication du Groupe. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Frais de recherche et développements supportés

Le Groupe sous-traite une partie significative de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, le Groupe enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

Valorisation des options de souscription, d'achat d'actions et actions gratuites consenties au personnel

L'évaluation de la juste valeur des options de souscription ou d'achat d'actions et des actions gratuites consenties par le Groupe est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles d'évaluation requièrent l'utilisation par le Groupe de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre, le taux de rotation du personnel et la date de maturité moyenne d'exercice des options.

Provision pour risques

Lors de l'élaboration des états financiers, le Groupe est amené à procéder à des estimations pour la détermination des provisions pour risques. Ces provisions sont établies sur la base d'avis reçus des avocats et sont revues régulièrement par la direction.

4. INFORMATION SECTORIELLE ET ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés dans le cadre de ces accords de licences et développement sont à un stade relativement précoce d'avancement. Le composé le plus avancé du portefeuille de produits du Groupe est le naproxinod actuellement en phase 3 de développement clinique. Actuellement, le Groupe ne prévoit pas de commercialisation de l'un de ses candidats médicaments avant 2010 au plus tôt. En conséquence, le Groupe opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. La majeure partie des actifs et de la perte opérationnelle sur les exercices présentés est localisée en France, à l'exception des immobilisations corporelles, en particulier le matériel de laboratoire, situées majoritairement en Italie.

Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont décrites ci-après.

4.1 Biolipox AB

Au mois de juin 2001, le Groupe a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox AB (« Biolipox »), société de recherche suédoise portant sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires et reposant sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique ainsi que sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Faisant suite à l'obtention de résultats positifs lors de la phase de recherche, la collaboration a été étendue, dans le même domaine thérapeutique, en janvier 2003, à de nouveaux composés. Cet accord n'a pas généré de revenu au cours des exercices clos au 31 décembre 2006 et au 31 décembre 2007. Les coûts de développement cliniques sont supportés par Biolipox. L'accord prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un développement conjoint et d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. En 2004, il a été amendé concernant le NO-Cetirizine pour application locale, l'un des composés objet des contrats de janvier 2003 pour, notamment, modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser au Groupe.

En mai 2006, les accords ont été modifiés en ce qui concerne le NO-Cetirizine, tant pour l'application orale que locale, principalement pour donner acte que Biolipox entend poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous licence et pour détailler les principales conditions qui doivent être incluses dans un tel accord de sous-licence.

Le composé NCX 1510, issu de la recherche NicOx, est le premier composé à avoir été sélectionné dans le cadre de cet accord pour entrer dans un développement clinique dans le domaine respiratoire. Suite à la finalisation positive du programme de phase 1, Biolipox a initié les essais cliniques de phase 2 sur ce composé en janvier 2004 dans l'indication de la rhinite allergique. En juin 2004, le composé NCX 1510 a satisfait à son principal critère d'évaluation dans le cadre d'une étude pilote de phase 2 dont les résultats ont démontré, d'une part une réduction statistiquement significative par rapport au placebo des symptômes de la rhinite allergique, et d'autre part une efficacité équivalente à celle du traitement systémique de référence. Les résultats de la seconde étude clinique du composé NCX 1510 ont été annoncés par Biolipox en février 2005 démontrant un début d'action de seulement 5-10 minutes dans un modèle validé de rhinite allergique.

En Novembre 2007, Biolipox a été racheté par Orexo AB, une société pharmaceutique suédoise spécialisée dans le développement de traitements pour des maladies respiratoires et inflammatoires.

Au 31 décembre 2007, Orexo évalue toujours les possibilités de partenariats commerciaux et de développement du composé NCX 1510.

4.2 Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx et Axcan Pharma Inc. (« Axcan »), une société canadienne cotée au Nasdaq, ont conclu un accord de co-développement et de licence sur le composé NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. Selon les termes de cet accord, Axcan bénéficie d'une licence exclusive pour la commercialisation du composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assortie d'une option pour une licence exclusive sur les Etats-Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de phase 2a (preuve du concept), ainsi que de droits de co-exclusivité sur la France, partagés avec le Groupe. En rémunération des droits accordés, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 000 000 au titre de la licence, suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND (« Investigational New Drug ») sur le composé NCX 1000. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de €277 000 en chiffre d'affaires (identique au chiffre d'affaires enregistré au 31 décembre 2006) correspondant au solde de chiffre d'affaires restant à étaler sur la période d'implication de NicOx suite à l'arrêt de l'étude clinique de phase 2a comme indiqué ci-dessous.

En Juin 2006, Axcan avait débuté une étude de phase 2a de preuve de concept visant à mesurer l'efficacité du composé NCX 1000 dans l'hypertension portale. En Mai 2007, une analyse préliminaire menée chez 11 patients dans cette étude a confirmé le profil de sécurité du NCX 1000 mais n'a pas démontré l'efficacité requise pour justifier la continuation de cet essai clinique. En conséquence Axcan et NicOx sont convenus de ne pas poursuivre le développement du NCX1000 et de mettre un terme à l'étude.

Au 31 décembre 2007, NicOx et Axcan évaluent les possibilités de continuer leur collaboration. En l'absence d'un tel accord, cette collaboration s'achèvera en 2008.

4.3 Merck & Co, Inc.

En août 2003, le Groupe avait initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes du contrat, NicOx avait accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Merck a exercé cette option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de \$ 1 000 000 à NicOx (€855 000) au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par le Groupe. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005.

Suite à l'achèvement réussi de la collaboration de recherche, NicOx et Merck ont signé en mars 2006 un nouvel accord majeur de collaboration pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de €9 200 000. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de €3 844 000 en chiffre d'affaires (contre €4 770 000 au cours de l'exercice précédent).

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Suite au franchissement de la première étape prévue par l'accord, NicOx a reçu en Janvier 2007 un versement de € 5 000 000 lié à l'initiation des études toxicologiques sur le premier composé candidat au développement récemment sélectionné par les deux sociétés. Un second paiement de €5 000 000 a été reçu en Juillet 2007 par NicOx, lors de l'entrée en phase 1 de développement clinique du candidat médicament. Ces paiements ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2007.

Selon les termes du contrat, NicOx pourrait recevoir des paiements supplémentaires potentiels liés au franchissement d'étapes de €269 000 000. NicOx dispose de l'option de co-promouvoir les produits résultants de cet accord, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes, tels que les cardiologues, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. De plus, Merck versera à NicOx des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes de tous produits résultant de cette collaboration. L'accord porte sur les dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la tension artérielle élevée, des complications de l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Merck dispose du droit exclusif de développement et commercialisation des antihypertenseurs utilisant la technologie de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le traitement de l'hypertension systémique. NicOx continue d'être impliquée dans le nouveau programme de recherche qui sera centré sur l'identification de candidats têtes de série au développement, alors que Merck financera et gèrera toutes les activités de développement précliniques et cliniques supplémentaires qui suivront l'identification des composés têtes de série.

4.4 Ferrer Grupo

En avril 2004, le Groupe a signé un accord de licence et de co-développement avec Ferrer Grupo (« Ferrer »), portant sur la recherche, le développement et la commercialisation sur des marchés sélectionnés de certains nouveaux dérivés nitrés stéroïdiens destinés au traitement de pathologies dermatologiques. Cet accord n'a généré aucun revenu au cours des exercices clos au 31 décembre 2006 et 2007. Selon les termes de l'accord, NicOx recevra des paiements échelonnés ainsi qu'une rétribution en fonction de l'atteinte d'objectifs commerciaux. Par ailleurs, le Groupe recevra des royalties sur les ventes réalisées par les produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable et financera le processus de développement jusqu'à l'enregistrement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont signé une extension de leur collaboration par laquelle NicOx a accordé à Ferrer une option de licence des droits relatifs au développement et à la commercialisation aux Etats-Unis de tout produit résultant de la collaboration, que Ferrer pourra exercer au début des études de phase 2. En contrepartie, le Groupe pourra recevoir des paiements liés au franchissement d'étapes de développement, à la réalisation d'objectifs commerciaux et des royalties au-delà des paiements prévus au contrat initial. Dans le cas où Ferrer choisirait de sous-licencier les droits pour les Etats-Unis, NicOx recevrait 50% de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, notamment les paiements d'étape, les paiements liés à la réalisation d'objectifs commerciaux et les royalties. De par l'accord modifié, Ferrer est titulaire, outre l'option de licence des droits pour les Etats-Unis, des droits de commercialisation pour l'Union Européenne (y compris l'AELE), l'Amérique Latine, l'Afrique Francophone (y compris le Maroc et l'Algérie) ainsi que l'Egypte. Le Groupe conserve tous les droits pour l'Asie ainsi que le droit de co-commercialiser les produits directement dans l'Union Européenne et dans l'AELE.

Selon les termes de l'accord, le Groupe a la charge de la synthèse des composés, et NicOx et Ferrer coordonnent conjointement les études précliniques d'évaluation en cours portant sur de nouveaux candidats destinés à entrer en développement. Par la suite, Ferrer gèrera et financera l'ensemble du développement jusqu'à l'enregistrement. Toutes les activités de recherche et développement seront supervisées par un comité de développement joint.

En mai 2006, NicOx et Ferrer ont sélectionné le composé NCX 1047 comme candidat au développement dans le cadre de leur collaboration dans le domaine de la dermatologie.

En octobre 2007, NicOx et Ferrer ont présenté des résultats cliniques provenant d'une étude de phase 1 portant sur un composé prototype, et montrant son potentiel de sécurité d'emploi et de tolérabilité améliorées. A cette occasion, des résultats précliniques sur un puissant et nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique, obtenus dans des modèles de pathologies cutanées ont également été présentés.

Au 31 décembre 2007, le développement du composé NCX 1047 se poursuit activement notamment en ce qui concerne la synthèse industrielle et la formulation du produit.

4.5 Pfizer, Inc

En août 2004, le Groupe a signé avec Pfizer Inc (« Pfizer »), un accord de recherche, option, développement et licence portant sur une sélection de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés par NicOx.

Selon les termes de l'accord, NicOx a accordé à Pfizer, dans le domaine de l'ophtalmologie, une option de licence mondiale et exclusive portant sur des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement. Le Groupe a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de €1 000 000, puis un nouveau paiement non remboursable de €1 000 000 en février 2005, six mois après la signature de l'accord. Ces deux paiements ont été enregistrés comptablement sur la durée d'implication du Groupe dans les travaux de recherche initiaux qui ont été réalisés entre 2004 et 2005. €667 000 ont été comptabilisés en chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2004 et €1 333 000 au titre de l'exercice 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de €2 000 000 en décembre 2005 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Le 28 Mars 2007 NicOx a annoncé que Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques de phase 2 sur un nouveau médicament expérimental pour le traitement du glaucome. L'initiation de cet essai clinique a fait suite à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND) pour ce médicament, laquelle a généré un paiement de €1 000 000 intégralement reconnue en chiffre d'affaires au 31 décembre 2007. NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant de €32 000 000, si la collaboration se traduit par le développement d'un produit commercialisable. En outre, le Groupe percevra, sur les ventes de produits issus de la collaboration, des redevances conformes aux pratiques de l'industrie pharmaceutique.

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un nouvel accord majeur allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de €8 000 000 (€5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et €3 000 000 au titre du financement de la recherche). NicOx recevra €3 000 000 au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000 (cf. note 15 - Capital émis et réserves). En mars 2007, un nouveau paiement de €3 000 000 au titre du financement de la recherche a été versé. Le versement de la redevance de €5 000 000 est étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programmes de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques si nécessaire. Les paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche sont eux étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé au titre de cet accord un montant de €5 500 000 en chiffre d'affaires (contre €4 583 000 au cours de l'exercice précédent).

Selon les termes de cet accord Pfizer dispose d'une option d'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche dans le domaine de l'ophtalmologie. L'accord prévoit des paiements potentiels liés au franchissement d'étapes de plus de €300 000 000 dans le domaine de l'ophtalmologie, desquels €102 000 000 résulteraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce programme. Dans l'éventualité où les deux sociétés identifieraient une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, Pfizer disposerait d'un droit d'option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir des paiements additionnels liés au franchissement d'étapes pouvant atteindre €194 300 000 si Pfizer exerçait cette option. Des royalties d'un montant conforme à la pratique de l'industrie seraient payées par Pfizer pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés. Les deux sociétés conduiront le programme de recherche sous la direction d'un comité de développement paritaire et Pfizer gèrera et financera le développement clinique subséquent des composés sélectionnés.

4.6 Topigen Pharmaceuticals, Inc

En octobre 2005, le Groupe a signé avec Topigen Pharmaceuticals, Inc (« Topigen »), un accord de licence et de développement portant sur le composé de NicOx composé TPI-1020 (anciennement NCX 1020), en phase 2a de développement pour le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et d'autres pathologies respiratoires.

Selon les termes du contrat, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation sur le composé TPI-1020 pour l'Amérique du Nord, avec une option pour l'obtention des droits pour le reste du monde à une date ultérieure. Topigen gèrera et financera toutes les activités de développement jusqu'à l'enregistrement du médicament. A la signature de l'accord NicOx a reçu un paiement de €2 000 000 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. NicOx pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux (hors premier versement de €2 000 000 mentionné ci-dessus) que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 000 000 et un maximum de €52 900 000. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé TPI-1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

En Septembre 2007, Topigen a communiqué de premiers résultats prometteurs issus de sa première étude clinique de phase 2 sur le TPI-1020 et a initié en Novembre 2007 une étude de confirmation d'activité de phase 2 qui devrait fournir la première évaluation de l'activité potentielle du composé dans le traitement des BPCO.

Au 31 décembre 2007, le programme de développement de phase 2 sur le composé TPI-1020 dans les pathologies respiratoires initié en mai 2006 par Topigen se poursuit activement.

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :	(en milliers d'€)	
Axcan.....	277	277
Merck.....	13 843	4 770
Pfizer.....	6 500	4 583
Total chiffre d'affaires	20 620	9 630

5.2. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement correspondent en majorité à des activités sous-traitées auprès d'universités ou de centres de recherche et développement. Ces activités portent sur une ou plusieurs années et couvrent un ou plusieurs projets.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées ⁽¹⁾	(50 426)	(29 990)
Contributions de partenaires.....	(3)	68
Crédit d'impôt recherche et subventions ⁽²⁾	3 933	1 351
Total des Frais de recherche et développement	(46 496)	(28 571)
Dont part affectée au coût des ventes.....	(2 151)	(1 605)
Dont part affectée aux frais de recherche et développement.....	(44 345)	(26 966)

(1) Les frais de recherche et développement incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés des ces services, ainsi qu'à certains consultants. Ces charges se sont élevées à €2 362 375 et à €648 181 respectivement au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006.

(2) Ces subventions sont constituées du Crédit d'impôt Recherche et d'une subvention accordée par la Communauté Européenne (EICOSANOX). Elles sont décrites respectivement en notes 2.10, 10 et 19.2

Les dépenses engagées incluent une indemnité de rupture de contrat d'un montant de €4 500 000 au profit d'un fournisseur. L'objet de ce contrat était la fourniture à l'échelle industrielle de naproxinod. Postérieurement à la conclusion de l'accord avec ce fournisseur, la Société a eu connaissance d'éléments nouveaux qui l'ont amené à revenir sur son engagement et à mettre fin au contrat. Au 31 décembre 2007, le Groupe est en phase de sélection d'un nouveau partenaire pour la production industrielle du naproxinod.

Les frais de recherche et développement indiqués ci-dessus portent sur les candidats-médicaments de NicOx actuellement en cours de développement clinique.

A ce jour, l'intégralité des frais de développement engagés par la société ont été comptabilisés en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis.

Les critères « faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif et disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet » sont les principaux critères qui ne sont pas satisfaits à ce jour par l'ensemble des candidats-médicaments développés par le Groupe.

5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs et commerciaux se sont élevés à €11 322 000 au 31 décembre 2007, contre €7 717 000 au cours de l'exercice précédent. Les frais administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier, et aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais commerciaux correspondent aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxcinod, de « business development » et de communication.

Les frais administratifs et commerciaux incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'aux administrateurs et à certains consultants. Ces charges se sont élevées à €2 842 000 et €1 349 000 respectivement au 31 décembre 2007 et 31 décembre 2006.

5.4. Charges par nature

Les charges par nature suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées du compte de résultat par fonction :

Frais de personnel

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Charges salariales	(7 874)	(5 741)
Charges sociales	(2 935)	(2 082)
Retraites ⁽¹⁾	(83)	(57)
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR) ⁽¹⁾	(24)	(62)
Charges liées aux paiements en action ⁽²⁾	(5 204)	(1 947)
Autres frais de personnel	(75)	(32)
Total	(16 195)	(9 971)

(1) Voir note 16.4.

(2) Incluant la charge de bons de souscription d'actions attribués aux administrateurs entrant dans la catégorie « employés et assimilés » au sens IFRS2

Amortissements et dépréciations

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Amortissement des actifs incorporels	(60)	(109)
Amortissement des actifs corporels	(469)	(484)
Dépréciation d'actifs	-	-
Total	(529)	(593)

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5.5. Produits financiers nets

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des exercices clos les 31 décembre 2007 et 2006.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie	1 325	978
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie.....	3 743	1 152
Effet de l'actualisation des créances et des dettes	105	88
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	(3)	(2)
Autres produits financiers.....	13	7
Total produits financiers nets	5 183	2 223

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2007 et 2006 est principalement composée de :

Compte de résultat consolidé

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(118)	(232)
Produit (charge) d'impôt différé	(11)	(29)
Total de la charge d'impôt consolidée.....	(129)	(261)

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Impôts différés

Les actifs et les passifs d'impôts différés sont compensés lorsqu'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôts exigibles et que les actifs et passifs d'impôts différés concernent des impôts sur le résultat prélevés par la même juridiction fiscale. Le tableau ci-dessous indique les montants après compensation, le cas échéant :

	Bilan consolidé		Compte de résultat	
	Au 31 décembre		Au 31 décembre	
	2007	2006	2007	2006
Actifs d'impôts différés				
Autres différences temporaires.....	36	84	(48)	(2)
Différences fiscales comptables	279	108	171	(52)
Pertes fiscales	54 577	41 369	13 208	7 980
Actifs d'impôts différés non reconnus ⁽¹⁾	(54 882)	(41 550)	(13 332)	(7 928)
Total Actifs d'impôts différés	10	11	-	-
Passif d'impôts différés				
Autres différences temporaires.....	(299)	(141)	(158)	(52)
Passifs d'impôts différés non reconnus ⁽¹⁾	179	31	148	(25)
Total Passif d'impôts différés	(120)	(110)	-	-
Charge nette d'impôt différé.....			(11)	(29)

- (1) Du fait de l'historique des pertes de la société française, la direction estime incertain le recouvrement des impôts différés actifs. En conséquence, le Groupe n'a pas constaté d'impôts différés actifs relatifs à la société française pour un montant de € 54 703 000 en 2007 et de €41 519 000 en 2006.

Le rapprochement chiffré entre la charge d'impôt et le produit du résultat comptable (perte) multiplié par le taux applicable au Groupe est le suivant pour les exercices clos les 31 décembre 2007 et 31 décembre 2006 :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
Résultat consolidé avant impôt.....	(32 015)	(24 434)
Taux légal de la Société mère applicable au Groupe	33.33%	33.33%
Charge d'impôt au taux applicable en France.	10 671	8 144
Déficits reportables non constatés sur l'exercice	(13 208)	(8 952)
Impôts différés relatifs aux différences temporaires non constatés sur l'exercice	24	71
Effet des différences permanentes	2 281	613
IRAP ⁽¹⁾	18	(144)
Effet de taux d'impôt différent dans les filiales.....	4	-
Autres	81	6
Charge d'impôt de l'exercice	(129)	(261)

- (1) L'IRAP est un impôt italien assis sur le résultat opérationnel augmenté de la masse salariale.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

7. RESULTAT PAR ACTION

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net revenant aux actionnaires de la Société	(32 144)	(24 696)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	46 491 641	35 920 100
Résultat de base par action (en €)	(0,69)	(0,69)

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice ajusté des effets des options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif. Au 31 décembre 2007 et 2006, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net revenant aux actionnaires de la Société.....	(32 144)	(24 696)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	46 491 641	35 920 100
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat, des bons de souscription d'actions et des actions gratuites	-	-
Résultat dilué par action (en €).....	(0,69)	(0,69)

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles concernent essentiellement les investissements réalisés par le centre de recherche en Italie pour des équipements de laboratoire.

	Agencements de laboratoire	Equipement informatique	Equip. et agencement de bureau	Mobilier	Véhicules	Total
	(en milliers d'€)					
Valeur comptable brute :						
Au 1 ^{er} janvier 2006	1 544	398	431	279	44	2 696
Acquisitions	479	106	226	152	-	963
Cessions ou mises au rebut	(1)	(44)	(311)	(40)	(44)	(440)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2006.....	2 022	460	346	391	(6)	3 219
Amortissements cumulés						
Au 1 ^{er} janvier 2006	(614)	(220)	(249)	(134)	(38)	(1 255)
Dotations aux amortissements.....	(218)	(72)	(153)	(35)	(6)	(484)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut.....	-	41	301	34	44	420
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2006.....	(832)	(251)	(101)	(135)		(1 319)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2006.....	1 190	209	245	256	-	1 900
Valeur comptable brute :						
Au 1 ^{er} janvier 2007	2 022	460	346	391	-	3 219
Acquisitions	837	219	283	37		1 376
Cessions ou mises au rebut	(117)	(58)	-	(3)		(178)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....						-
Au 31 décembre 2007.....	2 742	621	629	425	-	4 417
Amortissements cumulés						
Au 1 ^{er} janvier 2007	(832)	(251)	(101)	(135)	-	(1 319)
Dotations aux amortissements.....	(286)	(82)	(58)	(43)		(469)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut.....	45	44		2		91
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....						-
Au 31 décembre 2007.....	(1 073)	(289)	(159)	(176)	-	(1 697)

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Valeur nette comptable au 31 décembre 2007.....	1 669	332	470	249	-	2 720
--	--------------	------------	------------	------------	----------	--------------

La variation des immobilisations corporelles sur la période s'explique essentiellement par des agencements réalisés dans le laboratoire de recherche, consécutifs à une extension du bail intervenue le 1^{er} juin 2007 (cf note 19.2), et par des investissements informatiques.

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu des contrats de location financement et de contrats de location avec option d'achat au 31 décembre 2007 est de € 128 000, contre € 148 000 au 31 décembre 2006. Au 31 décembre 2007, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à € (86 000) et la dotation aux amortissements à € (15 000).

La valeur brute des immobilisations intégralement amorties n'est pas significative au 31 décembre 2007.

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles se décomposent en résultat comme suit :

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(342)	(279)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(127)	(205)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations corporelles.....	(469)	(484)

9. ACTIFS INCORPORELS

Les logiciels sont amortis selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, estimée à trois ans.

	Brevets ⁽¹⁾	Logiciels ⁽¹⁾	Total
	(en milliers d'€)		
Valeur comptable brute			
Au 1 ^{er} janvier 2006	350	211	561
Acquisition	-	133	133
Cessions et mises au rebus	-	(4)	(4)
Au 31 décembre 2006.....	350	340	690
Amortissements cumulés			
Au 1 ^{er} janvier 2006	(263)	(108)	(371)
Dotations aux amortissements	(70)	(39)	(109)
Reprise d'amortissements sur cession	-	4	4
Au 31 décembre 2006.....	(333)	(143)	(476)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2006..	17	197	214

Valeur comptable brute

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au 1 ^{er} janvier 2007	350	340	690
Acquisition		310	310
Cessions et mises au rebus			
Au 31 décembre 2007	350	650	1 000
Amortissements cumulés			
Au 1 ^{er} janvier 2007	(333)	(143)	(476)
Dotations aux amortissements	(17)	(43)	(60)
Reprise d'amortissements sur cession			
Au 31 décembre 2007	(350)	(186)	(536)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2007 ..			
	-	464	464

(1) Acquis séparément

L'augmentation de la valeur brute des immobilisations incorporelles sur l'exercice provient principalement de la facturation reçue, relative à un E.R.P. mis en place par le Groupe, enregistrée en « immobilisations en cours » au 31 décembre 2007 ; ce logiciel doit être opérationnel au cours du premier semestre 2008.

Les incorporels les plus significatifs contrôlés par l'entité mais ne répondant pas aux critères de reconnaissance en tant qu'actifs incorporels sont constitués de frais de développement des candidats-médicaments du portefeuille de NicOx tels que présentés dans le tableau ci-dessous :

Candidats-médicaments	Indication	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3	Recrutement de l'étude 303 à compléter Résultats sur l'efficacité de l'étude 302 attendus	NicOx
NCX 4016	Diabète de type 2	Phase 2	Evaluation de la poursuite du développement	NicOx
PF-03187207	Glaucome	Phase 2 Développement de Pfizer	Deux études de phase 2 en cours aux Etats-Unis et au Japon	Pfizer
TPI 1020	BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive)	Phase 2 Développement de Topigen	Phase 2 en cours	Topigen ⁽¹⁾
NCX 1510	Rhinite allergique	Phase 2a Développement par Orexo (ex-Biolipox)	Recherche d'un partenaire supplémentaire de développement	Orexo (ex-Biolipox)
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck & Co.	Finalisation d'études avec administration de doses croissantes menées chez des volontaires sains	Merck&Co.

(1) Topigen détient les droits de commercialisation pour les Etats-Unis, le Canada et le Mexique (option sur les droits du reste du monde).

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles se décomposent en résultat comme suit :

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(40)	(87)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(20)	(22)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles	(60)	(109)

10. SUBVENTIONS PUBLIQUES A RECEVOIR (CREDIT D'IMPOT RECHERCHE)

Les subventions publiques reçues et à recevoir s'analysent comme suit :

Echéances de recouvrement de la créance

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
	(en milliers)						
Subventions publiques à recevoir							
Au 1 janvier 2007	708	-	124	236	1 161	-	2 229
Actualisation des créances.....	-	-	9	9	-	-	18
Créance constatée au cours de l'exercice	-	-	-	-	462 ⁽¹⁾	3 396	3 858
Créance remboursée au cours de l'exercice.	(708) ⁽²⁾	-	-	-	-	-	(708)
Au 31 décembre 2007.....	-	-	133	245	1 623	3 396	5 397

(1) Le Groupe a comptabilisé un complément de crédit d'impôt recherche au titre de l'exercice 2006 d'un montant de € 462 000 sur l'exercice 2007.

(2) La demande de remboursement du crédit d'impôt recherche déposée au titre de l'année 2002 ayant été acceptée lors de l'expertise réalisée par le ministère délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche au cours du troisième trimestre 2006, la Société NicOx SA a été remboursée sur l'exercice 2007 pour un montant de €708 000.

11. CRÉANCES CLIENTS

Au 31 décembre 2007, les créances clients correspondent exclusivement à la valeur actuelle des refacturations de certains frais de recherche et développement à la société Axcan déduction faite des sommes refacturées à NicOx par la société Axcan au titre de ces mêmes frais. Suite à l'arrêt de l'étude clinique de phase 2a intervenue en 2007, La Société anticipe que le règlement de cette créance, entièrement libellée en euros, devrait intervenir en 2008.

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Créances clients.....	2 224	2 142

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Aucune provision pour dépréciation de créances clients n'a été constatée au 31 décembre 2007.

	Echéancier de recouvrement	
	< à un an	> à un an
	(en milliers d'€)	
Créances clients.....	2 224	-

12. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA et aux avances versées aux fournisseurs.

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales.....	2 335	1 583
Autres créances.....	229	87
Total.....	2 564	1 670

13. INSTRUMENTS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

Les instruments financiers courants et non courants du Groupe sont composés d'OPCVM valorisés à leur juste valeur, pour lesquels l'échéance conseillée est supérieure à trois mois et qui sont soumis à des risques de changements de valeurs avec des objectifs de performance annualisée supérieure à celle du marché monétaire représenté par l'indice EONIA. Le management a l'intention de tenir compte des recommandations et de conserver les titres pendant les périodes recommandées.

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers non-courants.....	14 402	-
Instruments financiers courants.....	14 967	27 602

14. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe sont composés de titres, de disponibilités en banque et en caisse et de valeurs mobilières de placements valorisés à leur juste valeur, mobilisables à tout moment et qui ne sont pas soumis à des risques importants de changement de valeur.

	Au 31 décembre	
	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse.....	349	444
Valeurs mobilières de placement.....	143 095	53 694

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Total de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	143 444	54 138
--	----------------	---------------

Il n'y a pas de divergence entre la rubrique trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan et les éléments présentés dans le tableau des flux de trésorerie consolidé.

Les valeurs mobilières de placement détenues par le Groupe sont rémunérées à des taux variables avec des objectifs de performance annualisée supérieure ou égale à celle du marché monétaire représenté par l'indice EONIA.

Le produit de l'augmentation de capital réalisée et les paiements reçus dans le cadre des accords de recherche et développement conclus avec les sociétés Pfizer et Merck, ont été placés en OPCVM.

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2007, le capital social est composé de 47 286 968 actions ordinaires de valeur nominale €0,2, entièrement libérées.

15.1. Autorisé

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Actions ordinaires de €0,2 chacune	47 286 968	38 048 033

En Mai 2006, la Société a réalisé une opération de levée de fonds par voie de placement privé réservée à 43 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique. L'opération a été effectuée dans le cadre de l'autorisation et conformément aux modalités fixées par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 1 Juin 2005. A ce titre, 4 552 000 actions nouvelles d'un nominal de €0,2 ont été émises à un prix de souscription unitaire de €10 calculé le 27 avril 2006 et ont été admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes. L'augmentation des capitaux propres, suite à cette opération, s'est élevée à €42 941 000 correspondant au montant brut de l'émission de €45 520 000 diminué des coûts de l'opération de €2 579 000. Les 4 552 000 actions nouvelles représentaient 14,16% du capital avant augmentation et 12,40% après l'augmentation.

En Juin 2006, la Société a réservé une augmentation de son capital social à une société du Groupe Pfizer. Cette prise de participation est intervenue dans le cadre de l'accord entre Pfizer et NicOx annoncé le 2 mars 2006, lequel a octroyé à Pfizer des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le domaine de l'ophtalmologie (cf. note 4.5). L'augmentation de capital a été approuvée par l'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 1er juin 2006. Elle s'est traduite par l'émission de 1 350 135 actions nouvelles. L'augmentation des capitaux propres suite à l'opération s'est élevée à €14 961 000 correspondant au montant brut de l'émission de €15 000 000 diminué des coûts de l'opération de €39 000. Le prix de souscription des actions nouvelles était de €11,11 prime d'émission incluse, et a été calculé en appliquant une prime de 4,9% à la moyenne des cours de clôture de l'action NicOx sur le marché Eurolist d'Euronext au cours des 20 séances de bourse précédant la date de l'assemblée des actionnaires, et ce conformément aux termes de l'accord entre NicOx et Pfizer. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €270 027. Les 1 350 135 actions nouvelles représentaient 3,68% du capital social avant augmentation et 3,55% après l'augmentation.

Le 16 février 2007, la Société a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 1er juin 2006. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €129 668 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €8 981 000, le produit net de cette émission s'élève à €120 687 000. 9 131 526 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 29 janvier 2007 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 18 janvier 2007, était fixé à €14,20 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €1 826 000. Les 9 131 526 actions nouvelles représentaient 24% du capital social avant augmentation du capital et 19,35 % après l'augmentation.

15.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2006.....	32 145 898	6 429
Au 1 ^{er} janvier 2007	38 048 033	7 610
Actions émises en février 2007 par offre publique	9 131 526	1 826
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	107 409	21
Au 31 décembre 2007.....	47 286 968	9 457

15.3. Actions propres

Les actions propres sont les actions NicOx détenues par le Groupe dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007 et qui permet au Conseil d'administration d'acheter des actions NicOx dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de €2 000 000. L'objectif principal de ce programme de rachat d'actions est la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contre-tendance sur le marché.

Actions propres détenues	En nombre d'actions	Coût historique en milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2006.....	22 158	81
Au 1 ^{er} janvier 2007	1 926	43
Au 31 décembre 2007.....	13 144	138

15.4. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutifOptions de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe (voir note 16.1).

Au 31 décembre 2007, 76 383 options de souscription d'actions ont été exercées et le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 1 660 267 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 799 436 actions.

Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'action autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2)

Au 31 décembre 2007, 10 000 bons de souscription d'actions ont été exercés et 535 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 559 131 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

Actions gratuites

Le Groupe a mis en place au cours du premier semestre 2007 un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Au 31 décembre 2007, 410 800 actions gratuites ont été attribuées et aucune action n'a été livrée.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

15.5. Primes d'émission

Ce poste enregistre les primes liées aux augmentations de capital et a évolué comme suit au cours du dernier exercice :

(en milliers d'euros)	Primes d'émission
Au 1 ^{er} janvier 2007.....	171 009
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique	127 841
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres	1 134
Frais liés à l'augmentation de capital du 16 février 2007 par voie d'offre publique	(8 491)
Paiements en actions	318
Au 31 décembre 2007.....	291 811

15.6. Réserves et résultat consolidé

Ce poste inclut le report à nouveau, le résultat de l'exercice, les résultats de cession des actions propres détenues par le Groupe et les réserves indisponibles. Le poste de réserves indisponibles a été constitué par prélèvement sur les primes liées au capital lors d'une opération de restructuration du capital de la Société en juin 2002 ayant pris la forme d'une élévation puis d'une réduction du nominal des actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves sont destinées à être incorporées au capital lors de l'exercice des bons et options de souscription d'actions existants antérieurement à la restructuration du capital, pour refléter l'élévation de la valeur nominale. Les résultats de cession des actions propres sont inclus dans les résultats antérieurs non distribués à l'ouverture de la période.

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Résultats antérieurs non distribués.....	(108 361)	(83 785)
Résultat de l'exercice.....	(32 144)	(24 696)
Autres réserves	2	120
Réserves indisponibles.....	68	68
Total réserves et résultat consolidé.....	(140 435)	(108 293)

15.7. Ecarts de conversion

La rubrique « écart de conversion » est utilisée pour enregistrer les écarts de conversion provenant des écarts de change générés lors de la conversion des états financiers des filiales étrangères dans la monnaie fonctionnelle du Groupe. Les écarts de conversion s'élèvent à €1 000 et €(3 000) respectivement aux 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006.

15.8. Paiement en actions

Cette rubrique correspond aux rémunérations octroyées aux salariés et à certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) sous la forme de transactions dont le paiement est indexé sur actions (options de souscription d'actions, bons de souscription d'actions et actions gratuites). Ces éléments sont décrits dans les notes 16.1, 16.2 et 16.3. Les paiements en actions s'élèvent à €8 518 000 et €3 632 000 respectivement aux 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006.

16. AVANTAGE AU PERSONNEL ET REMUNERATION**16.1. Options de souscriptions ou d'achat d'actions**

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le Groupe a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des mandataires sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux du Groupe. En tout état de cause, les options devront être levées par les bénéficiaires dans un délai maximum de 6 années suivant la date de leur attribution. Le Conseil d'administration peut réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi. Les actions du Groupe achetées ou souscrites par les bénéficiaires ne pourront pas être cédées avant l'expiration d'un délai de quatre années suivant la date d'attribution des options.

Depuis la mise en place du plan, un certain nombre d'options ont été attribuées selon les modalités suivantes :

En mai 1999, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social du Groupe. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004, de sorte que le conseil ne peut attribuer d'options sous cette autorisation depuis cette date.

L'Assemblée générale extraordinaire du 5 juin 2002 a autorisé, jusqu'au 5 août 2005, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 600 000 actions du Groupe.

L'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2005 a autorisé, jusqu'au 31 août 2007, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 1 500 000 actions du Groupe.

L'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2006 a autorisé, jusqu'au 31 août 2008, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 500 000 actions du Groupe.

Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient de 1,06109 au nombre d'actions à émettre par exercice des options, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2007, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(3)	Nombre d'actions par option	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation au 31 décembre 2007	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(3)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :										
19/07/2001	26 000	1,46188	38 009	19-juil-04 14-déc-04	18-juil-07	62,08	26 000	0	0	0
14/12/2001	27 450	1,44543	39 677		13-déc-07	48,42	22 150	0	5 300	0
17/04/2002	72 750	1,79988	130 941	17-avr-05	16-avr-08	49,72	46 100	24 535	2 115	78 107
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24-juil-05	23-juil-08	16,57	11 000	3 000	0	3 184
03/10/2002	5 200	1,05308	5 476	03-oct-05	02-oct-08	14,10	700	0	4 500	0
13/11/2002	171 300	1,04234	178 552	(1)	12-nov-08	15,67	52 800	84 429	34 071	89 593
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(1)	11-déc-08	16,10	152 200	29 000	0	30 772
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	69 747	13 253	74 009
23/07/2003	19 200	1,03620	19 895	23-juil-06	22-juil-09	5,12	7 900	5 800	5 500	6 158
Sous total	600 100		697 779				318 850	216 511	64 739	281 823

- (1) Suite à l'augmentation de capital en date du 16 février 2007, la parité option / action a été modifiée ; le « nombre d'actions par option » indiqué dans le tableau ci-dessus représente une moyenne pondérée tenant compte des options exercées ou annulées avant la modification de parité intervenue sur l'exercice.
- (2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.
- (3) Ces options sont exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(1)	Nombre total d'actions (2)	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation au 31 décembre 2007	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options au 31 décembre 2007 (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :										
24/07/2002	30 000	1,00000	30 000	N/A	23-juil-08	16,57	30 000	0	0	0
15/04/2003	200 000	1,01988	203 975	(3)	14-avr-09	2,02	135 000	53 356	11 644	56 618
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19-oct-07	18-oct-10	3,60	6 000	78 700	0	83 516
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20-déc-07	19-déc-10	3,63	1 500	15 400	0	16 348
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06-avr-08	05-avr-11	4,08	12 500	194 500	0	206 402
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01-juin-08	01-juin-11	4,10	10 500	217 000	0	230 262
<i>Sous total</i>	766 100		801 310				195 500	558 956	11 644	593 146
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :										
02/06/2005	186 500	1,06073	197 826	02-juin-08	01-juin-11	4,10	6 000	180 500	0	191 550
05/07/2005	156 000	1,02409	159 758	05-juil-08	04-juil-11	3,93	94 500	61 500	0	65 258
13/10/2005	24 200	1,06124	25 682	13-oct-08	12-oct-11	4,07	0	24 200	0	25 682
15/12/2005	15 000	1,06113	15 917	15-déc-08	14-déc-11	3,53	0	15 000	0	15 917
30/01/2006	311 000	1,05687	328 686	30-janv-09	29-janv-12	3,49	26 000	285 000	0	302 440
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25-juil-09	24-juil-12	9,98	0	36 600	0	38 842
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25-oct-09	24-oct-12	11,44	6 600	45 400	0	48 178
29/03/2007	51 700	1,00000	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	0	51 700	0	51 700
23/05/2007	94 600	1,00000	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	4 200	90 400	0	90 400
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27-juil-10	26-juil-13	18,14	0	15 000	0	15 000
<i>Sous total</i>	942 600		983 009				137 300	805 300	0	844 967
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :										
26/10/2007	61 500	1,00000	61 500	26-oct-10	25-oct-13	16,62	0	61 500	0	61 500
18/12/2007	18 000	1,00000	18 000	18-déc-10	17-déc-13	12,26	0	18 000	0	18 000
<i>Sous total</i>	79 500		79 500				0	79 500	0	79 500
TOTAL	2 388 300		2 561 598				651 650	1 660 267	76 383	96 799

- (1) Suite à l'augmentation de capital en date du 16 février 2007, la parité option / action a été modifiée ; le « nombre d'actions par option » indiqué dans le tableau ci-dessus représente une moyenne pondérée tenant compte des options exercées ou annulées avant la modification de parité intervenue sur l'exercice.
- (2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

ajustement conformément aux prescriptions légales.

- (3) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx Research Institute Srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions de la société.

Il est précisé que dans le cadre de l'exemption prévue par la norme IFRS 1 sur l'application de la norme IFRS 2, seuls les plans d'option de souscription d'actions attribués après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas encore acquis au 1^{er} Janvier 2005 ont été valorisés, ce qui représente un total de 2 212 900 options sur les 2 388 300 options attribuées et 1 632 732 options sur les 1 660 267 options en circulation au 31 décembre 2007.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

Au 31 décembre 2007		
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	1 530 950	6,72
Attribuées pendant la période	240 800	18,14
Annulées pendant la période	(24 300)	8,82
Exercées pendant la période	(76 383)	13,52
Expirées pendant la période	(10 800)	69,90
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾⁽²⁾	1 660 267	7,62
Exerçables à la fin de la période	363 967	10,10

(1) Dans le solde sont incluses 27 535 options donnant droit à 81 291 actions qui n'ont pas été comptabilisées conformément à IFRS 2 puisqu'elles ont été attribuées avant le 7 novembre 2002. Ces options n'ont pas été ultérieurement modifiées et par conséquent n'ont pas été comptabilisées conformément à IFRS2.

(2) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation se situe entre 2 et 3 ans au 31 décembre 2007, contre 2 ans au 31 décembre 2006.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les options en circulation au 31 décembre 2007 ont les prix d'exercice suivants :

Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Au 31 décembre	
		2007	2006
		Nombre d'options	Nombre d'options
31-janv-07	79,80	-	5 000
18-juil-07	62,08	-	5 500
13-déc-07	48,42	-	5 600
16-avr-08	49,72	24 535	26 650
23-juil-08	16,57	3 000	3 000
02-oct-08	14,10	-	4 500
12-nov-08	15,67	84 429	118 500
11-déc-08	16,10	29 000	29 000
14-avr-09	2,02	123 103	148 000
22-juil-09	5,12	5 800	11 300
18-oct-10	3,60	78 700	78 700
19-déc-10	3,63	15 400	16 900
05-avr-11	4,08	194 500	198 000
01-juin-11	4,10	397 500	402 000
04-juil-11	3,93	61 500	61 500
12-oct-11	4,07	24 200	24 200
14-déc-11	3,53	15 000	15 000
29-janv-12	3,49	285 000	289 000
24-juil-12	9,98	36 600	36 600
24-oct-12	11,44	45 400	52 000
28-mars-13	17,44	51 700	-
22-mai-13	20,63	90 400	-
26-juil-13	18,14	15 000	-
25-oct-13	16,62	61 500	-
17-déc-13	12,26	18 000	-
Total		1 660 267	1 530 950

Conformément à la norme IFRS2, les options et bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution. Les résultats des évaluations ont été calculés avec la formule de Black et Scholes. Les tables de Turnover utilisées pour la valorisation des options de souscription d'action sont actualisées en fonction de l'historique de la Société. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations de la Société. Avant 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx et d'un échantillon de sociétés comparables. Après 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx,

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont les suivantes :

Options de souscription d'option

Date d'attribution.....	13/11/2002	12/12/2002	15/04/2003	23/07/2003	19/10/2004	20/12/2004	06/04/2005
Prix d'exercice de l'option...	15,67	16,10	2,02	5,12	3,60	3,63	4,08
Juste valeur de l'option.....	9,08	7,86	1,10	2,67	2,16	2,31	2,11
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	115 800	106 200	283 000	19 200	84 700	16 900	207 000
Volatilité.....	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%
Taux d'intérêt sans risque....	4,00%	4,05%	3,70%	3,45%	3,30%	3,20%	3,15%
Date d'attribution.....	02/06/2005	05/07/2005	13/10/2005	15/12/2005	30/01/2006	25/07/2006	25/10/2006
Prix d'exercice de l'option...	4,10	3,93	4,07	3,53	3,49	9,98	11,44
Juste valeur de l'option.....	1,95	1,73	1,85	1,57	2,67	7,61	10,06
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	414 000	156 000	24 200	15 000	311 000	36 600	52 000
Volatilité.....	50.00%	46.00%	46.00%	46.00%	95.56%	95.64%	94.40%
Taux d'intérêt sans risque....	2,75%	2,70%	2,90%	3,10%	3,26%	3,74%	3,71%
Date d'attribution.....	29/03/2007	23/05/2007	27/07/2007	26/10/2007	18/12/2007		
Prix d'exercice de l'option...	17,44	20,63	18,14	16,62	12,26		
Juste valeur de l'option.....	15,78	15,14	11,38	10,75	7,76		
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	51 700	94 600	15 000	61 500	18 000		
Volatilité.....	92,68%	81,26%	74,95%	74,15%	75,34%		
Taux d'intérêt sans risque....	4,05%	4,44%	4,39%	4,20%	4,04%		

Bons de souscription d'action

Date d'attribution.....	19/10/2004	02/06/2005	12/12/2005	01/06/2006	23/05/2007
Prix d'exercice de l'option...	3,94	4,08	3,53	11,75	21,25
Juste valeur de l'option.....	1,89	1,79	1,44	8,63	14,08
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	15 000	130 000	5 000	150 000	140 000
Volatilité.....	50,00%	50,00%	46,60%	96,53%	81,26%
Taux d'intérêt sans risque....	3,30%	2,75%	3,00%	3,70%	4,44%

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau ci-après fournit le résultat des évaluations réalisées ainsi que les charges comptables périodiques estimées :

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial d'options	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2007	Nombre d'options probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €					Total	
							Cumul au 31 décembre 2007	Coût à reconnaître en 2008	Coût à reconnaître en 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011		
13/11/2002	01/01/2005	13 650	15,67	-	12 893	15 992	15 992	-	-	-	-	15 992	
13/11/2002	01/05/2005	28 650	15,67	-	28 497	149 669	149 669	-	-	-	-	149 669	
13/11/2002	01/08/2005	1 500	15,67	-	1 592	13 484	13 484	-	-	-	-	13 484	
13/11/2002	14/11/2005	72 000	15,67	-	25 467	215 705	215 705	-	-	-	-	215 705	
12/12/2002	01/01/2005	51 000	16,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12/12/2002	01/05/2005	25 500	16,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12/12/2002	01/08/2005	9 000	16,10	-	9 550	70 097	70 097	-	-	-	-	70 097	
12/12/2002	12/12/2005	20 700	16,10	-	21 222	155 769	155 769	-	-	-	-	155 769	
15/04/2003	15/04/2006	283 000	2,02	-	157 048	134 545	134 545	-	-	-	-	134 545	
23/07/2003	23/07/2006	19 200	5,12	-	11 995	15 336	15 336	-	-	-	-	15 336	
19/10/2004	19/10/2007	84 700	3,60	-	83 516	167 867	167 867	-	-	-	-	167 867	
20/12/2004	20/12/2007	16 900	3,63	-	16 348	35 312	35 312	-	-	-	-	35 312	
06/04/2005	07/04/2005	207 000	4,08	206 402	203 380	400 659	365 533	35 126	-	-	-	400 659	
02/06/2005	03/06/2008	414 000	4,10	421 812	413 414	752 414	647 282	105 132	-	-	-	752 414	
05/07/2005	06/07/2008	156 000	3,93	65 258	62 663	101 514	84 348	17 166	-	-	-	101 514	
13/10/2005	14/10/2008	24 200	4,07	25 682	24 906	42 907	31 758	11 148	-	-	-	42 907	
15/12/2005	16/12/2008	15 000	3,53	15 917	14 469	21 269	14 517	6 752	-	-	-	21 269	
30/01/2006	31/01/2009	311 000	3,49	302 440	285 418	710 690	455 571	235 594	19 524	-	-	710 690	
25/07/2006	26/07/2009	36 600	9,98	38 842	34 216	243 621	116 902	80 762	45 958	-	-	243 621	
25/10/2006	26/10/2009	52 000	11,44	48 178	44 737	420 980	166 541	139 556	114 883	-	-	420 980	
29/03/2007	30/03/2010	51 700	17,44	51 700	45 716	721 404	183 161	239 366	240 689	58 188	-	721 404	
23/05/2007	24/05/2010	94 600	20,63	90 400	76 474	1 157 822	235 597	384 172	386 294	151 759	-	1 157 822	
27/07/2007	28/07/2010	15 000	18,14	15 000	12 091	137 594	19 800	45 656	45 907	26 232	-	137 594	
26/10/2007	27/10/2010	61 500	16,62	61 500	49 509	532 223	32 197	176 596	177 570	145 861	-	532 223	
18/12/2007	19/12/2010	18 000	12,26	18 000	16 102	124 953	1 489	41 460	41 689	40 315	-	124 953	
		<u>2 082 400</u>			<u>1 361 131</u>	<u>1 651 223</u>	<u>6 341 826</u>	<u>3 328 472</u>	<u>1 518 486</u>	<u>1 072 514</u>	<u>422 355</u>	<u>-</u>	<u>6 341 826</u>

L'impact de la valorisation des stock-options sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €3 328 000 et à €(1 486 000) au 31 décembre 2007 contre € 2 069 000 et €(726 000) au 31 décembre 2006.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

16.2 Bons de souscription d'actions (BSA)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 140 000 bons de souscription d'actions ont été attribués au bénéfice de certains experts et administrateurs au prix d'exercice de €21,30. En 2007, 10 000 bons ont été exercés et aucun bon de souscription d'action n'a été annulé au cours de cette période.

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2007 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	Jun 2003	Jun 2004	Jun 2005
Bénéficiaires	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	juillet 2003	(1)	(2)
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1er juin 2010
Nombre d'actions par BSA (3)	1,06109	1,06109	1,06109
Prix d'exercice par action (en euros)	5,20	3,94	4,08
Au 31 décembre 2007 :			
BSA exercés	-	-	-
BSA en circulation	85 000	35 000	130 000
Actions à émettre (3)	90 192,65	37 138,15	137 941,70

- (1) Pour certains des bénéficiaires, les bons ont été immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils ont été exerçables en trois tranches comme suit : à compter du 1er janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1er janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1er janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.
- (2) 125 000 bons étaient exerçables immédiatement et 5 000 bons étaient exerçables à compter du 31 mai 2006.
- (3) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

Date de l'autorisation	Jun 2005	Jun 2006	Mai 2007
Bénéficiaires	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains experts et administrateurs
Date de souscription	décembre 2005	juin 2006	mai 2007
Nombre de BSA souscrits	5 000	150 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	31 mai 2006	1er juin 2006	23 mai 2007
Date d'expiration	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012
Nombre d'actions par BSA (3)	1,06109	1,06109	1
Prix d'exercice par action (en euros)	3,53	11,75	21,25
Au 31 décembre 2007 :			
BSA exercés	-	10 000	
BSA en circulation	5 000	140 000	140 000
Actions à émettre (3)	5 305,45	148 552,60	140 000

- (3) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Il est précisé que dans le cadre de l'exemption prévue par la norme IFRS 1 sur l'application de la norme IFRS 2, seuls les plans de bons de souscription d'actions attribués après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas encore acquis au 1^{er} Janvier 2005 ont été valorisés, ce qui représente un total de 450 000 options sur les 545 000 options attribuées et 440 000 options sur les 535 000 options en circulation au 31 décembre 2007.

Conformément à la norme IFRS2, les bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont identiques aux hypothèses retenues pour la valorisation des options de souscription d'action et sont détaillées en note 16.1, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » définie par la norme IFRS 2.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan.

	Au 31 décembre 2007	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	405 000	7,18
Attribuées pendant la période.....	140 000	21,25
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	(10 000)	11,75
Expirées pendant la période.....	-	-
En circulation à la fin de la période.....	535 000	10,74
Exerçables à la fin de la période.....	535 000	10,74

Le tableau suivant fournit le résultat des évaluations réalisées ainsi que les charges comptables périodiques estimées :

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial de BSA	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2007	Nombre d'options probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €						
							Cumul au 31 décembre 2007	Coût à reconnaître en 2008	Coût à reconnaître en 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011	Total	
19/10/2004	01/01/2005	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	-	-	-	-	9 450	
19/10/2004	01/01/2006	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	-	-	-	-	9 450	
19/10/2004	01/01/2007	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	-	-	-	-	9 450	
02/06/2005	02/06/2005	125 000	4,08	-	125 000	223 750	223 750	-	-	-	-	223 750	
02/06/2005	31/05/2006	5 000	4,08	-	5 000	8 950	8 950	-	-	-	-	8 950	
15/12/2005	31/05/2006	5 000	3,53	-	5 000	7 200	7 200	-	-	-	-	7 200	
01/06/2006	01/06/2006	150 000	11,75	-	150 000	1 294 500	1 294 500	-	-	-	-	1 294 500	
23/05/2007	23/05/2007	140 000	21,25	-	140 000	1 971 200	1 971 200	-	-	-	-	1 971 200	
		440 000			-	440 000	3 533 950	3 533 950	-	-	-	-	3 533 950

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €3 533 950 et à €(1 971 000) au 31 décembre 2007 contre € 1 563 000 et €(1 271 000) au 31 décembre 2006

16.3. Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil a procédé, le 23 mai 2007, à l'attribution de 345 800 actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe.

Le Conseil a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil a procédé, le 27 juillet 2007, à l'attribution de 50 000 actions au bénéfice d'un salarié et mandataire social du Groupe. La durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil a procédé, le 18 décembre 2007, à l'attribution de 15 000 actions au bénéfice d'un salarié et mandataire social du Groupe. La durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 410 800 actions gratuites ont ainsi été attribuées et aucune action n'a été livrée, la période d'acquisition n'étant arrivée à échéance pour aucune des actions attribuées.

S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 254 900 actions gratuites attribuées ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 155 900 actions gratuites attribuées ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 53 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions

Les hypothèses retenues pour la valorisation des actions gratuites sont les suivantes :

Actions gratuites

Date d'attribution.....	23/05/2007	27/07/2007	18/12/2007
Juste valeur de l'action.....	20,92	16,86	11,50
Nombre d'actions attribuées	345 800	50 000	15 000

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau suivant fournit le résultat des évaluations réalisées ainsi que les charges comptables périodiques estimées :

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre au 31 décembre 2007	Nombre d'actions à émettre probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €					Total
						Cumul au 31 décembre 2007	Coût à reconnaître en 2008	Coût à reconnaître en 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011	
23/05/2007	23/05/2009	189 900	189 900	180 314	3 772 161	1 151 884	1 878 298	741 979	-	-	3 772 161
23/05/2007	23/05/2011	155 900	155 900	135 160	2 827 546	431 419	703 486	707 373	707 372	277 896	2 827 546
27/07/2007	27/07/2009	50 000	50 000	44 207	745 335	160 960	371 130	213 245	-	-	745 335
18/12/2007	18/12/2009	15 000	15 000	14 985	172 331	3 082	85 810	83 439	-	-	172 331
		410 800	410 800	374 666	7 517 373	1 747 345	3 038 724	1 746 036	707 372	277 896	7 517 373

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève à €1 747 000 en capitaux propres et €(1 747 000) en charges.

17. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

	Avantages postérieurs à l'emploi ⁽¹⁾	Loyers	Total
(En milliers d'€)			
Au 1 ^{er} janvier 2007	118	17	135
Dotations de l'exercice	83	-	83
Utilisations	-	(17)	(17)
Reprises de provisions devenues sans objet	-	-	-
Au 31 décembre 2007	201	-	201
Courant 2007	-	-	-
Non courant 2007	201	-	201
Total.....	201		201
Courant 2006.....	-	17	17
Non courant 2006	118	-	118
Total.....	118	17	135

(1) voir note 16.4.

17.1. Avantages postérieurs à l'emploi

Retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans cette société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie lors de son départ en retraite d'une indemnité égale à trois dixième de mois par

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

année à compter de la date d'entrée dans la société à hauteur de neuf mois de salaires maximum. La charge nette comptabilisée au titre du régime de retraite s'élève à €(83 000) au 31 décembre 2007 et à €(57 000) au 30 décembre 2006. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2007 s'élève à €201 000 et à €118 000 au 31 décembre 2006.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des obligations au titre des régimes d'avantage postérieurs à l'emploi sont les suivantes:

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Taux d'actualisation.....	5,48%	4,60%
Augmentations futures des salaires	5%	5%
Inflation	INSEE 2007	INSEE 2006

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Engagement à l'ouverture.....	118	61
Coût des services rendus.....	34	23
Coût financier	5	3
Gains et pertes actuariels	44	31
Engagement à la clôture	201	118

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à €1 926 000 au 31 décembre 2007 et à €892 000 au 31 décembre 2006.

TFR

En conformité avec la loi italienne sur la sécurité sociale, le Groupe provisionne les salaires différés au titre du TFR (Trattamento Fine di Rapporto) dus aux salariés de sa filiale italienne. Cette provision est réévaluée chaque année en conformité avec les dispositions légales et les contrats de travail des salariés. Ces salaires différés seront versés aux salariés lors de leur départ de la société quelle qu'en soit la raison. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2007 s'élève à €278 000 et à €258 000 au 31 décembre 2006.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des obligations au titre du TFR des régimes d'avantage postérieurs à l'emploi sont les suivantes :

	Au 31 décembre 2007	Au 31 décembre 2006
	Taux d'actualisation.....	4,10%
Augmentations futures des salaires	5,00%	5,00%
Inflation	2,10%	2,10%

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Engagement à l'ouverture.....	258	199
Coût des services rendus.....	15	55
Coût financier	5	4
Gains et pertes actuariels	-	-
Engagement à la clôture	278	258

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

18. DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs correspondent essentiellement à des travaux de recherche et développement sous-traités. Au 31 décembre 2007, les dettes fournisseurs incluent €6 432 000 de charges à payer et €7 426 000 de charges provisionnées

19. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à €1 481 000 au 31 décembre 2007 et à €8 102 000 au 31 décembre 2006. Au 31 décembre 2007, ils sont issus :

- du paiement de €5 000 000 reçus de la société Pfizer au titre d'une redevance en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en Mars 2006 ;
- des paiements de €3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2006 et mars 2007 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de douze mois à compter de la date de facturation ;
- du paiement initial de €9 178 000 reçus de la société Merck faisant suite à l'accord exclusif mondial dans le domaine des hypertenseurs signé en Mars 2006.

Ces montants ont été comptabilisés en produits constatés d'avance. Ils sont étalés à compter de Mars 2006, sur la durée d'implication active du Groupe dans les programmes de recherche et développement prévus aux contrats (à l'exception de la somme reçue de la société Pfizer au titre du financement de la recherche et étalée sur 12 mois comme indiqué ci-dessus), étant précisé que la durée d'implication du Groupe est variable selon les avancées et les résultats obtenus comme indiqué en note 3.

Au 31 décembre 2007, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 déc. 2006	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 déc. 2007
	(en milliers d'€)			
Axcan	277	-	(277)	-
Pfizer.....	3 416	3 000	(5 500)	916
Merck.....	4 409	-	(3 844)	565
Total.....	8 102	3 000	(9 621)	1 481

20. ENGAGEMENTS, LITIGES ET AUTRES PASSIFS EVENTUELS

20.1. Engagements reçus

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionné à la réalisation d'événements futurs, comme indiqué en Note 4.

20.2. Engagements donnés

Les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Total	Paiements dus par période		
			(en milliers d'€)		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location simple.....	19.2 - a	3 564	997	2 567	-
Contrats de sous-traitance et maintenance	19.2 - b	990	796	194	-
Engagements de R&D	19.2 - c	28 016	26 654	1 362	-

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Total.....	32 570	28 447	4 123
-------------------	---------------	---------------	--------------

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D.....	19.2 - c	10 080
Autres engagements de R&D.....	19.2 - c	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	19.2 - d	3 138
Total.....		13 729

En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que le Groupe soit amené à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

Caution	Total (en milliers d'€)
Caution	84
Total.....	84

En mars 2007, une caution pour un montant de €84 000 a été mise en place à la demande de l'administration fiscale italienne. A ce titre, la société NicOx S.A. a souscrit une assurance auprès de la société italienne Toro Assicurazioni afin de garantir le règlement de la créance de TVA que la société détenait au 31 décembre 2003 sur l'Etat italien. Cette caution a été mise en place pour une durée de 3 ans.

A la connaissance du Groupe, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus, et décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

a. Contrats de location simple

Le Groupe loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. Afin d'accompagner sa croissance, NicOx, a signé plusieurs baux :

- NicOx S.A a signé un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant de €726 000 ;
- la filiale italienne, NicOx Srl, a signé deux baux de 6 ans effectifs au 1er septembre 2006 d'un montant de €2 128 000 ; par ailleurs, NicOx Srl, a, au cours du premier semestre 2007, signé un troisième bail d'une durée de 6 ans effectif au 1er juin 2007 d'un montant de €664 000 ;
- la filiale américaine, NicOx Inc, a signé en septembre 2007 un bail de 62 mois effectif au 1er janvier 2008 d'un montant de USD 803 000 (soit €546 000 au taux de change du 31 décembre 2007).

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 997 000 au 31 décembre 2008 et de €2 567 000 au 31 décembre 2013, soit au total €3 564 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2007 et 31 décembre 2006 s'élèvent respectivement à €660 000 et €636 000.

b. Contrats de sous-traitance et de maintenance

Le Groupe fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements industriels ainsi que l'entretien et le fonctionnement d'une animalerie dans le centre de recherche à Milan. Les contrats de

sous-traitance et de maintenance d'un montant inférieur à 1 500 € ainsi que les assurances et souscriptions documentaires conclus pour une durée d'un an ne sont pas retenus comme des engagements.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de €796 000 à moins d'un an et de €194 000 entre un et cinq ans, soit au total €990 000.

c. Engagements de Recherche et Développement

Le Groupe conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche.

Dans le cadre de ses études cliniques sur le Naproxcinod, NicOx a confié, au cours de l'année 2007, deux importantes études à un prestataire américain augmentant de façon substantielle ses engagements de Recherche et Développement.

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de €26 654 000 à moins d'un an et de €1 362 000 entre un et cinq ans, soit au total €28 016 000.

Certains accords prévoient que, dans le cas où les résultats obtenus seraient brevetables, le Groupe pourrait disposer de cette propriété intellectuelle moyennant une rémunération pour les universités et centres de recherche impliqués dans ces travaux dont les conditions seraient négociées ultérieurement entre les parties.

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès le Groupe pourrait être amené à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €10 080 000 (au taux de change du 31 décembre 2007 pour les montants en dollars US et en livre sterling).

Dans le cadre de l'accord de recherche et de développement exclusif avec Bayer conclu en février 1998 et qui s'est achevé en septembre 1999, si le Groupe concluait un accord de licence avec un tiers sur les dérivés nitrés d'acide acétylsalicylique, elle serait tenue de rembourser la somme de €511 000 versée par Bayer pour financer un ensemble déterminé d'études précliniques.

d. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

Le Groupe a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, le Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €3 138 000 (au taux de change du 31 décembre 2007 pour les montants en dollar US).

e. Autres contrats ayant un impact financier indéterminé

Le Groupe a signé un certain nombre de contrats avec des prestataires de services, notamment pour le développement de méthodes de synthèse des composés de NicOx, lesquels accords comportent une obligation d'approvisionnement auprès de ces prestataires (ou de paiements compensatoires) dont l'impact financier pour NicOx n'est pas chiffrable au 31 décembre 2007.

Le Groupe, dans le cadre d'un accord avec la Communauté Européenne à effet du 29 décembre 2004, participera pendant cinq ans à un programme européen de recherche sur l'oxyde nitrique et les processus inflammatoires (EICOSANOX). Il a été estimé originellement que ce projet aurait un coût pour NicOx d'environ €749 000. Au titre de ce projet, la Commission Européenne octroiera à NicOx une subvention de €377 000. La subvention reçue est différée pour être comptabilisée dans le compte de résultat sur la période où elle compensera les coûts pour lesquels elle a été consentie. Les charges supportées par NicOx, au titre de ce projet, se sont élevées respectivement à €75 000 en 2007, €104 000 en 2006 et €90 000 en 2005, soit au total €269 000. NicOx a perçu respectivement une avance de €85 000 en 2007, €63 000 en 2006 et de €96 000 en 2005, soit au total €244 000.

Dans le cadre de cet accord, NicOx bénéficie d'une option de licence exclusive et mondiale de tout brevet développé dans le cadre de travaux portant sur ses composés et devra, dans l'hypothèse d'une levée d'option, verser à l'inventeur une redevance de 0,5% portant sur les ventes de produits couverts par ledit brevet, dans la limite d'un montant maximum de €250

000 par brevet. Il n'est pas possible à ce jour de quantifier plus précisément le coût de ce projet pour NicOx ou d'évaluer le montant des redevances de brevet éventuelles.

20.3. Litiges

En dehors des litiges liés aux activités courantes du Groupe, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour le Groupe, les éléments suivants doivent être signalés.

NicOx S.A. et un fournisseur ont signé le 19 avril 2007 un accord concernant la production et la fourniture de naproxinod, composé couvert par des brevets déposés par NicOx, avec utilisation du procédé de fabrication fourni par NicOx S.A.

Selon les termes de l'accord, les produits devaient être délivrés à NicOx avec certificat au plus tard le 28 novembre 2007. Le fournisseur n'ayant pas délivré les produits à la date convenue entre les parties, NicOx a signifié à ce fournisseur par courrier du 7 décembre 2007 la rupture des termes de l'accord précité.

Pour sa part, le fournisseur estime que NicOx a participé de manière significative à son non-respect des délais de production, principalement du fait de la non-communication d'informations significatives relatives aux procédés de fabrication du naproxinod. Le fournisseur considère ainsi que NicOx a mis fin à l'accord conclu de manière injustifiée et se réserve le droit de réclamer paiement liée à la production réalisée et compensation liée aux dommages causés par cette rupture.

Les parties étudient actuellement une résolution à l'amiable de ce litige. A ce jour, le Groupe considère que la demande de ce fournisseur est infondée et ne justifie par conséquent aucune provision, le montant relatif de ce litige s'élève à € 937 500.

NicOx S.A. et un autre fournisseur ont signé le 21 juin 2007 un accord concernant la production et la fourniture de naproxinod, composé couvert par des brevets déposés par NicOx, avec utilisation du procédé de fabrication fourni par NicOx S.A.

Selon les termes de l'accord, les produits devaient être délivrés à NicOx avec certificat au plus tard en Octobre 2007. Cet autre fournisseur n'ayant pas délivré les produits à la date convenue entre les parties, NicOx a signifié à ce fournisseur par courrier du 21 janvier 2008 la rupture des termes de l'accord précité.

Pour sa part, cet autre fournisseur considère que les conditions pour rompre l'accord ne sont pas remplies et qu'ainsi, celui-ci se poursuit entre les parties.

A ce jour, le Groupe considère que la demande de ce fournisseur ne justifie aucune provision, le montant relatif à ce litige s'élève à €952 500.

20.4. Passifs éventuels

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €4 047 208 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007. En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €3 354 152 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du

caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2007.

Droit individuel à la formation

Conformément aux dispositions de la loi n° 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle, les sociétés françaises accordent à leurs salariés un droit individuel d'une durée de vingt heures minimum par année civile cumulable sur une durée maximale de six ans. Au terme de ce délai et à défaut de son utilisation l'ensemble des droits restera plafonné à cent vingt heures.

Un accord collectif sur la « formation professionnelle tout au long de la vie et la gestion prévisionnelle des emplois et des compétences » a été signé dans le secteur d'activité du Groupe en date du 24 septembre 2004, régissant notamment le Droit Individuel à la Formation. Celui-ci peut permettre de réaliser des actions de perfectionnement et de développement des compétences en lien avec les emplois de l'entreprise et de l'industrie du médicament et leurs évolutions prévisibles ; il permet également de suivre une action de bilan de compétences ou une action de validation des acquis de l'expérience. Compte tenu de l'incertitude quant à la sortie de ressource probable relative à cet engagement et de la difficulté d'en estimer le coût, la Société NicOx ne constitue aucune provision à ce titre

Le nombre d'heures accumulées non consommées à la clôture s'élève à 1.854 heures (contre 1.058 heures cumulées au 31 décembre 2006).

21. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Le principal objectif du Groupe en termes de gestion de son capital est d'assurer le financement de ses programmes de recherche et développement. Les besoins de financement de NicOx ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont générées des augmentations de capital par émission d'actions nouvelles. Ces apports de fonds ont fourni des ressources significatives pour accélérer le développement des produits et ont permis au Groupe de consolider son infrastructure de recherche et développement. Les besoins futurs en capitaux de NicOx dépendent d'une série de facteurs, notamment de sa trésorerie ou des équivalents de trésorerie disponibles et de sa capacité à lever des fonds sur le marché financier. Le Groupe n'a pas distribué de dividendes au titres des exercices passés et n'envisage pas d'en distribuer au cours des prochains exercices.

22. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués d'actifs financiers, de contrat de location financement, de trésorerie et dépôts à court terme. L'objectif de ces instruments est de permettre le financement des activités du Groupe. Le Groupe détient d'autres instruments financiers tels que des créances et dettes commerciales qui sont générées par ses activités.

La politique du Groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Les risques principaux attachés à ces instruments financiers sont le risque de devise, le risque de taux d'intérêt, le risque de liquidité, et le risque de crédit.

Risque de devise

La devise dans laquelle NicOx effectue sa communication financière est l'euro. La majorité des dépenses du Groupe est libellée en euros. Certaines dépenses liées aux activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis et certains revenus provenant des accords avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont libellés en dollars américains. Environ 26 % des dépenses opérationnelles et 1 % des produits de recherche et développement du Groupe sont réalisés en dollars américains, et respectivement 71 % et 99 % en euros. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. NicOx détient également un compte bancaire libellé en dollar et converti en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture. Les avoirs sur ce compte sont non significatifs et par conséquent, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur la valorisation de cet actif à la date de chaque clôture.

Le Groupe n'a pas recours à des produits dérivés ou à des procédures internes spécifiques pour limiter son exposition au risque de change.

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le Groupe ne réalise pas d'investissement et n'a pas recours à de l'endettement en monnaie étrangère.

Le tableau suivant permet de calculer le risque de perte sur la position nette globale en devises du fait d'une hypothèse d'évolution défavorable et uniforme de 5 pourcents de la devise d'établissement des comptes contre la totalité des devises concernées.

	Contrevaleur €des postes de bilan exprimés en USD	Contrevaleur €des postes de bilan exprimés en GBP	Total
Actifs.....	1 187 118	62 018	1 249 136
Passifs.....	(4 069 742)	(374 470)	(4 444 212)
Positions hors bilan.....	(19 493 183)	(996 661)	(20 489 844)
Position nette globale ...	(22 375 807)	(1 309 113)	(23 684 920)
Position nette en cas d'évolution défavorable	(23 553 481)	(1 378 014)	(24 931 495)

Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de son activité, le Groupe est exposé aux évolutions des taux d'intérêt. Le risque associé à une variation des taux d'intérêt concerne le rendement des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants et non-courants et donc une diminution éventuelle des produits financiers relatifs à ces actifs. Le groupe n'a pas utilisé de produits dérivés pour limiter son exposition au risque de taux d'intérêt.

Risque de marché

Les instruments financiers courants et non-courants détenus par le Groupe sont notamment composés d'actions. Dans la mesure où la juste valeur de ces instruments est en partie déterminée par le prix de marché à la clôture des actions les composants, elle est soumise à un risque de marché. La politique de la société en matière de placement de trésorerie privilégie les placements sans risque en capital à échéance.

Sensibilité pour risque de taux et de marché

Le portefeuille d'instruments financiers est composé d'investissements monétaires, d'investissements obligataires et d'investissements multi-supports. Les investissements monétaires portent sur €7 800 000 au 31 décembre 2007, et présentent une sensibilité à la variation des taux courts. Une variation de taux de plus ou moins 1% affecterait le résultat avant impôt de plus ou moins €78 000. Les investissements obligataires (indexés sur le JP Morgan EMU Gov Bonds) portent sur €2 200 000 au 31 décembre 2007 et présentent une sensibilité à la variation des taux longs. Une variation de taux de plus ou moins 1% affecterait inversement le résultat avant impôt de plus ou moins €101 000. Les investissements multi-supports portent sur €20 000 000 au 31 décembre 2007 et présentent une sensibilité à différents indices de marché. Une variation du prix de ces actifs de plus ou moins 10% affecterait le résultat avant impôt de plus ou moins €2 000 000.

Les échéances conseillées afin de maximiser la performance des instruments financiers sont détaillées ci après, étant précisé que les taux de rémunération de ces placements sont variables et que ces instruments financiers sont mobilisables à tout moment; toutefois en cas de mobilisation anticipée la garantie en capital n'est pas assurée:

**Échéance conseillée des placements afin
de maximiser la performance attendue du produit**

	de 3 mois à 6 mois	de 12 mois à 18 mois	de 24 mois à 36 mois	Total
Instruments financiers non-courants en millier d'€			14 402	14 402
Instruments financiers courants en millier d'€	5 161	9 806		14 967
Instruments financiers non- courants et courants en millier d'€	5 161	9 806	14 402	29 369

Risque de liquidité

Le Groupe n'a pas contracté d'emprunt auprès d'établissement de crédit. En conséquence, le Groupe n'est pas exposé

à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé.

Risque de crédit

Dans le cadre du contrat avec le partenaire canadien Axcan, certains frais de recherche et développement encourus par le Groupe sont refacturés trimestriellement à Axcan, dans la mesure où ils ne dépassent pas le budget défini par le Comité de développement et ne nécessitent pas d'autorisation préalable. Aux termes du contrat, ces sommes seront payées au moment des paiements échelonnés dus à compter de la fin de la Phase 2a, par compensation avec les sommes dues par NicOx au titre des frais de développement exposés par Axcan. Il existe théoriquement un risque de non recouvrement de cette créance qui constitue l'intégralité de la rubrique créances clients du Groupe déduction faite des frais encourus et refacturés par Axcan. Afin d'éviter toute contestation ultérieure, le Groupe a mis en place une procédure d'acceptation de cette créance par Axcan, par signature du responsable du projet chez Axcan de chaque facture trimestrielle et d'un récapitulatif trimestriel du montant de la créance due. Par ailleurs, Axcan est une société publique cotée au NASDAQ dont la santé financière actuelle ne pose à priori pas de difficulté.

Il n'existe a priori pas de risque de recouvrement de la créance liée au crédit d'impôt recherche s'agissant d'une créance sur l'état français.

Concernant le risque de crédit relatif aux autres actifs financiers du Groupe, c'est-à-dire la trésorerie et les équivalents de trésorerie, l'exposition du Groupe est liée aux défaillances éventuelles des tiers concernés.

Le Groupe n'est pas exposé à une concentration significative du risque de crédit.

Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

23. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 19 décembre 2007, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant (i) de potentielles opportunités de fusion/acquisition pour assurer une croissance externe et (ii) le programme de développement de Phase 3 pour naproxinod. Le contrat du 19 décembre 2007, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale. Cette convention remplace un contrat du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait le même objet et prévoyait également la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Le contrat du 26 décembre 2006 avait été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 16 janvier 2007 et approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Le contrat du 26 décembre 2006 faisait lui-même suite à un contrat du 27 octobre 2006 qui a pris fin le 31 décembre 2006.

Le 1er mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche; le passage en développement des projets de recherche; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention, conformément aux termes l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 7 mars 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Ce contrat a pris fin le 28 février 2008 et est remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1er mars 2008, et signé le 7 février 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Il est rappelé que selon délibération du 2 juin 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce a été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2006.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1er mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2007, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx SA et Biolipox, devenue Orexo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Le montant global des rémunérations versées aux administrateurs et aux membres du comité de direction au titre des exercices 2007 et 2006 hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(2 632)	(2 094)
Avantages postérieurs à l'emploi	(35)	(17)
Autres avantages à long terme	(294)	(211)
Indemnités de fin de contrat de travail	0	(304)
Paiements en action	(3 234)	(1 377)
Total	(6 195)	(4 003)

⁽¹⁾ dont pour 2007 € 70 000 versés à deux administrateurs de NicOx SA au titre de contrats de consultant (décrit dans les conventions réglementées).

Le montant versé par le Groupe au titre des régimes à cotisation définies pour les membres du Comité de direction s'élèvent à €294 000 en 2007 et €211 000 en 2006.

Il est précisé que les dispositions relatives à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou de rupture de contrat de travail à l'initiative de NicOx décrites au paragraphe 17 ci-dessus s'appliquent au Comité de direction (9 personnes au 31 décembre 2007). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser à ces personnes dans les deux cas prévus s'élèvent respectivement à €3 913 000 et à €3 265 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007.

Au 31 décembre 2007, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2007

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA ou d'options	Nombre actions par option	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	4,08	120 000	1,06109	127 331	01-juin-10
Bons de souscription d'actions	11,75	120 000	1,06109	127 331	31-mai-11
Bons de souscription d'actions	21,25	120 000	1	120 000	22-mai-12
Options de souscription d'actions	2,02	105 000	1,06111	111 417	13-avr-09
Options de souscription d'actions	3,60	51 000	1,06112	54 117	18-oct-10
Options de souscription d'actions	3,93	61 500	1,06111	65 258	04-juil-11
Options de souscription d'actions	4,08	91 000	1,06112	96 562	05-avr-11
Options de souscription d'actions	4,10	234 000	1,06111	248 299	01-juin-11
Options de souscription d'actions	3,49	156 900	1,06112	166 489	29-janv-12
Options de souscription d'actions	15,67	67 500	1,06113	71 626	12-nov-08
Options de souscription d'actions	49,72	20 000	3,18335	63 667	16-avr-08
Options de souscription d'actions	16,10	10 000	1,06110	10 611	11-déc-08

Par ailleurs, les mandataires sociaux et membres du Comité de direction ont reçu 261 000 actions gratuites, suite à la mise en place par le Groupe d'un plan d'attribution d'actions gratuites au premier semestre 2007, détaillées comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Nombre	Date d'octroi	Date de fin de la période d'acquisition	Date de fin de la période de conservation
Actions gratuites	107 000	23-mai-07	23-mai-09	23-mai-11
Actions gratuites	50 000	27-juil-07	27-juil-09	27-juil-11
Actions gratuites	104 000	23-mai-07	23-mai-11	23-mai-11

24. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA DATE DE CLOTURE

Début janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une étude clinique de phase 2 pour le PF-03187207, composé phare développé dans le cadre de l'accord de collaboration signé entre Pfizer et NicOx en août 2004 (traitement du glaucome), étude visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients.

NicOx S.A. et Pfizer Inc. ont signé début 2008 une prolongation de leur accord de collaboration intervenu en mars 2006, lequel alloue à Pfizer des droits exclusifs pour appliquer sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique à la recherche de nouveaux médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord se traduira par le versement à NicOx de €3 000 000 au titre du financement de la recherche en mars 2008 et prolonge l'option de licence de Pfizer sur les composés résultant de l'accord jusqu'en mai 2009.

NicOx et un fournisseur ont signé un accord au cours du mois de février portant sur la fabrication de l'Ingrédient Principal Actif du naproxcinod (IPA). Au fin d'assurer une production suffisante d'IPA du naproxcinod pour assurer le lancement commercial de ce médicament. Cet accord fait suite à un processus d'évaluation d'une dizaine de fournisseurs potentiels.

Le candidat médicament NCX 4016 était en phase 2 de développement clinique pour le traitement du diabète de type 2. Ce programme a été mis en attente au cours de l'année 2007, suite à des résultats inattendus de tests in vitro observés avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016. NicOx n'a pas obtenu d'autres résultats pouvant confirmer un potentiel problème concernant le NCX 4015. NicOx a envisagé de conduire un programme de tests complémentaires visant à évaluer la pertinence de ces résultats. Toutefois, à l'issue d'une évaluation interne approfondie des projections de développement du NCX 4016 en termes de coûts et de délais, la Société a décidé, le 28 février 2008, de mettre fin au développement du NCX 4016 et de concentrer ses ressources sur le développement du naproxcinod et des autres composés de son portefeuille.

5.3.2. Présentation des comptes sociaux

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NicOx , S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Rapport général des commissaires aux comptes
sur les comptes annuels

PricewaterhouseCoopers Audit

55, allée Pierre Ziller
B.P. 165
06903 Sophia Antipolis Cedex
SA au capital de €2.510.460

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG AUDIT

Village d'Entreprises Green Side
400, avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

NicOx , S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

**Rapport général des commissaires aux comptes
sur les comptes annuels**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2007, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NicOx , 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 conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes 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.

• **II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Règles et principes comptables

La note 1.2.1 des notes annexes expose le traitement comptable retenu et appliqué aux frais de recherche et développement engagés par la société.

La note 1.2.11 des notes annexes expose les règles et méthodes comptables relatives aux produits d'exploitation et notamment aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes annexes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 2.8 de l'annexe fait état des provisions inscrites au bilan. Celles-ci requièrent de la part de la direction de développer des estimations et jugements comptables déterminants. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces jugements et estimations ; à revoir, par sondages, les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes 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 conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels,
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Sophia-Antipolis, le 28 février 2008

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG AUDIT

Philippe Willemin

Anis Nassif

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
Frais d'établissement		58 278	58 278	-	-
Frais de recherche & développement					-
Brevets		350 000	350 000	-	17 500
Logiciels		126 677	83 789	42 888	18 423
Autres immobilisations incorporelles		335 712	-	335 712	592 029
Immobilisations incorporelles	2.1	870 667	492 067	378 600	627 952
Autres immobilisations corporelles	2.2	860 454	201 332	659 122	424 658
Autres immobilisations financières	2.3	1 126 975	-	1 126 975	1 151 375
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		2 858 096	693 399	2 164 697	2 203 985
Stock de produits finis		-	-	-	-
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	55 242	-	55 242	18 101
Créances clients et comptes rattachés	2.4	2 222 625	-	2 222 625	2 248 092
Autres créances	2.4 - 2.8	7 787 851	312 613	7 475 238	3 600 200
Valeurs mobilières de placement	2.5 - 2.8	169 940 160	1 384	169 938 776	80 002 385
Disponibilités	2.5	192 913	-	192 913	372 104
Charges constatées d'avance	2.6	2 897 321	-	2 897 321	1 218 750
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		183 096 112	313 997	182 782 115	87 459 632
Ecart de conversion actif	2.11	14 230	-	14 230	17 355
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		14 230	-	14 230	17 355
TOTAL DE L'ACTIF		185 968 438	1 007 396	184 961 042	89 680 972

<u>PASSIF</u>	<u>Notes</u>	<u>Exercice [12 mois]</u>	<u>Exercice Précédent [12 mois]</u>
Capital social	2.7	9 457 394	7 609 607
Primes d'émission	2.7	291 492 756	171 499 121
Réserves Réglementées	2.7	67 760	67 760
Report à nouveau	2.7	(106 636 699)	(83 046 533)
RESULTAT DE L'EXERCICE		(29 150 784)	(23 590 166)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		165 230 427	72 539 789
Provisions pour risques	2.8	14 230	34 429
Provisions pour charges	2.8	201 409	118 052
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES		215 639	152 481
Avances conditionnées		-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Emprunts et dettes financières divers	2.9	310 000	-
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	13 008 870	5 475 969
Dettes fiscales & sociales	2.9	3 265 740	2 141 312
Autres dettes	2.9	1 238 522	1 237 430
Produits constatés d'avance	2.10	1 481 423	8 101 856
TOTAL DES DETTES		19 304 555	16 956 567
Ecart de conversion Passif	2.11	210 421	32 135
TOTAL DU PASSIF		184 961 042	89 680 972

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14	-	24 444	-
Production vendue (services)	2.14	-	3 210 755	2 660 898
CHIFFRE D'AFFAIRES			3 235 199	2 660 898
Subvention d'exploitation			-	1 830
Redevances pour concessions de brevet			-	-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			-	105 196
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		18 945 021	7 132 827
PRODUITS D'EXPLOITATION			22 180 220	9 900 751
Achat de marchandises			(45 444)	(107 825)
Variation de stock			-	-
Autres achats et charges externes			(46 044 170)	(29 761 667)
Impôts, taxes et versements assimilés			(257 488)	(201 740)
Salaires et traitements			(5 077 387)	(3 981 012)
Charges sociales			(2 096 721)	(1 534 011)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(112 796)	(240 335)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(261 298)	(1 679)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(83 357)	(56 797)
Autres charges			(312 567)	(310 228)
CHARGES D'EXPLOITATION			(54 291 228)	(36 195 294)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(32 111 008)	(26 294 543)
Autres intérêts et produits assimilés			10 813	5 076
Reprises sur provisions et transferts de charges			17 355	25 352
Différences positives de change			332 185	447 305
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			3 742 958	1 151 995
Dotations financières aux amortissements et provisions			(15 614)	(17 355)
Intérêts et charges assimilés			(46 446)	0
Différences négatives de change			(41 641)	(98 044)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			-	-
RESULTAT FINANCIER			3 999 610	1 514 329
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(28 111 398)	(24 780 214)
Produit exceptionnels sur opérations de Gestion	2.15		84 268	0
Produit exceptionnels sur opérations en Capital	2.15		32 608	136 320
Reprises sur provision et transfert de charges	2.15		17 074	355 511
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.15		(4 999 772)	(485 000)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.15		(31 829)	(20 297)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.15		-	(21 191)

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(4 897 651)	(34 657)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			3 858 267	1 224 705
TOTAL DES PRODUITS			26 417 481	12 022 310
TOTAL DES CHARGES			(55 568 265)	(35 612 476)
PERTE			(29 150 784)	(23 590 166)

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1 Nature de l'activité

NicOx S.A. est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996 et est admise à la côte d'Eurolist d'Euronext depuis le 3 novembre 1999. Elle a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis

NicOx S.A. est une société pharmaceutique émergente, spécialisée dans la recherche et le développement de composés donneurs d'oxyde nitrique présentant un profil d'efficacité et de tolérabilité supérieurs dans les domaines thérapeutiques de l'inflammation et des maladies cardiométaboliques. NicOx S.A. cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels elle entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers au 31 décembre 2007, le 28 février 2008. Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée Générale des actionnaires.

1.2 Principes comptables

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases - continuité de l'exploitation, indépendance des exercices - et aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels en France, conformément à l'article 531-1 § 1 du Plan Comptable Général.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les comptes sont préparés en euro.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1- Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en charges de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société sont comptabilisés en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis. Les critères « faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif et disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet » sont les principaux critères non satisfaits à ce jour par l'ensemble des candidats-médicaments développés par la Société.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont constituées de logiciels et d'un brevet intégralement amorti pour un montant de €350 000..

Les logiciels sont amortis selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, estimée à trois ans.

Autres immobilisation incorporelles

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Les autres immobilisations incorporelles correspondent à la facturation reçue, relative à un E.R.P. mis en place par la Société, enregistrée en « immobilisations en cours » au 31 décembre 2007 ; ce logiciel doit être opérationnel au cours du premier semestre 2008.

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

- Agencements et installations divers 10 ans
- Matériel informatique 5 ans
- Mobilier 10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers et par les titres de participation des filiales de la Société.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation, et des perspectives de rentabilité. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

1.2.5- Crédit d'impôt recherche

Les dépenses de recherche et développement ouvrent droit, sous certaines conditions, remplies par NicOx S.A. à compter de l'année 2006, à un crédit d'impôt recherche égal à la somme de 10 % des dépenses de recherche engagées au cours de l'année et de 40 % de l'augmentation des dépenses de l'année comparée à la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée.

1.2.6 - Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées à l'actif au cours historique d'acquisition. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure au prix d'achat. Les valeurs mobilières de placement constituent une réserve de liquidité pour la Société. Conformément à la recommandation COB, à partir de l'exercice 2002, la Société ne réalise plus de compensation entre les moins-values latentes et les plus-values latentes de ces valeurs mobilières de placement.

Les valeurs mobilières de placement comprennent les actions propres détenues dans une perspective de régularisation de cours. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale et conformément aux autorisations des Assemblées Générales du 22 mai 2007 et du 1 juin 2006. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 23 mai 2007, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 aux fins exclusives de régularisation des cours de l'action sur le Nouveau Marché, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Société Générale. Une provision pour dépréciation est constatée

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en devises, autres que l'euro, sont enregistrées au cours moyen du mois précédent.

En fin d'exercice, les actifs et passifs libellés en devises sont convertis au cours de clôture. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 Provisions

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

1.2.9. Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les informations actuarielles sont fournies par des consultants externes. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte de la probabilité de durée de service future du salarié, du niveau de rémunération futur, de l'espérance de vie et de la rotation de l'effectif. Les engagements de la Société font l'objet d'une dette au bilan.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

1.2.10- Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'approbation des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société peuvent provenir, (i) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (ii) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, (iii) des contributions des partenaires aux efforts de recherche et développement (iv) des ventes ou des redevances sur les ventes de médicaments.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la société correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Les contrats de recherche et développement prévoient généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature, des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis et des remboursements de frais de recherche et développement. Ces contrats prévoient généralement une clause pouvant attribuer des redevances sur les ventes futures de produits.

Le traitement comptable diffère selon la nature des éléments:

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

- Les concessions de licence sont enregistrées immédiatement en redevances lorsque l'accord est signé, que le montant est non remboursable et que la société n'a pas d'engagement de développements futurs. Les revenus liés aux contrats de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont reconnus en redevances après validation finale par le cocontractant
- La société peut bénéficier de certaines contributions financières de la part de ses partenaires à ses efforts de recherche et développement. Ces contributions sont enregistrées en chiffre d'affaires au fur et à mesure de l'engagement des coûts.
- Frais de recherche et développement

La société sous-traite une partie significative de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles En €	01.01.07	Acquisitions	Cessions	31.12.07
Frais d'établissement	58 278			58 278
Frais de recherche développement	-			-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	438 010	40 026	1 359	476 677
Autres immobilisation incorporelles ⁽¹⁾	592 029	335 712	592 029	335 712
Total des immobilisations incorporelles	1 088 317	375 738	593 388	870 667
Amortissement des immobilisations incorporelles En €	01.01.07	Dotations	Reprises	31.12.07
Frais d'établissement	58 278			58 278
Frais de recherche développement	-			-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	402 085	31 704		433 789
Total amortissement des immobilisations incorporelles	460 363	31 704		492 067

(1) Les autres immobilisations incorporelles correspondent principalement à la facturation reçue au 31 décembre 2007, relative à un E.R.P. mis en place par la société ; ce logiciel doit être opérationnel au cours du premier semestre 2008 (cf. note 1.2.1)

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles En €	01.01.07	Acquisitions	Cessions	31.12.07
Installations générales, agencements	195 011	175 467	3 899	366 579
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	349 910	144 164	199	493 875
Total des immobilisations corporelles	544 921	319 631	4 098	860 454

Amortissement des immobilisations corporelles En €	01.01.07	Dotations	Reprises	31.12.07
Installations générales, agencements	3 984	31 846		35 830
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	116 280	49 246	24	165 502
Total amortissement des immobilisations corporelles	120 264	81 092	24	201 332

2.3 Immobilisations financières

Immobilisations financières En €	01.01.07	Acquisitions	Cessions	31.12.07
Dépôts & cautionnements	141 714	6 162	30 561	117 315
Autres participations acquisitions	1 009 661			1 009 661
Total des immobilisations financières	1 151 375	6 162	30 561	1 126 976

Amortissement des immobilisations financières En €	01.01.07	Dotations	Reprises	31.12.07
Autres participations provisions pour dépréciation	-	-	-	-
Total amortissement des immobilisations financières	-	-	-	-

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances En €	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	55 242	55 242	-
Autres créances clients ⁽²⁾	2 222 625	2 222 625	-
Personnel et comptes rattachés	9 758	9 758	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	1 674 366	1 674 366	-
Etat, crédit d'impôt recherche ⁽³⁾	5 407 119	132 667	5 274 452
Créances sur filiales ⁽¹⁾	689 809	689 809	-
Débiteurs divers	6 800	6 800	-
Total créances	10 065 719	4 791 267	5 274 452

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

- (1) €312 613 font l'objet d'une provision pour dépréciation au 31 décembre 2007.
- (2) Les créances clients s'élèvent à €2 248 092 et € 2 222 625 respectivement au 31 décembre 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, elles correspondent intégralement aux refacturations de certains frais de recherche et développement à Axcant déduction faite des sommes refacturées par Axcant à NicOx. Les sommes dues par Axcant devaient être payées au moment des paiements échelonnés prévus à compter de la fin de la phase IIa du programme de développement du composé NCX 1000, par compensation avec les sommes dues par NicOx au titre des frais de développement exposés par Axcant. En Mai 2007, une analyse préliminaire menée chez 11 patients dans cette étude a confirmé le profil de sécurité du NCX 1000 mais n'a pas démontré l'efficacité requise pour justifier la continuation de cet essai clinique. En conséquence Axcant et NicOx sont convenus de ne pas poursuivre le développement du NCX1000 et de mettre un terme à l'étude. De ce fait, le paiement de ces créances doit intervenir durant l'exercice 2008. Aucune provision pour dépréciation des créances clients n'a été constatée au 31 décembre 2007.
- (3) Au 31 décembre 2007, la Société dispose d'une créance sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche d'un montant d'environ €5 407 000, remboursable à hauteur de €133 000 en 2008, €255 000 en 2009, €1 623 000 en 2010 et €3 396 000 en 2011.

2.5 Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par la Société constituent l'essentiel du résultat financier net sur les deux exercices précédents.

Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement s'élèvent à €80 374 000 et € 170 133 000 respectivement au 31 décembre 2006 et 2007. Les valeurs mobilières sont constituées principalement de fonds communs de placement monétaires et obligataires pour € 169 802 000.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement (hors actions propres) s'élève à environ €1 336 000 et € 2 662 000 respectivement au 31 décembre 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, il existe une moins-value latente de €767 000 non provisionnée car ces valeurs mobilières de placement font l'objet d'une garantie en capital à l'échéance.

Au 31 décembre 2007, la Société détenait 11 396 actions propres valorisées au coût historique unitaire de €12,09, soit une valeur d'environ € 138 000. Sur la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2007, la Société a racheté 294 719 actions pour une valeur d'environ €5 346 000 et a revendu 285 250 actions pour une valeur d'environ €5 250 000. Le cours moyen du dernier mois de l'exercice retenu pour l'évaluation de la valeur d'inventaire est de €11,97, ce qui a généré la comptabilisation d'une provision pour dépréciation des actions auto-détenues pour environ €1 000 (cf. § 2.8).

Au 31 décembre 2006, la Société détenait 1 926 actions propres valorisées au coût historique unitaire de €22,45, soit une valeur d'environ €43 000. Sur la période du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2006, la Société a racheté 300 000 actions pour une valeur d'environ €4 132 000 et a revendu 320 000 actions pour une valeur d'environ €4 290 000. Le cours moyen du dernier mois de l'exercice retenu pour l'évaluation de la valeur d'inventaire est de €22,48, ce qui a généré un bénéfice latent non significatif.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des frais de recherche et développement. Au 31 décembre 2007, les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance	
En €	
Frais de recherche et développement	2 698 064
Assurances	16 878
Loyer à payer	33 835
Activité promotionnelle	14 700
Divers	110 057
Maintenance	23 787
Total charges constatées d'avance	2 897 321

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2007, le capital social est composé de 47 286 968 actions ordinaires de valeur nominale €0,2, entièrement libérées.

Autorisé

	Au 31 décembre	
	2007	2006
Actions ordinaires de €0,2 chacune	47 286 968	38 048 033

En Mai 2006, la Société a réalisé une opération de levée de fonds par voie de placement privé réservée à 43 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique. L'opération a été effectuée dans le cadre de l'autorisation et conformément aux modalités fixées par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 1 Juin 2005. A ce titre, 4 552 000 actions nouvelles d'un nominal de €0,2 ont été émises à un prix de souscription unitaire de €10 calculé le 27 avril 2006 et ont été admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes. L'augmentation des capitaux propres, suite à cette opération, s'est élevée à €42 941 000 correspondant au montant brut de l'émission de €45 520 000 diminué des coûts de l'opération de €2 579 000. Les 4 552 000 actions nouvelles représentent 14,16% du capital avant augmentation et 12,40% après l'augmentation.

En Juin 2006, la Société a réservé une augmentation de son capital social à une société du Groupe Pfizer. Cette prise de participation est intervenue dans le cadre de l'accord entre Pfizer et NicOx annoncé le 2 mars 2006, lequel a octroyé à Pfizer des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le domaine de l'ophtalmologie (cf. note 4.5). L'augmentation de capital a été approuvée par l'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 1er juin 2006. Elle s'est traduite par l'émission de 1 350 135 actions nouvelles. L'augmentation des capitaux propres suite à l'opération s'est élevée à €14 961 000 correspondant au montant brut de l'émission de €15 000 000 diminué des coûts de l'opération de €39 000. Le prix de souscription des actions nouvelles était de €11,11 prime d'émission incluse, et a été calculé en appliquant une prime de 4,9% à la moyenne des cours de clôture de l'action NicOx sur le marché Eurolist d'Euronext au cours des 20 séances de bourse précédant la date de l'assemblée des actionnaires, et ce conformément aux termes de l'accord entre NicOx et Pfizer. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €270 027. Les 1 350 135 actions nouvelles représentent 3,68% du capital social avant augmentation et 3,55% après l'augmentation.

Le 16 février 2007, la Société a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 1er juin 2006. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €129 668 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €8 981 000, le produit net de cette émission s'élève à €120 687 000. 9 131 526 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 29 janvier 2007 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 18 janvier 2007, était fixé à €14.20 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €1 826 000. Les 9 131 526 actions nouvelles représentaient 24% du capital social avant augmentation du capital et 19.35 % après l'augmentation.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2006	32 145 898	6 429
Au 1 ^{er} janvier 2007	38 048 033	7 610
Actions émises en février 2007 par offre publique	9 131 526	1 826
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice	107 409	21
Au 31 décembre 2007	47 286 968	9 457

Les réserves indisponibles s'élèvent à €68 000 et €68 000 respectivement au 31 décembre 2007 et 2006. Ce poste a été constitué par prélèvement sur les primes liées au capital lors d'une opération de restructuration du capital de la Société en juin 2002 ayant pris la forme d'une élévation puis d'une réduction du nominal des actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves sont destinées à être incorporées au capital lors de l'exercice des bons et options de souscription d'actions existants antérieurement à la restructuration du capital, pour refléter l'élévation de la valeur nominale.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Réserves indisponibles	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant				
Au 31 décembre 2006	38 048 033	7 609 607	171 499 121	67 760	(106 636 699)	72 539 789
Actions émises en février 2007 par offre publique	9 131 526	1 826 305	118 860 042			
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice	107 409	21 482	1 133 593			
Résultat de l'exercice					(29 150 784)	(29 150 784)
Au 31 décembre 2007	47 286 968	9 457 394	291 492 756	67 760	(135 787 483)	165 230 427

2.7.2 - Bons de souscription d'actions

Au cours des exercices 2007 et 2006, la Société a autorisé l'émission de bons de souscription d'actions.

L'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires de la Société, réunie le 22 mai 2007, après avoir pris connaissance du rapport du Commissaire aux avantages particuliers nommé à la requête de la Société selon Ordonnance du Président du Tribunal de Commerce de Grasse du 12 avril 2007 en application de l'article L.225-147 du Code de commerce, a autorisé le Conseil d'administration à émettre dans un délai d'un an, 140 000 bons de souscription d'actions réservés à certains experts et administrateurs de la Société, donnant droit à souscrire un maximum de 140 000 actions nouvelles d'un montant nominal de €0,2 chacune. Le Conseil d'administration a procédé le 23 mai 2007 à l'émission, à titre gratuit, au bénéfice de certains experts et administrateurs de la Société de la totalité des 140 000 bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée. Ces bons, émis le 23 mai 2007, expireront le 22 mai 2012. Chaque bon permet de souscrire à une action ordinaire, à un prix d'exercice de €21,25.

Au 31 décembre 2007, 10 000 bons de souscription d'actions ont été exercés et 535 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 559 131 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2007 est présentée ci-dessous :

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Date de l'autorisation	Juin 2003	Juin 2004	Juin 2005
Bénéficiaires	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	juillet 2003	(1)	(2)
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1er juin 2010
Nombre d'actions par BSA (3)	1,06109	1,06109	1,06109
Prix d'exercice par action (en euros)	5,20	3,94	4,08
Au 31 décembre 2007 :			
BSA exercés	-	-	-
BSA en circulation	85 000	35 000	130 000
Actions à émettre (3)	90 192,65	37 138,15	137 941,70

- (1) Pour certains des bénéficiaires, les bons ont été immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils ont été exerçables en trois tranches comme suit : à compter du 1er janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1er janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1er janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.
- (2) 125 000 bons étaient exerçables immédiatement et 5 000 bons étaient exerçables à compter du 31 mai 2006.
- (3) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

Date de l'autorisation	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007
Bénéficiaires	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains experts et administrateurs
Date de souscription	décembre 2005	juin 2006	mai 2007
Nombre de BSA souscrits	5 000	150 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	31 mai 2006	1er juin 2006	23 mai 2007
Date d'expiration	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012
Nombre d'actions par BSA (3)	1,06109	1,06109	1
Prix d'exercice par action (en euros)	3,53	11,75	21,25
Au 31 décembre 2007 :			
BSA exercés	-	10 000	
BSA en circulation	5 000	140 000	140 000
Actions à émettre (3)	5 305,45	148 552,60	140 000

- (3) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.7.3 - Options de souscription d'actions

En mai 1999, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la société. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004, de sorte que le conseil ne peut attribuer d'options sous cette autorisation depuis cette date.

L'Assemblée générale extraordinaire du 5 juin 2002 a autorisé, jusqu'au 5 août 2005, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la société, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 600 000 actions de la société.

L'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2005 a autorisé, jusqu'au 31 août 2007, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la société, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 1 500 000 actions de la société.

L'Assemblée générale extraordinaire du 1^{er} juin 2006 a autorisé, jusqu'au 31 août 2008, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la société, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 500 000 actions de la société.

Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient de 1,06109 au nombre d'actions à émettre par exercice des options, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2007, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(3)	Nombre d'actions par option	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation au 31 décembre 2007	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(3)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :										
19/07/2001	26 000	1,46188	38 009	19-juil-04	18-juil-07	62,08	26 000	0	0	0
14/12/2001	27 450	1,44543	39 677	14-déc-04	13-déc-07	48,42	22 150	0	5 300	0
17/04/2002	72 750	1,79988	130 941	17-avr-05	16-avr-08	49,72	46 100	24 535	2 115	78 107
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24-juil-05	23-juil-08	16,57	11 000	3 000	0	3 184
03/10/2002	5 200	1,05308	5 476	03-oct-05	02-oct-08	14,10	700	0	4 500	0
13/11/2002	171 300	1,04234	178 552	(1)	12-nov-08	15,67	52 800	84 429	34 071	89 593
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(1)	11-déc-08	16,10	152 200	29 000	0	30 772
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	69 747	13 253	74 009
23/07/2003	19 200	1,03620	19 895	23-juil-06	22-juil-09	5,12	7 900	5 800	5 500	6 158
Sous total	600 100		697 779				318 850	216 511	64 739	281 823

- (1) Suite à l'augmentation de capital en date du 16 février 2007, la parité option / action a été modifiée ; le « nombre d'actions par option » indiqué dans le tableau ci-dessus représente une moyenne pondérée tenant compte des options exercées ou annulées avant la modification de parité intervenue sur l'exercice.
- (2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.
- (3) Ces options sont exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(3)	Nombre d'actions par option	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation au 31 décembre 2007	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(3)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :										
24/07/2002	30 000	1,00000	30 000	N/A	23-juil-08	16,57	30 000	0	0	0
15/04/2003	200 000	1,01988	203 975	(2)	14-avr-09	2,02	135 000	53 356	11 644	56 618
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19-oct-07	18-oct-10	3,60	6 000	78 700	0	83 516
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20-déc-07	19-déc-10	3,63	1 500	15 400	0	16 348
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06-avr-08	05-avr-11	4,08	12 500	194 500	0	206 402
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01-juin-08	01-juin-11	4,10	10 500	217 000	0	230 262
<i>Sous total</i>	766 100		801 310				195 500	558 956	11 644	593 146
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :										
02/06/2005	186 500	1,06073	197 826	02-juin-08	01-juin-11	4,10	6 000	180 500	0	191 550
05/07/2005	156 000	1,02409	159 758	05-juil-08	04-juil-11	3,93	94 500	61 500	0	65 258
13/10/2005	24 200	1,06124	25 682	13-oct-08	12-oct-11	4,07	0	24 200	0	25 682
15/12/2005	15 000	1,06113	15 917	15-déc-08	14-déc-11	3,53	0	15 000	0	15 917
30/01/2006	311 000	1,05687	328 686	30-janv-09	29-janv-12	3,49	26 000	285 000	0	302 440
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25-juil-09	24-juil-12	9,98	0	36 600	0	38 842
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25-oct-09	24-oct-12	11,44	6 600	45 400	0	48 178
29/03/2007	51 700	1,00000	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	0	51 700	0	51 700
23/05/2007	94 600	1,00000	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	4 200	90 400	0	90 400
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27-juil-10	26-juil-13	18,14	0	15 000	0	15 000
<i>Sous total</i>	942 600		983 009				137 300	805 300	0	844 967
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :										
26/10/2007	61 500	1,00000	61 500	26-oct-10	25-oct-13	16,62	0	61 500	0	61 500
18/12/2007	18 000	1,00000	18 000	18-déc-10	17-déc-13	12,26	0	18 000	0	18 000
<i>Sous total</i>	79 500		79 500				0	79 500	0	79 500
TOTAL	2 388 300		2 561 598				651 650	1 660 267	76 383	1 799 436

(1) Suite à l'augmentation de capital en date du 16 février 2007, la parité option / action a été modifiée ; le « nombre d'actions par option » indiqué dans le tableau ci-dessus représente une moyenne pondérée tenant compte des options exercées ou annulées avant la

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

modification de parité intervenue sur l'exercice.

- (2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.
- (4) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx Research Institute Srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions de la société.

Au 31 décembre 2007, 76 383 options de souscription d'actions ont été exercées et le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux de la société s'élève à 1 660 267 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 799 436 actions.

2.7.4 - Actions gratuites

La société a mis en place au cours du premier semestre 2007 un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés de la société.

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil à procédé, le 23 mai 2007, à l'attribution de 345 800 actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux de la société.

Le Conseil a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil à procédé, le 27 juillet 2007, à l'attribution de 50 000 actions au bénéfice d'un salarié et mandataire social de la société. La durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil à procédé, le 18 décembre 2007, à l'attribution de 15 000 actions au bénéfice d'un salarié et mandataire social de la société. La durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 410 800 actions gratuites ont ainsi été attribuées et aucune action n'a été livrée, la période d'acquisition n'étant arrivée à échéance pour aucune des actions attribuées.

S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 254 900 actions gratuites attribuées ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 155 900 actions gratuites attribuées ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 53 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.8 Provisions inscrites au bilan

En 2006, la Société avait enregistré une provision de €17 000 pour couvrir les loyers et charges restant à payer sur 2007 au titre de ses anciens locaux dont le bail s'est échu le 30 avril 2007 ; cette provision a été reprise conformément à son objet en 2007.

La Société dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans cette société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie lors de son départ en retraite d'une indemnité égale à trois dixième de mois par année à compter de la date d'entrée dans la société à hauteur de neuf mois de salaires maximum. La charge nette comptabilisée au titre du régime de retraite s'élève à €83 000 au 31 décembre 2007 et à €57 000 au 31 décembre 2006. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2007 s'élève à €201 000 et à €118 000 au 31 décembre 2006.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des obligations au titre des régimes d'avantage postérieurs à l'emploi sont les suivantes :

	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Taux d'actualisation.....	5,48%	4,60%
Augmentations futures des salaires	5%	5%
Inflation	INSEE 2007	INSEE 2006

Depuis juin 2005, la société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la société devrait verser une indemnité d'un montant total de €4 047 208 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007. En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la société chaque bénéficiaire recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la société devrait verser une indemnité d'un montant total de €3 354 152 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2007.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan En €	01.01.07	Dotations	Utilisation	31.12.07
<u>Provisions pour risques et charges</u>				
Provision pour perte de change sur dettes et créances	17 355	14 230	17 355	14 230
Autres provisions pour risques	17 074	-	17 074	-
Provisions pour retraite	118 052	83 357	-	201 409
Total des provisions pour risques et charges	152 481	97 587	34 429	215 639
<u>Provisions pour dépréciations</u>				
Des actifs financiers	-	1 384	-	1 384
Des actifs circulant	51 315	261 298	-	312 613
Total des provisions pour dépréciation	51 315	262 682	-	313 997

En dehors des litiges liés aux activités courantes du Groupe, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour le Groupe, les éléments suivants doivent être signalés.

NicOx S.A. et un fournisseur ont signé le 19 avril 2007 un accord concernant la production et la fourniture de naproxinod, composé couvert par des brevets déposés par NicOx, avec utilisation du procédé de fabrication fourni par NicOx S.A.

Selon les termes de l'accord, les produits devaient être délivrés à NicOx avec certificat au plus tard le 28 novembre 2007. Le fournisseur n'ayant pas délivré les produits à la date convenue entre les parties, NicOx a signifié à ce fournisseur par courrier du 7 décembre 2007 la rupture des termes de l'accord précité.

Pour sa part, le fournisseur estime que NicOx a participé de manière significative à son non-respect des délais de production, principalement du fait de la non-communication d'informations significatives relatives aux procédés de fabrication du naproxinod. Le fournisseur considère ainsi que NicOx a mis fin à l'accord conclu de manière injustifiée et se réserve le droit de réclamer paiement liée à la production réalisée et compensation liée aux dommages causés par cette rupture.

Les parties étudient actuellement une résolution à l'amiable de ce litige. A ce jour, le Groupe considère que la demande de ce fournisseur est infondée et ne justifie par conséquent aucune provision, le montant relatif de ce litige s'élève à € 937 500.

NicOx S.A. et un autre fournisseur ont signé le 21 juin 2007 un accord concernant la production et la fourniture de naproxinod, composé couvert par des brevets déposés par NicOx, avec utilisation du procédé de fabrication fourni par NicOx S.A.

Selon les termes de l'accord, les produits devaient être délivrés à NicOx avec certificat au plus tard en Octobre 2007. Cet autre fournisseur n'ayant pas délivré les produits à la date convenue entre les parties, NicOx a signifié à ce fournisseur par courrier du 21 janvier 2008 la rupture des termes de l'accord précité.

Pour sa part, cet autre fournisseur considère que les conditions pour rompre l'accord ne sont pas remplies et qu'ainsi, celui-ci se poursuit entre les parties.

A ce jour, le Groupe considère que la demande de ce fournisseur ne justifie aucune provision, le montant relatif à ce

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

litige s'élève à €952 500.

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes En €	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières diverses	310 000	310 000	-	-
Fournisseurs & comptes rattachés	13 008 870	13 008 870	-	-
Personnel, charges à payer	992 696	992 696	-	-
Organismes sociaux	798 267	798 267	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	1 474 777	1 474 777	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	1 238 522	1 238 522	-	-
Total des dettes	17 823 132	17 823 132	-	-

Les charges à payer incluses dans le poste "Fournisseurs et comptes rattachés" s'élèvent à € 7 115 153 et correspondent pour l'essentiel à des honoraires et des frais de recherche (€ 6 512 499). Le tableau de charges à payer dans le poste "Fournisseurs et comptes rattachés" est présenté ci-dessous :

**Fournisseurs factures non parvenues
En €**

Frais généraux et honoraires divers	602 654
Frais de recherches	6 512 499
Total Fournisseurs factures non parvenues	7 115 153

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer ».

**Charges fiscales et sociales à payer
En €**

Frais de mission du personnel	7 809
Salaires à payer	1 876
Dettes provisionnées pour congés payés	282 386
Personnel primes à payer	700 625
Provisions charges sociales	387 431
Charges sociales à payer	410 836
Etat autres charges à payer	74 001
Total des charges fiscales et sociales à payer	1 864 964

Au 31 décembre 2007, le total des heures cumulées ouvrant droit au Droit Individuel à la Formation (DIF) s'élevait à 1 854 heures pour l'ensemble du personnel de la Société.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.10 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2007, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 déc. 2006	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 déc. 2007
(en milliers d'€)				
Axcan	277	-	(277)	-
Pfizer.....	3 416	3 000	(5 500)	916
Merck.....	4 409	-	(3 844)	565
Total.....	8 102	3 000	(9 621)	1 481

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à €1 481 000 au 31 décembre 2007 et à €8 102 000 au 31 décembre 2006. Au 31 décembre 2007, ils sont issus :

- du paiement de €5 000 000 reçus de la société Pfizer au titre d'une redevance en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en Mars 2006 ;
- des paiements de €3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2006 et mars 2007 au titre du financement de la recherche et étalé sur une période de douze mois à compter de la date de facturation ;
- du paiement initial de €9 178 000 reçus de la société Merck faisant suite à l'accord exclusif mondial dans le domaine des hypertenseurs signé en Mars 2006.

Ces montants ont été comptabilisés en produits constatés d'avance. Ils sont étalés à compter de Mars 2006, sur la durée d'implication active de la société dans les programmes de recherche et développement prévus aux contrats (à l'exception de la somme reçue de la société Pfizer au titre du financement de la recherche et étalée sur 12 mois comme indiqué ci-dessus), étant précisé que la durée d'implication de la société est variable selon les avancées et les résultats obtenus.

2.11 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2007 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

Ecarts de conversion Actif :
En €

Créances sur filiale en devises.	14 230
----------------------------------	--------

Total écarts de conversion Actif :	14 230
---	---------------

Au 31 décembre 2007, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

Ecarts de conversion Passif :
En €

Dettes fournisseurs exprimées en devises	168 504
Charges constatées d'avance exprimées en devises	41 917

Total écarts de conversion Passif :	210 421
--	----------------

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de €41 523 849 au 31 décembre 2007 et €24 757 298 au 31 décembre 2006.

2.13. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société sont constitués exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés par la Société dans le cadre de ces accords ou indépendamment d'eux sont à un stade précoce d'avancement. Le composé le plus avancé du portefeuille de produits de la société est le naproxinod actuellement en phase 3 de développement clinique. Actuellement, la société ne prévoit pas de commercialisation de l'un de ses candidats médicaments avant 2010 au plus tôt. En conséquence, la société opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future.

Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont décrites ci-après.

2.13.1- Biolipox AB

Au mois de juin 2001, la société NicOx S.A. a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox AB (« Biolipox »), société de recherche suédoise portant sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires et reposant sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique ainsi que sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Faisant suite à l'obtention de résultats positifs lors de la phase de recherche, la collaboration a été étendue, dans le même domaine thérapeutique, en janvier 2003 à de nouveaux composés. Cet accord n'a pas généré de revenu au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2006, ni au 31 décembre 2007. Les coûts de développement cliniques sont supportés par Biolipox. L'accord prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un développement conjoint et d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. En 2004, il a été amendé concernant le NO-Cetirizine pour application locale, l'un des composés objet des contrats de janvier 2003 pour, notamment, modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser à la société.

En mai 2006, les accords ont été modifiés en ce qui concerne le NO-Cetirizine, tant pour l'application orale que locale, principalement pour donner acte que Biolipox entend poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous licence et pour détailler les principales conditions qui doivent être incluses dans un tel accord de sous-licence.

Le composé NCX 1510, issu de la recherche NicOx, est le premier composé à avoir été sélectionné dans le cadre de cet accord pour entrer dans un développement clinique dans le domaine respiratoire. Suite à la finalisation positive du programme de phase 1, Biolipox a initié les essais cliniques de phase 2 sur ce composé en janvier 2004 dans l'indication de la rhinite allergique. En juin 2004, le composé NCX 1510 a satisfait à son principal critère d'évaluation dans le cadre d'une étude pilote de phase 2 dont les résultats ont démontré, d'une part une réduction statistiquement significative par rapport au placebo des symptômes de la rhinite allergique, et d'autre part une efficacité équivalente à celle du traitement systémique de référence. Les résultats de la seconde étude clinique du composé NCX 1510 ont été annoncés par Biolipox en février 2005 démontrant un début d'action de seulement 5-10 minutes dans un modèle validé de rhinite allergique.

En Novembre 2007, Biolipox a été racheté par Orexo AB, une société pharmaceutique suédoise spécialisée dans le développement de traitements pour des maladies respiratoires et inflammatoires.

Au 31 décembre 2007, Orexo évalue toujours les possibilités de partenariats commerciaux et de développement du composé NCX 1510.

2.13.2- Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx et Axcan Pharma Inc. (« Axcan »), une société canadienne cotée au Nasdaq, ont conclu un accord de co-développement et de licence sur le composé NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. Selon les termes de cet accord, Axcan

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

bénéficie d'une licence exclusive pour la commercialisation du composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assortie d'une option pour une licence exclusive sur les Etats-Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de Phase 2a (preuve du concept), ainsi que de droits de co-exclusivité sur la France, partagés avec la société. En rémunération des droits accordés, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 000 000 au titre de la licence, suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND (« Investigational New Drug ») sur le composé NCX 1000. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication de la société dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de €277 000 en chiffre d'affaires (identique au chiffre d'affaires enregistré au 31 décembre 2006) correspondant au solde de chiffre d'affaires restant à reconnaître sur la période d'implication de NicOx suite à l'arrêt de l'étude clinique de phase 2a comme indiqué ci-dessous.

En Juin 2006, Axcan avait débuté une étude de phase 2a de preuve de concept visant à mesurer l'efficacité du composé NCX 1000 dans l'hypertension portale. En Mai 2007, une analyse préliminaire menée chez 11 patients dans cette étude a confirmé le profil de sécurité du NCX 1000 mais n'a pas démontré l'efficacité requise pour justifier la continuation de cet essai clinique. En conséquence Axcan et NicOx sont convenus de ne pas poursuivre le développement du NCX1000 et de mettre un terme à l'étude.

Au 31 décembre 2007, NicOx et Axcan évaluent les possibilités de continuer leur collaboration. En l'absence d'un tel accord, cette collaboration s'achèvera en 2008.

2.13.3- Merck & Co, Inc.

En août 2003, la société NicOx S.A. avait initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes du contrat, NicOx avait accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Merck a exercé cette option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de \$ 1 000 000 à NicOx (€855 000) au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par la société. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005.

Suite à l'achèvement réussi de la collaboration de recherche, NicOx et Merck ont signé en mars 2006 un nouvel accord majeur de collaboration pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de €9 200 000. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication de la société dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de €3 844 000 en chiffre d'affaires (contre €4 770 000 au cours de l'exercice précédent).

Suite au franchissement de la première étape prévue par l'accord, NicOx a reçu en Janvier 2007 un versement de €5 000 000 lié à l'initiation des études toxicologiques sur le premier composé candidat au développement récemment sélectionné par les deux sociétés. Un second paiement de €5 000 000 a été reçu en Juillet 2007 par NicOx, lors de l'entrée en phase 1 de développement clinique du candidat médicament. Ces paiements ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaire au cours de l'exercice 2007.

Selon les termes du contrat, NicOx pourrait recevoir des paiements supplémentaires potentiels liés au franchissement d'étapes de €269 000 000. NicOx dispose de l'option de co-promouvoir les produits résultants de cet accord, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes, tels que les cardiologues, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. De plus, Merck versera à NicOx des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes de tous produits résultant de cette collaboration. L'accord porte sur les dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la tension artérielle élevée, des complications de l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Merck dispose du droit exclusif de développement et commercialisation des antihypertenseurs utilisant la technologie de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le traitement de l'hypertension systémique. NicOx continue d'être impliquée dans le nouveau programme de recherche qui sera centré sur l'identification de candidats tête de série au développement, alors que Merck financera et gèrera toutes les activités de développement précliniques et cliniques supplémentaires qui suivront l'identification des composés tête de série.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.13.4- Ferrer Grupo

En avril 2004, la société NicOx S.A. a signé un accord de licence et de co-développement avec Ferrer Grupo (« Ferrer »), portant sur la recherche, le développement et la commercialisation sur des marchés sélectionnés de certains nouveaux dérivés nitrés stéroïdiens destinés au traitement de pathologies dermatologiques. Cet accord n'a généré aucun revenu au cours des exercices clos au 31 décembre 2006 et 2007. Selon les termes de l'accord, NicOx recevra des paiements échelonnés ainsi qu'une rétribution en fonction de l'atteinte d'objectifs commerciaux. Par ailleurs, la société recevra des royalties sur les ventes réalisées par les produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable et financera le processus de développement jusqu'à l'enregistrement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont signé une extension de leur collaboration par laquelle NicOx a accordé à Ferrer une option de licence des droits relatifs au développement et à la commercialisation aux Etats-Unis de tout produit résultant de la collaboration, que Ferrer pourra exercer au début des études de phase 2. En contrepartie, la société pourra recevoir des paiements liés au franchissement d'étapes de développement, à la réalisation d'objectifs commerciaux et des royalties au-delà des paiements prévus au contrat initial. Dans le cas où Ferrer choisirait de sous-licencier les droits pour les Etats-Unis, NicOx recevrait 50% de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, notamment les paiements d'étape, les paiements liés à la réalisation d'objectifs commerciaux et les royalties. De par l'accord modifié, Ferrer est titulaire, outre l'option de licence des droits pour les Etats-Unis, des droits de commercialisation pour l'Union Européenne (y compris l'AELE), l'Amérique Latine, l'Afrique Francophone (y compris le Maroc et l'Algérie) ainsi que l'Egypte. La société conserve tous les droits pour l'Asie ainsi que le droit de co-commercialiser les produits directement dans l'Union Européenne et dans l'AELE.

Selon les termes de l'accord, la société a la charge de la synthèse des composés, et NicOx et Ferrer coordonnent conjointement les études précliniques d'évaluation en cours portant sur de nouveaux candidats destinés à entrer en développement. Par la suite, Ferrer gèrera et financera l'ensemble du développement jusqu'à l'enregistrement. Toutes les activités de recherche et développement seront supervisées par un comité de développement joint.

En mai 2006, NicOx et Ferrer ont sélectionné le composé NCX 1047 comme candidat au développement dans le cadre de leur collaboration dans le domaine de la dermatologie.

En octobre 2007, NicOx et Ferrer ont présenté des résultats cliniques provenant d'une étude de phase 1 portant sur un composé prototype, et montrant son potentiel de sécurité d'emploi et de tolérabilité améliorées. A cette occasion, des résultats précliniques sur un puissant et nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique, obtenus dans des modèles de pathologies cutanées ont également été présentés.

Au 31 décembre 2007, le développement du composé NCX 1047 se poursuit activement notamment en ce qui concerne la synthèse industrielle et la formulation du produit.

2.13.5- Pfizer, Inc

En août 2004, la société NicOx S.A. a signé avec Pfizer Inc (« Pfizer »), un accord de recherche, option, développement et licence portant sur une sélection de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés par NicOx.

Selon les termes de l'accord, NicOx a accordé à Pfizer, dans le domaine de l'ophtalmologie, une option de licence mondiale et exclusive portant sur des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement. La société a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de €1 000 000, puis un nouveau paiement non remboursable de €1 000 000 en février 2005, six mois après la signature de l'accord. Ces deux paiements ont été enregistrés comptablement sur la durée d'implication de la société dans les travaux de recherche initiaux qui ont été réalisés entre 2004 et 2005. €667 000 ont été comptabilisés en chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2004 et €1 333 000 au titre de l'exercice 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, la société a reçu un paiement non remboursable de €2 000 000 en décembre 2005 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Le 28 Mars 2007 NicOx a annoncé que Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques de phase 2 sur un nouveau médicament expérimental pour le traitement du glaucome. L'initiation de cet essai clinique a fait suite à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND) pour

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

ce médicament, laquelle a généré un paiement de €1 000 000 intégralement reconnue en chiffre d'affaire au 31 décembre 2007. NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant de €32 000 000, si la collaboration se traduit par le développement d'un produit commercialisable. En outre, la société percevra, sur les ventes de produits issus de la collaboration, des redevances conformes aux pratiques de l'industrie pharmaceutique.

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un nouvel accord majeur allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de €8 000 000 (€5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et €3 000 000 au titre du financement de la recherche). NicOx recevra €3 000 000 au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000 (cf. note 15 - Capital émis et réserves). En mars 2007, un nouveau paiement de €3 000 000 au titre du financement de la recherche a été versé. Le versement de la redevance de €5 000 000 est étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programmes de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques si nécessaire. Les paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche sont eux étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation. Au 31 décembre 2007, NicOx a comptabilisé au titre de cet accord un montant de €5 500 000 en chiffre d'affaires (contre €4 583 000 au cours de l'exercice précédent).

Selon les termes de cet accord Pfizer dispose d'une option d'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche dans le domaine de l'ophtalmologie. L'accord prévoit des paiements potentiels liés au franchissement d'étapes de plus de €300 000 000 dans le domaine de l'ophtalmologie, desquels €102 000 000 résulteraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce programme. Dans l'éventualité où les deux sociétés identifieraient une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, Pfizer disposerait d'un droit d'option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir des paiements additionnels liés au franchissement d'étapes pouvant atteindre €194 300 000 si Pfizer exerçait cette option. Des royalties d'un montant conforme à la pratique de l'industrie seraient payées par Pfizer pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés. Les deux sociétés conduiront le programme de recherche sous la direction d'un comité de développement paritaire et Pfizer gèrera et financera le développement clinique subséquent des composés sélectionnés.

2.13.6- Topigen Pharmaceuticals, Inc

En octobre 2005, la société NicOx S.A. a signé avec Topigen Pharmaceuticals, Inc (« Topigen »), un accord de licence et de développement portant sur le composé de NicOx composé TPI-1020 (anciennement NCX 1020), en phase 2a de développement pour le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et d'autres pathologies respiratoires.

Selon les termes du contrat, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation sur le composé TPI-1020 pour l'Amérique du Nord, avec une option pour l'obtention des droits pour le reste du monde à une date ultérieure. Topigen gèrera et financera toutes les activités de développement jusqu'à l'enregistrement du médicament. A la signature de l'accord NicOx a reçu un paiement de €2 000 000 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. NicOx pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux (hors premier versement de €2 000 000 mentionné ci-dessus) que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 000 000 et un maximum de €52 900 000. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé TPI-1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

En Septembre 2007, Topigen a communiqué de premiers résultats prometteurs issus de sa première étude clinique de phase 2 sur le TPI-1020 et a initié en Novembre 2007 une étude de confirmation d'activité de phase 2 qui devrait fournir la première évaluation de l'activité potentielle du composé dans le traitement des BPCO.

Au 31 décembre 2007, le programme de développement de phase 2 sur le composé TPI-1020 (anciennement NCX 1020) dans les pathologies respiratoires initié en mai 2006 par Topigen se poursuit activement.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaire de la société est constitué principalement de contribution de partenaires dans le cadre des accords de co-développement décrits ci-dessus.

Au 31 décembre 2007, le chiffre d'affaire généré par les contributions de partenaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires provenant de contribution de partenaires	
En €	
Axcan	(3 000)
Pfizer	3 000 000
Autres produits	238 199
Total	3 235 199

Autres produits - redevances pour concessions de brevet

Les autres produits sont composés de redevances pour concessions de brevet.

Au 31 décembre 2007, les autres produits se décomposent comme suit :

Redevances pour concessions de brevet	
En €	
Axcan	276 805
Merck	13 843 628
Pfizer	3 500 000
Refacturation à NicOx SRL	799
Refacturation à NicOx Inc	1 323 766
Autres produits divers	23
Total	18 945 021

2.15 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2007, les charges et produits exceptionnels de NicOx S.A. s'analysent comme suit

Charges Exceptionnelles	
En €	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	4 999 772
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	31 829
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	-
Total des charges exceptionnelles	5 031 601
Produits Exceptionnels	
En €	
Produits exceptionnels sur opérations des gestions	84 268
Produits exceptionnels sur opérations en capital	32 608
Reprise sur provisions et transferts de charges	17 074
Total des produits exceptionnels	133 950

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Les charges exceptionnelles sur opérations en gestion incluent une indemnité de rupture de contrat d'un montant de € 4 500 000 au profit d'un fournisseur. L'objet de ce contrat était la fourniture à l'échelle industrielle de naproxcinod nécessitant de forts investissements de la part de cette société. Suite aux tests réalisés par NicOx, il s'est avéré que ce fournisseur ne possédait pas la capacité de production suffisante ; par conséquent, NicOx a mis fin au contrat. Au 31 décembre 2007, la société est en phase de sélection d'un nouveau partenaire pour la production industrielle du naproxcinod.

2.16 Autres engagements financiers

Engagements reçus

La société NicOx SA bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuels de redevances conditionnées à la réalisation d'événements futurs, comme indiqué en Note 2.13.

Engagements donnés

Les engagements hors bilan de la société NicOx SA sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Total	Paiements dus par période		
			(en milliers d'€)		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location simple	2.16.1	729	403	326	-
Contrats de location financement (1)	2.16.2	4	4	-	-
Contrats de sous-traitance et maintenance.....	2.16.3	609	453	156	-
Engagements de R&D.....	2.16.4	27 615	26 306	1 309	-
Total.....		28 957	27 166	1 791	

(1) L'impact de l'actualisation des engagements de location financement au 31 décembre 2007 est non significatif et par conséquent n'a pas été calculé.

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D.....	2.16.4	8 086
Autres engagements de R&D.....	2.16.4	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	2.16.5	3 138
Total.....		11 735

En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que la société NicOx SA soit amenée à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Cautions	Total (en milliers d'€)
Cautions	84
Total.....	84

En mars 2007, une caution pour un montant de €84 000 a été mise en place à la demande de l'administration fiscale italienne. A ce titre, la société NicOx S.A. a souscrit une assurance auprès de la société italienne Toro Assicurazioni afin de garantir le règlement de la créance de TVA que la société détenait au 31 décembre 2003 sur l'Etat italien. Cette caution a été mise en place pour une durée de 3 ans.

A la connaissance de la société NicOx SA, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus, et décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la société, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

2.16.1- Contrats de location simple

La société NicOx SA loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. Afin d'accompagner sa croissance, NicOx, a signé un bail au cours du premier semestre 2006; NicOx S.A a signé un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant de €726 000.

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de €403 000 au 31 décembre 2008 et de €326 000 au 31 décembre 2013, soit au total €729 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2007, et 31 décembre 2006 s'élèvent respectivement à €280 000, et €217 000.

2.16.2- Contrats de location financement

La société NicOx SA finance l'acquisition de certains équipements au travers de contrats de location financement.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de €4 000 au 31 décembre 2008.

Les charges de location financement pour les exercices clos au 31 décembre 2007 et 2006 s'élèvent respectivement à €23 000 et €14 000.

Immobilisations en location financement				
en milliers d'€				
Postes du bilan	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		De l'exercice	Cumulées	
Matériel informatique	128	15	86	42
Totaux	128	15	86	42

2.16.3- Contrats de sous-traitance et de maintenance

La société NicOx SA fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements. Les contrats de sous-traitance et de maintenance d'un montant inférieur à 1 500 € ainsi que les assurances et

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

souscriptions documentaires conclus pour une durée d'un an ne sont pas retenus comme des engagements.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 453 000 au 31 décembre 2008 et de €156 000 au 31 décembre 2013, soit au total €609 000.

2.16.4- Engagements de Recherche et Développement

La société NicOx SA conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche.

Dans le cadre de ses études cliniques sur le Naproxcinod (HCT3012), NicOx a confié, au cours de l'année 2007, deux importantes études à un prestataire américain augmentant de façon substantielle ses engagements de Recherche et Développement.

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de €26 306 000 au 31 décembre 2008 et de €1 309 000 au 31 décembre 2013, soit au total €27 615 000.

Certains accords prévoient que, dans le cas où les résultats obtenus seraient brevetables, la société NicOx SA pourrait disposer de cette propriété intellectuelle moyennant une rémunération pour les universités et centres de recherche impliqués dans ces travaux dont les conditions seraient négociées ultérieurement entre les parties.

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès, la Société NicOx SA pourrait être amené à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €8 086 000 (au taux de change du 31 décembre 2007 pour les montants en dollars US).

Dans le cadre de l'accord de recherche et de développement exclusif avec Bayer conclu en février 1998 et qui s'est achevé en septembre 1999, si la Société concluait un accord de licence avec un tiers sur les dérivés nitrés d'acide acétylsalicylique, elle serait tenue de rembourser la somme de €511 000 versée par Bayer pour financer un ensemble déterminé d'études précliniques.

2.16.5- Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

La Société NicOx SA a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, la Société NicOx SA s'est engagée à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €3 138 000 (au taux de change du 31 décembre 2007 pour les montants en dollar US).

2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures des administrateurs en fonction s'est élevé à environ € 907 000 en 2007. Au 31 décembre 2006, les rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux se sont élevées à environ € 894 000 et ont concerné 7 personnes

Le montant global des rémunérations des administrateurs au titre des exercices 2007 et 2006 se répartit comme suit :

	2007	2006
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(864)	(861)
Avantages à long terme	(43)	(33)
Total	(907)	(894)

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

- (1) dont pour 2007 € 70 000 versés à deux administrateurs de NicOx SA au titre d'un contrat de consultant (décrit dans les conventions réglementées) portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la société, en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance.

Au 31 décembre 2007, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA ou d'options	Nombre actions par option	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	4,08	120 000	1,06109	127 331	01-juin-10
Bons de souscription d'actions	11,75	120 000	1,06109	127 331	31-mai-11
Bons de souscription d'actions	21,25	120 000	1	120 000	22-mai-12
Options de souscription d'actions	2,02	105 000	1,06111	111 417	13-avr-09
Options de souscription d'actions	3,60	51 000	1,06112	54 117	18-oct-10
Options de souscription d'actions	3,93	61 500	1,06111	65 258	04-juil-11
Options de souscription d'actions	4,08	91 000	1,06112	96 562	05-avr-11
Options de souscription d'actions	4,10	234 000	1,06111	248 299	01-juin-11
Options de souscription d'actions	3,49	156 900	1,06112	166 489	29-janv-12
Options de souscription d'actions	15,67	67 500	1,06113	71 626	12-nov-08
Options de souscription d'actions	49,72	20 000	3,18335	63 667	16-avr-08
Options de souscription d'actions	16,10	10 000	1,06110	10 611	11-déc-08

Par ailleurs, les mandataires sociaux et membres du Comité de direction ont reçu 261 000 actions gratuites, suite à la mise en place par la société d'un plan d'attribution d'actions gratuites au premier semestre 2007, détaillées comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Nombre	Date d'octroi	Date de fin de la période d'acquisition	Date de fin de la période de conservation
Actions gratuites	107 000	23-mai-07	23-mai-09	23-mai-11
Actions gratuites	50 000	27-juil-07	27-juil-09	27-juil-11
Actions gratuites	104 000	23-mai-07	23-mai-11	23-mai-11

2.18 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 63 salariés, dont 38 personnes dans le département Recherche et Développement et 25 personnes dans les autres services.

2.19 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Crédit d'impôt recherche cumulé au 31 décembre 2007 : €5 407 119
- Déficit ordinaire indéfiniment reportable : € 163 748 719

2.20 Filiales et participation

A la clôture de l'exercice NicOx S.A. détient deux filiales :

- NicOx Sr.l. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par NicOx S.A. ;
- NicOx Inc. société de droit américain de l'Etat du Delaware créée en juillet 2000 et détenue à 100% par NicOx S.A. et dont le capital s'élève à USD 1.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

Tableau des filiales et participations :

En €	NicOx S.r.l.	NicOx Inc.
Capital Social	1 000 000	1
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	607 205	(49 080)
Quote-part de capital détenue	100 %	100 %
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 659	1
Valeur comptable des titres détenus nette	1 009 659	1
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés		312 613
Cautions et avals donnés par la Société	—	—
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	7 598 916	2 179 084
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2006)	221 905	(5 681)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—

2.21 Relations avec les parties liées

Le 19 décembre 2007, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant (i) de potentielles opportunités de fusion/acquisition pour assurer une croissance externe et (ii) le programme de développement de Phase 3 pour naproxinod. Le contrat du 19 décembre 2007, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale. Cette convention remplace un contrat du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait le même objet et prévoyait également la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Le contrat du 26 décembre 2006 avait été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 16 janvier 2007 et approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Le contrat du 26 décembre 2006 faisait lui-même suite à un contrat du 27 octobre 2006 qui a pris fin le 31 décembre 2006.

Le 1er mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche de la société, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche ; le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention, conformément aux termes l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 7 mars 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Ce contrat a pris fin le 28 février 2008 et est remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1er mars 2008, et signé le 7 février 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Il est rappelé que selon délibération du 2 juin 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce a été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2006.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1er mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2007, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx SA et Biolipox, devenue Orexo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Trois conventions courantes conclues à des conditions normales soumises aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce ont été conclues au cours de l'exercice 2007 :

- Amendement n°2 au contrat de prestation de services avec NicOx Research Institute Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 20 juillet 2007 avec effet rétroactif au 1er janvier 2007 prévoyant que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société. Au cours de l'exercice 2007, NicOx Research Institute Srl a facturé à NicOx S.A. un montant de €46 446 au titre de cette convention.
- Contrat de prestations de services techniques et de management, a effet du 1er janvier 2007, conclu le 11 décembre 2007, dont l'objet est la fourniture par NicOx S.A. à NicOx Inc. de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion, et en matière de recherche et développement clinique et de marketing, en fonction des demandes exprimées par NicOx Inc. et de l'expertise dont dispose NicOx S.A. Au titre de l'exercice 2007, NicOx S.A. a facturé à NicOx Inc. €106 280 au titre de cette convention.
- Amendement n°1 au contrat de prix de transfert du 28 juillet 2000 entre NicOx S.A. et NicOx Inc. conclu le 11 décembre 2007. Cet amendement a pour objet d'une part d'étendre la nature des services rendus pour inclure des activités cliniques, notamment le suivi des études cliniques en Amérique du nord, et les activités commerciales, notamment les activités de promotion, de commercialisation, d'étude de marché, l'organisation de réunions scientifiques avec des spécialistes et d'autre part de prévoir que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2007

La liste et l'objet des conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues antérieurement au 1er janvier 2007 mais dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice sont les suivants :

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Research Institute Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Research Institute Srl au profit de NicOx S.A. sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2007, les charges comptabilisées chez NicOx Research Institute Srl et refacturées à NicOx S.A. se sont élevées à €7 598 916. Ce contrat a été amendé le 14 novembre 2005 et le 20 juillet 2007.
- Amendement n°1 au contrat de prestation de services avec NicOx Research Institute Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 14 novembre 2005 avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2005 prévoyant que le coût des services rendus par NicOx Research Institute Srl ne sera pas soumis à la rémunération prévue à l'article 2 du contrat de prestation de services du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts seront couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.
- Contrat de prix de transfert avec la filiale américaine NicOx Inc. signé le 28 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Inc. au profit de NicOx S.A., sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat est demeuré en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. entre le 30 juin 2003 et le 1er février 2007, date à laquelle NicOx Inc. a repris une activité aux fins, notamment, de coordonner les activités cliniques de la Société en Amérique du Nord et de préparer la commercialisation du naproxinod aux Etats-Unis. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007. Au cours de l'exercice 2007, NicOx Inc a refacturé à NicOx S.A. un montant de \$ 3 128 289 soit €2 179 084 au titre de cette convention.
- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx S.A. à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4%. Au cours de l'exercice 2007, il n'y a eu aucun intérêt facturé à ce titre.
- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx S.A. à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Research Institute Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.
- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Research Institute Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Research Institute Srl à NicOx S.A. en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.
- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx S.A. à NicOx Research Institute Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Research Institute Srl et de l'expertise dont dispose NicOx S.A. Au titre de l'exercice 2007, NicOx S.A. a facturé à NicOx Research Institute Srl € 106 250 au titre de cette convention.

Il est précisé que les dispositions relatives à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou de rupture de contrat de travail à l'initiative de NicOx décrites au paragraphe 17 ci-dessus s'appliquent au Comité de direction (8 personnes au 31 décembre 2007). Les montants que la société serait susceptible de verser à ces personnes dans les deux cas prévus s'élèvent respectivement à €3 913 000 et à €3 265 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2007.

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2006 et 2007 est décrit en note 2.17.

2.22. Evénements post-clôture

Début janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une étude clinique de phase 2 pour le PF-03187207, composé phare développé dans le cadre de l'accord de collaboration signé entre Pfizer et NicOx en août 2004 (traitement du glaucome), étude visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients.

NicOx S.A. et Pfizer Inc. ont signé début 2008 une prolongation de leur accord de collaboration intervenu en mars 2006, lequel alloue à Pfizer des droits exclusifs pour appliquer sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique à la recherche de nouveaux médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord se traduira par le versement à NicOx de €3 000 000 au titre du financement de la recherche en mars 2008 et prolonge l'option de licence de Pfizer sur les composés résultant de l'accord jusqu'en mai 2009.

NicOx et un fournisseur ont signé un accord au cours du mois de février portant sur la fabrication de l'Ingrédient Principal Actif du naproxcinod (IPA). Au fin d'assurer une production suffisante d'IPA du naproxcinod pour assurer le lancement commercial de ce médicament. Cet accord fait suite à un processus d'évaluation d'une dizaine de fournisseurs potentiels.

Le candidat médicament NCX 4016 était en phase 2 de développement clinique pour le traitement du diabète de type 2. Ce programme a été mis en attente au cours de l'année 2007, suite à des résultats inattendus de tests in vitro observés avec le NCX 4015, un potentiel métabolite spécifique du NCX 4016. NicOx n'a pas obtenu d'autres résultats pouvant confirmer un potentiel problème concernant le NCX 4015. NicOx a envisagé de conduire un programme de tests complémentaires visant à évaluer la pertinence de ces résultats. Toutefois, à l'issue d'une évaluation interne approfondie des projections de développement du NCX 4016 en termes de coûts et de délais, la Société a décidé, le 28 février 2008, de mettre fin au développement du NCX 4016 et de concentrer ses ressources sur le développement du naproxcinod et des autres composés de son portefeuille.

2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A au 31 décembre 2007. Les comptes consolidés de la Société comprennent en intégration globale les comptes de NicOx S.A. et de ses filiales détenues à 100%, NicOx S.r.l., NicOx Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

	31-déc-07	31-déc-06	31-déc-05	31-déc-04	31-déc-03
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	9 457 394	7 609 607	6 429 180	6 429 180	4 540 380
Nombre d'actions					
- ordinaires	47 286 968	38 048 033	32 145 898	32 145 898	22 701 900
- à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
Nombre d'actions à créer					
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription et actions gratuites	2 769 367	2 021 450	1 101 900	1 101 900	1 051 800
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	3 235 199	2 660 898	593 478	848 082	827 811
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	(32 570 414)	(24 861 789)	(14 320 741)	(13 496 558)	(18 389 150)
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	3 858 267	1 224 705	165 230	128 856	(56 445)
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	(438 637)	46 918	(120 337)	(802 099)	(1 163 135)
Résultat net	(29 150 784)	(23 590 166)	(14 275 848)	(14 169 801)	(19 608 730)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	(0,61)	(0,62)	(0,44)	(0,42)	(0,81)
Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	(0,62)	(0,62)	(0,44)	(0,44)	(0,86)
Résultat net dilué	(0,58)	(0,59)	(0,42)	(0,43)	(0,86)
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	57	43	35	28	31
Masse salariale	5 077 387	3 981 012	2 948 286	1 888 330	1 898 907
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales...]	2 047 006	1 499 005	1 166 316	749 229	725 847

5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX

Au titre des exercices 2006 et 2007, les honoraires engagés par NicOx SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				PriceWaterhouseCoopers Audit			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006
Audit								
? Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur (1)	188 011	100 929	73,2	100	170 353	88 900	97	100
• Filiales intégrées globalement	44 850	-	17,5	-	-	-	-	-
? Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	24 030	-	9,3		5 190	-	3	
• Emetteur	-	-	-	-	-	-	-	-
• Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	256 891	100 929	100	100	175 543	88 900	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
? Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
? Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous total</i>	256 891	100 929	100	100	175 543	88 900	100	100
TOTAL	256 891	100 929	100	100	175 543	88 900	100	100

(1) L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, NicOx SA.

(2) Versés par la filiale italienne. Aucun honoraire de commissariat aux comptes n'a été dû au titre de la filiale américaine.

CHAPITRE 6 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

6.1.1. Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration

Règles de fonctionnement

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois à dix-huit membres nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires. En cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion. Les administrateurs, à l'exception des représentants des salariés actionnaires, doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années. Elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 75 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau président.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

En cas de partage des voix, la voix du Président n'est pas prépondérante. Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres. Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années renouvelable.

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipla (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et de Novexel SA, société française de recherche et développement dans le domaine des anti-infectieux. Il est également Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne de recherche et développement en dermatologie. Michele Garufi peut être contacté au 1681, route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313, 06560 Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est, depuis 2005, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. M. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de bioMérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Applera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine), de l'INSERM (France) et bioMérieux (France). Jean-Luc Bélingard peut être contacté au 51-53, rue du Docteur Blanche 75016 Paris (Groupe IPSEN).

Jorgen Buus Lassen est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Dr. Lassen est le principal fondateur de NeuroSearch A/S, société danoise spécialisée dans la recherche sur les canaux ioniques et les maladies du système nerveux central dont il a été le Président Directeur Général de 1989 à 2006. Depuis le 1er mai 2006, le Dr. Lassen est Directeur Scientifique de NeuroSearch A/S. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro-pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications telles que, par exemple, la première publication sur la paroxétine (Paxil®), un anti-dépresseur commercialisé dans le monde entier depuis 1991. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan. Il est également Président du Conseil d'administration de NsGene A/S et Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de NeuroSearch A/S, Pharmexa A/S et Effector A/S, sociétés danoises. Il est également diplômé en médecine vétérinaire de la Royal School of Veterinary and Agriculture Science de Copenhague. Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Danemark (Neurosearch).

Bengt Samuelsson est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie physiologie au Karolinska Institute (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu, conjointement avec deux autres scientifiques, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), d'Orexo AB (société suédoise), et de Cardoz AB (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of

Frank Baldino, Jr. est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Président Directeur Général depuis sa création et Président du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un PhD de Temple University (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est Président du Conseil d'administration de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), de Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine) et de Harvard Sleep Division. Frank Baldino, Jr. peut être contacté au 145 Brandywine Parkway, West Chester PA 19380-4245, USA (Cephalon Inc).

Vaughn Kailian est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Il est également Président de Elixir Pharmaceuticals, Inc., et de Cerimon, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Memory Pharmaceuticals (société américaine) et de Windhover Information, Inc. (société américaine); ainsi que Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. De 1990 à 2002, Mr. Kailian a été Président et Président Directeur Général de COR Therapeutics, une société cotée de biotechnologies basée aux Etats-Unis. Vaughn Kailian peut être contacté à l'adresse suivante : MPM Capital, 200 Clarendon Street, 54^{ème} étage, Boston MA 02116 – Etats-Unis.

Göran Ando est administrateur de NicOx depuis 2004. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Ando a été Président Directeur Général de Celltech Group, plc. jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. De 1995 à 2003, le Dr. Ando a exercé les fonctions de Vice Président Exécutif et de Directeur des activités de recherche et développement de Pharmacia, lesquelles incluaient la charge des activités de production, technologie de l'information, « business development » et fusion-acquisitions. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. De nationalité suédoise, le Dr. Ando, spécialisé en médecine générale, est membre fondateur de l'American College of Rheumatology, aux Etats-Unis. Il est également administrateur d'A-bio (société singapourienne), d'Enzon, Inc. (société américaine), de Bio 1 Capital (société singapourienne), de Novo A/S (société danoise) et EUSA Pharma. Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française et de Inion Oy (société finlandaise). Il est vice-Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio Pty (société singapourienne). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (société américaine). Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J6BD– UK.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les mandataires sociaux de la Société.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document, il n'existe aucun conflit d'intérêt potentiel à l'égard de la Société entre les devoirs des administrateurs et dirigeants de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

Par ailleurs, à la date du présent document, deux mandataires sociaux sont liés à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Göran Ando avec lequel il a été conclu, en date du 19 décembre 2007 et à échéance du 31 décembre 2008, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de

direction. Il prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de € 40 000 euros.

La conclusion de cet accord a été autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 décembre 2007. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes par une lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008.

Le contrat du 19 décembre 2007 remplace un précédent contrat de consultant du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait le même objet. La conclusion du contrat du 26 décembre 2006 avait été autorisée par le Conseil d'administration du 20 décembre 2006 et a été notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR du 16 janvier 2007. Le contrat du 26 décembre 2006 faisait lui-même suite à un accord du 27 octobre 2006 à effet, rétroactivement, du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2006.

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu en date du 1er mars 2006, un contrat portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, à échéance du 28 février 2008, il est prévu que Bengt Samuelsson présidera deux réunions annuelles du Comité Scientifique. Cette convention, soumise à la procédure de l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006. Les Commissaires aux comptes de la Société ont été informés de sa signature par lettre recommandée avec accusé de réception du 7 mars 2006. Lors de sa réunion du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a autorisé la conclusion d'un nouveau contrat avec Bengt Samuelsson portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Ce nouveau contrat, à effet du 1^{er} mars 2008, a été signé le 7 février 2008 et notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 12 février 2008.

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché 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.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2007 ainsi que tout autre mandat exercés au cours des cinq dernières années.

A la connaissance de la Société, les administrateurs ne sont membres d'aucun autre organe d'administration, de direction et/ou de surveillance d'une société française ou étrangère que ceux indiqués ci-après :

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
GARUFI Michele 03/02/1954	15/02/1996	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	PDG	Administrateur	Scharper	SpA	Milan - Italie	6/12/1996	Approbation des comptes 31/12/2009	Administrateur de LICA AS
					Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Milan - Italie	13/05/2005	Approbation des comptes 31/12/2007	Administrateur de Novuspharma
					Administrateur	Novexel	SA	Romainville - France	10/2007	Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2009	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
BUUS LASSEN Jorgen 07/03/1934	16/12/1998	03/06/2004	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2008	Administrateur	Directeur scientifique et administrateur	NeuroSearch A/S	A/S	Ballerup - Danemark	2006	Pas de date d'échéance	Président du Conseil d'administration de Zeland Pharma A/S (Danemark) de 1998 à 2002
					Président du Conseil d'administration	NsGene A/S	A/S	Ballerup – Danemark	1999	Pas de date d'échéance	Président Directeur Général de NeuroSearch A/S (Ballerup – Danemark) de 1998 au 1 mai 2006
					Président du Conseil d'administration	Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S	A/S	Kobenhavn V – Danemark	2003	Pas de date d'échéance	Administrateur de Bavarian Nordic A/S (Kvistgard – Danemark) de 1997 à 2006
					Administrateur	Pharmexa A/S	A/S	Horsholm – Danemark	1997	Pas de date d'échéance	
					Administrateur et Directeur scientifique	Effector A/S	A/S	Kobenhavn - Danemark	1989 and 2006	Pas de date d'échéance	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
ANDO Göran 06/03/1949	20/12/2004	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Administrateur	ABio	-	Singapour – République de Singapour	14/01/2003	31/12/2007	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration de Celltech Group Ltd
					Administrateur	Enzon	Inc	Bridgewater – USA	11/11/2004	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2008	Executive Vice President et Président de la Recherche et du Développement de Pharmacia Corp. (Peapack, New Jersey – USA) de 1995 à 2003
					Administrateur	Bio 1 Capital	-	Singapour – République de Singapour	1/11/2004	Pas de date d'échéance	Président du Conseil d'administration de Morphosys (Munich – Allemagne) de 1995 à 1999
					Administrateur	Novo	A/S	Copenhague - Danemark	05/2006	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2008	Administrateur de Decode Genetics Inc. (Reykjavik, Islande) jusqu'en mars 2006
					Administrateur	EUSA Pharma	-	-	1/01/2007	-	Administrateur de Elan Corporation Plc. (Dublin – Irlande) de mai 2005 à décembre 2006

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
ANDO Göran 06/03/1949	20/12/2004	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Vice président du Conseil d'administration	Novo Nordisk	A/S	Copenhague – Danemark	9/03/2005	-	Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (Londres – Royaume-Uni) jusqu'en décembre 2006
					Président du Conseil d'administration	Novexel	SA	Romainville – France	12/2004	-	Membre du Conseil scientifique de CBio Pty (Brisbane – Australie) jusqu'en octobre 2006
					Président du Conseil scientifique	Southwest Michigan First	-	Kalamazoo, Michigan – USA	2005	Pas de date d'échéance	Membre du Conseil scientifique de Healthcap AB (Stockholm – Suède) jusqu'en décembre 2006
					Président du Conseil d'administration	Inion	Oy	Tampere - Finlande	-	-	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
KAILIAN Vaughn 10/07/1944	29/06/2001	22/05/2007	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2012	Administrateur	Administrateur	Cephalon	Inc	Frazer, PA - USA	2005	2008 (renouvellement annuel)	
					Président	ViaCell	Inc	Cambridge, MA – USA	2004	2008	Vice-président et Administrateur de Millennium Pharmaceuticals de 2002 à 2004
					Président	Elixir Pharmaceuticals	Inc	Cambridge, MA - USA	2004	Pas de date d'échéance	Administrateur de Amylin, Inc. jusqu'en 2002
					Président	Cerimon	Inc	Boston, MASouth San Francisco, CA – USA	2005	2008 (renouvellement annuel)	Président de Ikaria jusqu'en 2006
					Administrateur	Windhover Information	Inc	Norwalk, CT – USA	2004	Pas de date d'échéance	Président de ViaCell jusqu'en 2006
					Directeur associé	Deerhaven Partners	-	Bodega, CA – USA	2004	Pas de date d'échéance	
					Administrateur	Memory Pharmaceuticals		Montvale, NJ	2006	2008	
					Administrateur	New England Healthcare Institute		Cambridge, MA	2006		
					Administrateur	BIO Ventures for Global Health		Washington DC	2005		
					<i>Associé général</i>	MPM Capital	LLC	Boston MA	2005		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
SAMUELSSON Bengt 21/05/1934	16/12/1998	03/06/2004	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2008	Administrateur	Administrateur	Biotage AB	AB	Uppsala - Suède	2000	-	Administrateur de PharmaciaUpJohn Inc. jusqu'en 2003
					Administrateur	LTB4 Sweden	AB	Stockholm - Suède	2004	2007	Administrateur de Pharmacia Corp. jusqu'en 2003
					Administrateur	Cardoz AB	AB	Stockholm - Suède	2006	2007	Administrateur de Svenska Handelsbanken AB jusqu'en 2003
					Membre du Conseil scientifique	Odlander, Fredrikson & Co (Healthcap)	AB	Stockholm - Suède	1999	2007	Administrateur de Charterhouse Ltd (Oxford - Royaume-Uni) de 2001 à 2003
					Administrateur	Orexo AB (venue aux droits de Biolipox)	AB	Suède	2002	-	Président du Conseil d'Administration de Nobel Foundation (Suède) de 1993 à, 2005
											Administrateur de Biostratum, Inc. (USA) de 2000 à 2005
											Membre d'un comité consultatif d'Apax Partners, Ltd. (Royaume-Uni) de 2002 à 2005
											Administrateur de Life Science Analytics Ltd (Scranton - USA) de 2004 à janvier 2006
											Administrateur d'Apoxis SA (Lausanne - Suisse) de 2004 à 2007
						Administrateur de CCIO Sweden (Stockholm - Suède) de 2005 à 2007					

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
BALDINO Frank, Jr. 10/05/1953	07/03/2001	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration	Cephalon	Inc	Frazer, PA – USA	1987 : PDG et 1999 : Président du Conseil d'administration	-	Administrateur de Biotechnology Industry Organization (BIO) – Etats-Unis jusqu'en 2007
					Administrateur et membre du Comité des rémunérations	Acusphere	Inc	Cambridge, MA – USA	5/04/2001	-	Administrateur et membre du Comité d'audit de Viropharma Inc (Etats-Unis) jusqu'en 2007
					Administrateur	Pharmacoepia	Inc	Princeton, NJ – USA	6/04/2004	6/04/2008	
					Administrateur	Epitome Systems	Inc	Wayne PA – USA	-	-	
					Trustee	Franklin Institute		Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Trustee	Temple University Board of Trustees	Université	Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Administrateur	BioAdvance		Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Administrateur	Quaker BioVentures, LP		Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Trustee – Division Médecine du Sommeil	Harvard – Medical School	Université	Cambridge, MA – PA	-	-	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
BALDINO Frank 10/05/1953	07/03/2001	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Conseiller	HealthCap Fund / Odlander, Fredrikson & Co ;	Privé	Stockholm - Sweden	-	-	
					Conseiller	MPM Asset Management / MPM BioVentures IV	Privé	Boston, MA - USA	-	-	
					Administrateur	PhRMA	Association	Washington, DC - USA	-	-	
					Co-président	PA Biotechnology	Association	Frazer, PA - USA	-	-	

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	
BELINGARD Jean-Luc 28/10/1948	12/12/2002	01/06/2005	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Président Directeur Général	Ipsen	S.A.	Paris - France	2005	-	Vice-Président et Président Directeur Général de Pierre Fabre
					Administrateur	Laboratory Corporation of America Holdings	-	Burlington, NC - USA	1995	-	Président Directeur Général de Biomérieux - Pierre Fabre
					Administrateur	Applera Corporation	-	Norwalk – USA	1993	-	Administrateur d'Exonhit (France)
					Administrateur	INSERM		Paris-France	2006		Membre du Conseil de surveillance de Boehringer Mannheim (Allemagne)
					Administrateur	bioMérieux	S.A.	Marcy l'Etoile - France	2006		

Administrateurs indépendants

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil doit se composer, autant que possible pour moitié, d'administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise.

Lors de sa délibération du 27 juillet 2005, le Conseil s'est ainsi accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social et, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un cocontractant, investisseur détenant plus de 5% du capital social, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Lors de sa délibération du 27 juillet 2007, le Conseil s'est accordé sur le fait que trois administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères arrêtés le 27 juillet 2005 :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité de mandataire social de Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), société à laquelle la Société a consenti une licence, en qualité de consultant de NicOx et de Président du Conseil scientifique de NicOx ;
- Göran Ando en qualité de consultant de la Société ;

alors que Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes des déclarations effectuées en décembre 2007, deux administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard et Jorgen Buus Lassen ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs, ni à leurs Directeurs Généraux. Cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général;
- Göran Ando en qualité de consultant de NicOx SA ;
- Bengt Samuelsson en qualité de consultant et de Président du Comité Scientifique de NicOx SA ;
- Vaughn Kailian et Frank Baldino sont liés comme suit : Vaughn Kailian est administrateur et membre du Comité des rémunérations de Cephalon Inc et Franck Baldino est Président Directeur Général de Céphalon Inc.

- Bengt Samuelsson et Frank Baldino sont liés en qualité, respectivement, de membre du Comité consultatif et de consultant d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap).

Censeurs

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 6 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2007.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Aux termes de l'article 13.1 des statuts, les administrateurs doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis, avec une traduction complète en langue anglaise, à l'issue de chaque réunion du Conseil d'administration. Ils sont communiqués aux administrateurs environ une semaine avant la séance du Conseil d'administration au cours de laquelle ils sont approuvés.

Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement. Il prévoit également que tous les trois ans, un administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, devra conduire une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil, le cas échéant avec l'aide d'un consultant extérieur.

La discussion annuelle du Conseil d'administration concernant son fonctionnement pour l'année 2007 s'est déroulée le 18 décembre 2007. Conformément aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, Vaughn Kailian, administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, a conduit une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil. Dans ce cadre, Vaughn Kailian a adressé à chacun des administrateurs un questionnaire relatif au fonctionnement du Conseil d'administration et s'est entretenu avec chacun d'eux pour recueillir leur appréciation. Il a présenté au Conseil un compte rendu de ses travaux qui concluait que le fonctionnement du Conseil d'administration et les conditions de préparation de ses travaux sont considérés satisfaisants par les administrateurs. Le Conseil d'administration a lors de la séance du 18 décembre 2007 confirmé qu'il considérait que son fonctionnement et les conditions de préparation de ses travaux étaient satisfaisants.

6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé, autant que possible pour moitié, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs devant être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.
- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et ses attributions, lesquelles incluent l'examen de tous les documents comptables ; l'examen des règles comptables et la vérification de leur application ; l'examen des procédures visant à assurer le respect de la réglementation boursière ; les relations avec les Commissaires aux comptes (notamment l'examen des candidatures, la vérification de leur indépendance, la revue de leur plans d'intervention, l'examen des recommandations formulées par les Commissaires aux comptes et de leur mise en œuvre). Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi et l'évaluation des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne visant à évaluer les procédures en vigueur et la mise en œuvre des recommandations résultant desdits audits ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du Groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Règlement intérieur précise que le Comité d'audit se compose, autant que possible, de personnes ayant des compétences financières et comptables, et pour au moins deux tiers d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité d'audit doit se réunir au moins deux fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité d'audit peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne. Il peut également recourir à des experts extérieurs.
- les modalités de fonctionnement et les attributions du Comité des rémunérations, lesquelles incluent l'examen annuel des rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, des avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/ Chief Scientific Officer* ; l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions pour l'ensemble des bénéficiaires ; l'évaluation des projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/Chief Scientific Officer* ; l'examen de l'augmentation annuelle de la masse salariale, la collecte des informations relatives aux rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires

sociaux de la Société et des sociétés qu'elle contrôle . Le Règlement intérieur précise que le Comité des rémunérations se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité des rémunérations doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité des rémunérations peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.

- les modalités de fonctionnement du Comité de gouvernance d'entreprise et ses attributions, lesquelles comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ; l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures pour les fonctions de mandataire social ou pour des postes de Directeur salarié. Le règlement intérieur précise que le Comité de gouvernance d'entreprise se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de déclarer par écrit chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration, lors de sa séance du 15 avril 2003, a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations, dont la rédaction a été mise à jour en 2007 pour se conformer à la réglementation en vigueur, comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles, suggèrent de laisser passer au moins une journée ouvrée après la diffusion d'un communiqué de presse avant d'acheter ou de vendre des titres de la Société, d'éviter les opérations d'achat et de vente rapprochées dans le temps, sauf pour l'exercice de droits sur des bons ou des options de souscription ou d'achat d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avvertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

6.1.3 Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2007, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni sept fois, étant rappelé que le règlement intérieur prévoit un minimum de quatre réunions. Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2007 se répartit comme suit :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
18/01/2007	5	7
28/02/2007	7	7
29/03/2007	7	7
23/05/2007	6	7
27/07/2007	7	7
26/10/2007	7	7
18/12/2007	7	7
Pourcentage	93,88%	–

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, l'ensemble des documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'exercice 2007, notamment délibéré sur les points suivants : augmentation du capital social avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires et subdélégation au Président Directeur Général des pouvoirs nécessaires à cet effet (dans le cadre de cette opération, suspension du droit d'exercer les options de souscription d'actions et des bons de souscription d'actions) ; examen de l'activité de la Société au cours de l'exercice 2006, compte rendu des travaux des Comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise et revue de la composition de ces trois comités ; arrêté des comptes sociaux et consolidés 2006 ; discussion sur l'avancement des collaborations avec Merck et Pfizer ; arrêté des comptes semestriels au 30 juin 2007 ; examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ; répartition des jetons de présence pour 2007 ; rémunération fixe et variable du Président Directeur Général pour 2007 et 2008 ; examen du plan de développement clinique des composés NicOx et des activités de recherche ; discussion sur le développement du naproxcinod (plan de développement, perspectives commerciales et discussions avec des partenaires potentiels) ; point des négociations avec les partenaires potentiels de la Société ; point sur le fonctionnement des accords de partenariat ; budget pour 2007 et 2008 ; actualisation du budget prévisionnel 2007 ; rapport sur le fonctionnement du Conseil et sur le contrôle interne ; rapport de gestion pour 2006 ; évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ; utilisation du programme de rachat d'actions propres ; émission de bons de souscription d'actions ; discussion sur les options stratégiques ; discussion sur l'information financière trimestrielle consolidée ; « business plan » à 3 ans ; approbation préalable de conventions soumises à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce ; évaluation annuelle du fonctionnement du Conseil d'administration ; discussion annuelle sur les risques auxquels la Société est exposée ; examen des états fournis par les administrateurs concernant leurs liens avec la Société ; examen des préconisations du Conseil scientifique et des comités ad hoc.

6.1.4. Direction générale

La Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et

portant le titre de Directeur Général. Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la Direction générale est effectué par le Conseil d'administration lors de la désignation de son Président. Les actionnaires et les tiers en sont informés dans les conditions réglementaires. L'option retenue par le Conseil d'administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'administration ou à l'expiration du mandat du Directeur Général. Lorsque la direction générale de la société est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions relatives au Directeur Général lui sont applicables.

Le Conseil d'administration, lorsqu'il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat qui ne peut excéder celle du mandat du Président. Il détermine sa rémunération. Le Directeur Général doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

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

L'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2005 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi qui venait à expiration à l'issue de cette assemblée pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 2 juin 2005, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 2 juin 2005, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à six années prenant fin à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2005.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 20 décembre 2006, a fixé la rémunération du Président Directeur Général pour 2007, ainsi que la part variable de sa rémunération pour 2006. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, a fixé la rémunération du Président Directeur Général pour 2008, ainsi que la part variable de sa rémunération pour 2007 (voir le paragraphe 6.3.1.).

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeur Général délégué.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés au Directeur Général délégué. Le Conseil fixe sa rémunération. Lorsque le Directeur Général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les Directeurs Généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général. Le nombre maximum des Directeurs Généraux délégués est fixé à cinq.

Les Directeurs Généraux délégués doivent être âgés de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général délégué concerné sera réputé démissionnaire

d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général délégué sera nommé.

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

6.1.5 Comité de direction

Le Comité de direction de NicOx se compose actuellement de 9 personnes.

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (54)	1996	Président Directeur Général
Pascal Pfister (49)	2007	Chief Scientific Officer
Eric Castaldi (43)	1998	Directeur Financier
Damian Marron (45) ⁽¹⁾	2002	Executive Vice President Corporate Development
Staffan Strömberg (40)	2005	Vice President Drug Development
Ennio Ongini (56)	2000	Vice Président de la Recherche
Maarten Beekman (48)	2005	Vice President Clinical Development
Philippe Serrano (39)	2002	Vice President Regulatory Affairs
Sanjiv Sharma (52)	2007	Vice President Commercial Affairs

⁽¹⁾ *Damian Marron, précédemment Vice President Corporate Development, a été nommé Executive Vice President Corporate Development à effet du 1er janvier 2008.*

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et de Novexel SA, société française de recherche et développement dans le domaine des anti-infectieux. Il est également Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne de recherche et développement en dermatologie.

Eric Castaldi est Directeur Financier de NicOx. Eric Castaldi a obtenu son diplôme de finance, de gestion et de comptabilité de l'Université de Nice en 1986. Avant de rejoindre la Société, il était Directeur Financier et Directeur des Opérations (Chief Operating Officer), en charge des activités en France et en Belgique, de Safety Kleen Corporation, société américaine de traitement des déchets. De 1989 à 1997, il était Directeur Financier et Directeur des Opérations (Chief Operating Officer), en charge des activités en France et en Allemagne, de My Kinda Town, plc, société européenne de loisirs. Durant cette période, il a participé à l'introduction en bourse de Londres (London stock exchange) de cette société en mai 1994. De 1986 à 1989, il a été contrôleur de gestion du Centre de Recherche et Développement de Sophia Antipolis de Cordis Corporation, société américaine spécialisée dans l'instrumentation bio-chirurgicale.

Damian Marron est Executive Vice Président Corporate Development. Damian Marron a obtenu son diplôme en pharmacologie avec mention de l'Université de Liverpool en 1985 et l'a complété par des travaux de recherche dans le domaine des anticorps monoclonaux au sein du service de radiothérapie cancéreuse de l'Université. Damian Marron a une grande expérience de l'industrie pharmaceutique au niveau international, en particulier dans les domaines des licences, de la recherche et développement et, des ventes et marketing. Avant de rejoindre NicOx en 2002, Damian Marron était, depuis 1997, à la tête de la division européenne de Business Development chez 3M Pharmaceuticals. Il a été responsable de plusieurs accords de licence et distribution. De 1995 à 1997, il a occupé le poste de Responsable du Bureau du Royaume-Uni au sein de Orphan Europe, société spécialisée dans les médicaments orphelins. De 1992 à 1995, il a travaillé pour Rhône-Poulenc Rorer, d'abord comme Coordinateur de Recherche Clinique Senior en oncologie puis

comme Responsable des Opérations Cliniques au sein de la joint venture Chugai-Rhône-Poulenc. Entre 1987 et 1992, il a occupé les fonctions d'attaché de Recherche Clinique dans le domaine du système nerveux central et de chercheur en biologie cellulaire chez Glaxo.

Pascal Pfister est Chief Scientific Officer. Il est Docteur en médecine, diplômé de la faculté de médecine Necker de l'Université René Descartes à Paris et diplômé de médecine pharmaceutique. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, le Dr. Pfister a effectué un post-doctorat au cours duquel il a étudié les médicaments affectant le métabolisme des lipides à l'Institut de Recherche Clinique de Montréal au Canada. La carrière de dirigeant du Dr. Pascal Pfister compte 19 années passées au sein des laboratoires pharmaceutiques Sandoz puis Novartis en France, en Suisse et aux Etats-Unis où il a occupé des postes à responsabilité croissante dans divers domaines thérapeutiques, notamment ceux des maladies inflammatoires et cardiométaboliques. Avant de rejoindre NicOx en juillet 2007, il était Vice-Président « Global Therapeutic Area Head for Respiratory & Dermatology, Clinical Development & Medical Affairs et était chargé de diriger une équipe importante répartie à travers l'Europe et les Etats-Unis. Il a participé avec succès au développement puis à la mise sur le marché et aux activités de marketing de plusieurs médicaments dont Lescol (fluvastatine) pour le traitement de l'hypercholestérolémie et Foradil et Xolair pour le traitement de l'asthme. Le Dr. Pfister a par ailleurs été activement impliqué dans des procédures d'optimisation des dernières étapes des programmes de développement du Starlix, un médicament pour le traitement du diabète de type 2 et du Prexige, un inhibiteur de la COX-2 pour le traitement de l'arthrose. Il a dirigé les équipes de support médical du lancement d'Elidel pour la dermatite atopique, de Zelnorm pour le traitement du syndrome du colon irritable aux Etats-Unis et au niveau international de Myfortic et Certican pour la prévention du rejet de la greffe d'organe.

Staffan Stömberg est Vice Président Drug Development. Il a obtenu son diplôme de chimie au « Royal Institute of Technology » à Stockholm, Suède. En qualité de Vice Président « Drug Development », le Dr. Strömberg est responsable du développement pré-clinique et de la gestion des projets de la Société. Il supervise la chimie-formulation, la production, la pharmacocinétique et le métabolisme ainsi que l'assurance qualité. Avant de rejoindre NicOx, le Dr. Strömberg occupait la fonction de Directeur du « Neuroscience Portfolio Optimization » chez AstraZeneca plc., ce après avoir occupé d'autres postes au sein d'AstraZeneca dont celui de « Project Manager » concernant les composés donneurs d'oxyde nitrique inhibiteurs des COX. Avec 10 années d'expérience en découverte de médicaments, le Dr. Strömberg a également été « Head of Research and Development » chez Swedish Orphan AB où il était membre de l'équipe de direction et responsable du « strategic portfolio management » à toutes les étapes du développement.

Ennio Ongini est Vice Président de la Recherche. Le Dr. Ongini est diplômé de Sciences Biologiques avec une spécialisation en Pharmacologie et en Toxicologie à l'Ecole de Pharmacie de Milan, Italie. Le Dr Ongini a plus de 25 années d'expérience en découverte de médicaments. Il a publié plus de 200 articles dans des revues dans les domaines de la chimie médicinale, de la pharmacologie et de la tolérabilité du médicament. Avant de rejoindre NicOx, Ennio Ongini a occupé diverses fonctions de direction à l'Institut de Recherche Schering-Plough dont, en dernier lieu, celle de Directeur de la Recherche à Milan, San Raffaele Science Park. Il a été Researcher au National Institute of Health à Rome et conférencier dans de nombreux symposiums et conférences scientifiques. De plus, il est cité comme référence dans des journaux scientifiques et est impliqué dans l'évaluation de projets de recherche pour l'Union Européenne. Il est membre des Comités Scientifiques de Index Ventures, un fonds d'investissement leader dans les sciences de la vie et le secteur des biotechnologies, et de la jeune pousse PharmaEste.

Maarten Beekman est Vice Président Clinical Development. Il a obtenu son diplôme de Docteur en Médecine à l'Université de Utrecht, aux Pays-Bas (1987) et a débuté sa carrière dans l'Industrie Pharmaceutique en 1988 chez Eli Lilly où il a occupé la fonction de Médecin en Recherche Clinique. Il possède une grande expérience en développement clinique international, y compris les biostatistiques et la gestion de base de données, la rédaction médicale, la gestion et la formation aux procédures opérationnelles standard ainsi que la sous-traitance et la gestion des CROs. Avant de rejoindre NicOx en juillet 2005 en tant que Vice-Président Développement Clinique, il dirigeait le bureau d'i3 Research en France, une « full service » CRO (Paris, France). Avant cela il était « Global Vice President, Clinical Development » au sein d'Orion Pharma (Espoo, Finlande). De 1996 à 2001, il a occupé la fonction de Directeur Europe, Développement Clinique, chez Allergan (Sophia-Antipolis, France) et était « Global e-Clinical Project Leader » où il développait et appliquait sa stratégie « e-clinical » (Irvine, Californie). Avant d'accepter le poste de Directeur du Développement Clinique au « Genetics Institute of Europe » (Paris, France), une société de biotechnologie américaine, il a travaillé trois ans pour Organon Teknika en tant que Manager,

Services Cliniques (Turnhout, Belgique). Il a développé un intérêt particulier et acquis une vaste expérience dans le développement de l'intelligence émotionnelle (INSEAD, Fontainebleau, France) et dans le « change management » (Henley, Royaume Uni).

Philippe Serrano est Vice Président Affaires Réglementaires. Lauréat de la faculté de pharmacie de Montpellier, il est titulaire d'un diplôme de docteur d'Etat en pharmacie ainsi que d'une maîtrise des sciences biologiques et médicales (faculté de pharmacie de Montpellier) et d'un diplôme d'étude approfondie en pharmacologie de la faculté des sciences et technologies du Languedoc. De 1997 à 2000, il a obtenu des certificats de management (management général, marketing, ressources humaines, gestion de l'innovation, prospective et organisation de la recherche) au Conservatoire des Arts et Métiers à Paris. Avant de rejoindre NicOx, Philippe Serrano était directeur associé au sein du département affaires réglementaires globales d'Aventis, basé dans le New Jersey aux Etats-Unis (2000-2002). Précédemment, il occupait la fonction de manager affaires réglementaires stratégie et liaison Europe et de senior regulatory officer dans le département CMC monde d'Aventis à Paris. Auparavant, il était senior regulatory officer pour le groupe Baxter Healthcare, division Biotech.

Sanjiv Sharma est Vice Président Affaires Commerciales. Il a obtenu un MBA en 1997 de la « Richard Ivey School of Business » à l'Université de Western Ontario au Canada et a été désigné en qualité de « Ivey Scholar for Scholastic Excellence ». Il a une solide expérience dans l'industrie pharmaceutique, particulièrement dans le lancement de nouveaux produits, le marketing et le management des ventes. Avant de rejoindre NicOx en avril 2007, M. Sharma dirigeait le « Strategic Marketing & Business Analysis » au sein de Biovail Pharmaceuticals Inc. aux Etats-Unis où il était responsable de la commercialisation des nouveaux produits et du management stratégique du cycle de vie des médicaments dans cinq domaines thérapeutiques. Il a notamment géré la franchise d'Ultram ER pour le traitement de la douleur chronique chez l'adulte et celle de Wellbutrin pour le traitement de la dépression. Auparavant, il avait travaillé pour Sanofi-Aventis et pour les sociétés desquelles elle est issue, à différents postes de responsabilité croissante jusqu'à sa nomination en qualité de Directeur Commercialisation des Nouveaux Produits ; Métabolisme & Cardiovasculaire ; Marketing Mondial. Il a joué un rôle significatif dans la mise sur le marché réussie, la commercialisation ou le management du cycle de vie de nombreux produits aux Etats-Unis, au Canada et dans le monde, tels qu'Actonel pour le traitement de l'ostéoporose et Cardizem, Lovex, Altace pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

6.1.6 Conseil Scientifique et Comités de consultation *ad hoc*

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique a pour fonction de conseiller la Société dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement doit être poursuivi et promouvoir les contacts avec les principaux centres et experts. Le Conseil scientifique est constitué d'une équipe restreinte d'experts acceptant de se rendre disponible sur demande pour répondre à des questions spécifiques : le Professeur Shepherd, le Professeur Moncada, le Professeur FitzGerald, le Professeur Schnitzer et le Professeur Samuelsson. Il est présidé par le Professeur Samuelsson qui est par ailleurs administrateur de la Société.

Le Professeur Shepherd est diplômé en biochimie de l'Université de Glasgow, Grande-Bretagne, où il a obtenu son doctorat en 1972. Il est membre du *Royal College of Pathologists* de Londres, du *Royal College of Physicians and Surgeons* de Glasgow et de la *Royal Society* d'Edinbourg. Le Professeur Shepherd a participé à des programmes de recherche au sein du *Baylor College of Medicine*, Texas, Etats-Unis, de l'Hopital Cantonal de Genève, Suisse, et de l'Université d'Helsinki, Finlande. Il est membre d'un grand nombre d'organisations dont l'objet est l'étude et la prévention des maladies cardiovasculaires, notamment le conseil consultatif du *Coronary Prevention Group* à Londres et d'une division de la Commission Européenne visant à standardiser la mesure des lipoprotéines en Europe. Il est membre fondateur de la *British Hyperlipidaemia Association* et de la *Asian Pacific Society of Artherosclerosis and Vascular Disease*. Les travaux de recherche du Professeur Shepherd portent principalement sur l'appréhension des facteurs responsables du développement des maladies coronariennes, notamment sur le rôle de l'hérédité et de l'environnement dans la régulation des niveaux de lipides dans le sang.

Le Professeur Moncada est Directeur du *Wolfson Institute of Biomedical Research* à l'*University College* de Londres. Il a obtenu un Doctorat du *Royal College of Surgeons* à Londres et a été, de 1986 à 1995, Directeur de la recherche des *Wellcome Research Laboratories*. Il a participé à la découverte du mécanisme d'action des médicaments « aspirine-like » et plus récemment à la découverte de la prostacycline, un vasodilatateur puissant et un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, de l'enzyme thromboxane synthétase et de l'oxyde nitrique. Le Pr. Moncada a publié plus de 700 articles scientifiques dans le domaine de la recherche cardio-vasculaire et de l'inflammation et a écrit plusieurs ouvrages sur le sujet. Il est membre (*Fellow*) de la *Royal Society* et du *Royal College of Physicians*, et membre de la *National Academy of Sciences of United States of America*. Il a reçu de nombreux prix, notamment l'*Amsterdam Prize for Medicine* et la médaille royale (*Royal Medal*) de la *Royal Society*.

Le Professeur FitzGerald est Président du département de pharmacologie de l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis) et Directeur de l'*Institute for Transnational Medicine and Therapeutics* de l'Université de Pennsylvanie. Auteur de très nombreux articles faisant référence, le Professeur FitzGerald est investigateur principal de nombreuses études cliniques.

Le Professeur Schnitzer est Professeur de Rhumatologie et Doyen assistant pour les études cliniques à l'Université Feinberg de Chicago (Etats-Unis). Auparavant, il a été, au sein du département de médecine interne du centre médical Rush-Presbyterian-St. Luke's à Chicago, Professeur et Directeur de la section Rumathologie, Directeur de la section de médecine gériatrique et co-directeur du Centre de Recherche sur la Santé et le Vieillessement. Il a également été Directeur médical et consultant de nombreuses institutions, notamment du Centre médical Johnston R. Bowman pour les Personnes Agées et du Centre de Réhabilitation Marianjoy. Il a obtenu des licences de lettres et de médecine respectivement des Universités de Princeton et de Harvard. Il a achevé son internat et sa période de spécialisation au Johns Hopkins Hospital à Baltimore, Maryland. Il a écrit plus de 100 articles, chapitres de livres et résumés relatifs à l'arthrose et à la gestion de la douleur. Il a été publié dans de nombreuses revues médicales, notamment *New England Journal of Medicine*, *American Journal of Medicine*, *Arthritis and Rheumatism*, *Journal of Rheumatology*, *Journal of Virology*, *Clinical Therapeutics*, etc. Il a également participé au *Cecil Textbook of Medicine*, manuel faisant autorité dans le cadre des études de médecine. Le Professeur Schnitzer intervient également pour la Société en qualité de consultant et, dans ce cadre, participe activement à l'élaboration de la stratégie de développement clinique des composés NicOx, notamment du développement en phase 3 du naproxcinod, et à la définition des profils produit des composés

Le Conseil scientifique de la Société s'est réuni le 12 juin et le 6 décembre 2007. Lors de la réunion du 12 juin 2007, le Comité scientifique a notamment examiné les projets de recherche de la Société, le développement du NCX 6560, un nouvel inhibiteur de synthèse de cholestérol pour le traitement des pathologies cardiovasculaires, les activités conduites dans le cadre des collaborations avec Merck et Pfizer, les travaux conduits sur les bio-marqueurs de l'oxyde nitrique, le métabolisme de l'oxyde nitrique. Lors de la réunion du 6 décembre 2007, le Conseil scientifique a examiné les projets de recherche de la Société, les travaux conduits sur les bio-marqueurs de l'oxyde nitrique, les propriétés de l'oxyde nitrique pour le traitement des pathologies musculaires et du syndrome métabolique, les effets des médicaments anti inflammatoires sur les cellules vasculaires et cellules sanguines.

Comités de consultation ad hoc

La Société organise régulièrement des réunions de Comités de consultation *ad hoc* constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer la Société dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés.

Au cours de l'année 2007, deux réunions de Comités *ad hoc* ont été organisées : les 3 octobre 2007 concernant le développement du NCX 6560 et le 19 et 20 octobre 2007 concernant le naproxcinod.

Les experts réunis le 3 octobre ont examiné les données pré-cliniques collectées sur le NCX 6560, les données scientifiques qui accréditent le développement de ce composé et le programme de développement clinique le concernant. Les experts en rhumatologie, gastro-entérologie et cardiologie réunis les 19 et 20 octobre 2007 ont examiné les données obtenues sur le naproxcinod, notamment en ce qui concerne son dosage, son effet sur la tension artérielle et son positionnement à la lumière des besoins médicaux dans le domaine du traitement de l'arthrose.

Le 7 février 2008, a été organisée la réunion d'un Comité *ad hoc* concernant le naproxinod et regroupant des experts des domaines de la cardiologie et de la néphrologie. Les objectifs de cette réunion étaient de consulter des experts sur les problématiques cardiovasculaires liées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux inhibiteurs de la COX-2, d'examiner les données obtenues sur le naproxinod et la communication associée aux potentiels bénéfiques cardiovasculaires associés au naproxinod.

6.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES

Le Conseil d'administration comporte trois Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil d'administration : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et le Comité de gouvernance d'entreprise.

Comité d'audit

Au cours de l'exercice 2007, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard (décision du Conseil d'administration du 20 décembre 2006). Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2007, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été considérés indépendants par le Conseil d'administration le 25 juillet 2006.

Le Comité d'audit est chargé d'examiner les documents comptables ; les règles comptables mises en œuvre ; les procédures en place pour assurer le respect de la réglementation boursière et les relations avec les Commissaires aux comptes. Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Comité d'audit rend compte régulièrement de ses travaux auprès du Conseil d'administration et formule des recommandations.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 93,33% à ces cinq réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2006, incluant l'examen des engagements hors bilan, la revue des comptes semestriels 2007, la revue de l'information trimestrielle consolidée, l'examen du plan à trois ans et des projections de trésorerie pour 2007 à 2009, la revue des principaux points d'audit, l'examen de la mise en œuvre du contrôle interne et une discussion sur les processus d'évaluation des risques, la mise en œuvre du budget de l'année 2007, la revue du budget pour 2008, l'examen des propositions d'honoraires des Commissaires aux comptes, et le suivi de la mise en œuvre du nouvel outil informatique (SAP).

Le Directeur Financier et les Commissaires aux comptes ont participé aux cinq réunions du Comité d'audit en 2007.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des rémunérations était composé de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson (décision du Conseil d'administration du 20 décembre 2006). Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 27 juillet 2007 a considéré que Göran Ando et Bengt Samuelsson devaient être considérés comme non-indépendants au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés le 27 juillet 2005, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social de Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), société à laquelle NicOx a consenti une licence et préside le Comité scientifique, et que Göran Ando est lié par un contrat de consultant avec la Société.

Le Comité des rémunérations est chargé d'examiner annuellement les rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, les avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le

titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de Head of R&D/ Chief Scientific Officer ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner le plan d'attribution à long terme d'options pour l'ensemble des bénéficiaires ; d'examiner les projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de Head of R&D/Chief Scientific Officer.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100%. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : les recrutements, les niveaux de salaires des directeurs ; la rémunération fixe et variable du Président Directeur Général pour 2008 ; la masse salariale pour 2007 et pour 2008 ; les outils de fidélisation du personnel ; la répartition des jetons de présence entre les administrateurs ; la part variable de la rémunération des directeurs ; les attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, ont été de procéder à l'attribution systématique d'options aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonctions aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2007, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs faisant partie du Comité de gouvernance d'entreprise ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2007, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil le 27 juillet 2005 sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise.

Les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration, l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de directeur.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur la composition des comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise, l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, l'identification des risques auxquels la Société est exposée, les liens pouvant exister entre les administrateurs et entre les administrateurs et le Groupe, et les conventions réglementées avec des parties liées au sens de l'article L.225-38 du Code de commerce.

La Société se conforme aux recommandations du rapport consolidé AFEP – MEDEF sur le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées.

6.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

6.3.1 Rémunération des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2007 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2007 (7 personnes) s'est élevé à environ € 864 029 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat) et se répartit de la façon suivante :

Mandataires sociaux	Jetons de présence		Rémunération brute fixe		Rémunération brute variable		Avantages en nature	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
	Michele Garufi (SA)	-	-	€280 000	€330 000	€200 000	€148 500	€5 529
Jean-Luc Bélingard (SA)	€60 000	€60 000	-	-	-	-	-	-
Bengt Samuelsson (SA)	€50 000	€50 000	€30 000(1)	€30 000(1)	-	-	-	-
Frank Baldino (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Jörgen Buus Lassen (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Vaughn Kailian (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Göran Ando (SA)	€50 000	€50 000	€40 000(2)	€40 000(3)	-	-	-	-
TOTAL	€310 000	€310 000	€350 000	€400 000	€200 000	€148 500	€5 529	€ 5 529

- (1) Au titre d'un contrat de consultant portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe. Ce contrat a été conclu le 1er mars 2006 pour une durée d'une année renouvelable tacitement une fois ; il a pris fin le 28 février 2008 et a été remplacé par un nouveau contrat signé le 7 février 2008 à effet du 1^{er} mars 2008, et notifié aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée avec AR en date du 12 février 2008.
- (2) Au titre d'un contrat de consultant du 27 octobre 2006 avec effet au 1^{er} janvier 2006 et ayant pris fin le 31 décembre 2006, portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la finance, les accords de licence, la recherche et le développement, la participation aux réunions du Comité de direction.
- (3) Au titre du contrat de consultant du 26 décembre 2006 avec effet au 1^{er} janvier 2007 et ayant pris fin le 31 décembre 2007 portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 105 396 en 2007.

Le 1^{er} mars 2006, la Société a conclu avec Bengt Samuelsson un contrat portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, il est prévu que Bengt Samuelsson présidera deux réunions annuelles du Comité Scientifique. Ce contrat, à effet du 1^{er} mars 2006, a pris fin le 28 février 2008. Au titre de ce contrat, Bengt Samuelsson a reçu €30 000 au cours de l'année 2007.

Ce contrat est remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et signé le 7 février 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008.

Le 19 décembre 2007 la Société a conclu avec Göran Ando un contrat de consultant à échéance du 31 décembre 2008 pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction. Il prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle 40 000 euros. Le contrat du 19 décembre 2007 remplace un précédent contrat de consultant du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait pour objet la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la finance, les accords de licence, la recherche et le développement, la participation aux réunions du Comité de direction. En exécution de ce contrat, Göran Ando a reçu €40 000 au titre de 2007.

Président Directeur Général de la Société - La rémunération brute fixe versée en 2007 à Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, s'est élevée à €330 000, en application des délibérations du Conseil d'administration du 20 décembre 2006, étant rappelé qu'elle était de €280 000 en 2006.

En application de la décision du Conseil d'administration de la Société du 20 décembre 2006, Michele Garufi a reçu, en 2007, un bonus de €200 000 au titre de 2006, soit 71% de sa rémunération fixe, les objectifs du Groupe pour 2006 ayant été largement dépassés.

Par délibération du 20 décembre 2006, le Conseil d'administration de la Société a décidé que la part variable de la rémunération de Michele Garufi au titre de 2007, fonction de la réalisation des objectifs du Groupe pour 2007, pourrait atteindre 50% de la rémunération fixe et que la rémunération de Michele Garufi au titre de 2007 comprendrait l'usage d'un véhicule de fonction ainsi que l'usage d'un emplacement de parking à Milan. Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration, a décidé d'allouer à Michele Garufi un bonus pour 2007 de €148 500. Ainsi, pour 2007, la rémunération variable a représenté 45% de la rémunération fixe reçue par Michele Garufi.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 18 décembre 2007 de fixer la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2008, à €330 000 et a décidé qu'à cette rémunération fixe pourrait s'ajouter un bonus pouvant atteindre 50% du montant de la rémunération fixe, déterminé en fonction de la réalisation des objectifs de la Société pour 2008. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2008 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan.

Michele Garufi ne perçoit pas de jetons de présence.

Autres administrateurs de la Société - Les jetons de présence au titre de 2007 ont été répartis par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 de manière inégalitaire pour tenir compte du fait que Jean-Luc Bélingard a présidé les travaux du Comité d'audit. Ainsi, Bengt Samuelsson, Frank Baldino, Jörgen Buus Lassen, Vaughn Kailian et Göran Ando ont reçu, en 2008, des jetons de présence au titre de 2007 d'un montant de €50 000 chacun. Jean-Luc Bélingard, Président du Comité d'audit, a reçu, en 2008, des jetons de présence au titre de 2007 d'un montant de €60 000. Göran Ando a par ailleurs reçu, au titre de 2007, une somme de €40 000 en exécution d'un contrat de consultant du 26 décembre 2006 à effet du 1^{er} janvier 2007 portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment, des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction. Ce contrat du 26 décembre 2006 remplaçait un précédent contrat du 27 octobre 2006 qui faisait lui-même suite à un contrat du 7 janvier 2005. Bengt Samuelsson a également reçu, au titre de 2007, une somme de €30 000 en exécution d'un contrat de consultant du 1^{er} mars 2006 portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe.

Il n'existe pas de provision enregistrée par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages.

6.3.2 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

Les 222 500 options de souscription d'actions attribuées à des mandataires sociaux en circulation au 26 février 2008 permettraient de souscrire, après ajustement conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, un total de 236 096 actions :

Mandataires sociaux	Nombre d'options attribuées	Nombre d'actions pouvant être souscrites(1)	Prix en € par option	Date d'expiration	Autorisation
Attribution du 13 novembre 2002					
Michele Garufi	24 000	25 467	15,67	12-nov-2008	Assemblée du 28 mai 1999
Attribution du 15 avril 2003					
Michele Garufi	25 000	26 528	2,02	14-avr-2009	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 6 avril 2005					
Michele Garufi	40 000	42 444	4,08	5-avr-2011	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 2 juin 2005					
Michele Garufi	80 000	84 888	4,10	1-juin-2011	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 30 janvier 2006					
Michele Garufi	53 500	56 769	3,49	30 janvier 2012	Assemblée du 1er juin 2005
TOTAL	222 500	236 096	4,96 (2)		

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales.

(2) correspond au prix moyen pondéré

Aucune option d'achat d'action n'a été attribuée.

Il n'y a pas eu, pendant la durée de l'exercice, de levée d'option de souscription d'actions par les mandataires sociaux de la Société.

6.3.3 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration a émis au profit de mandataires sociaux de la Société un total de 140 000 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 140 000 actions.

Les 465 000 bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2007, permettent de souscrire un total de 486 076,05 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 :

Mandataires sociaux	Nombre de bons de souscription d'actions émis et non encore exercés	Prix d'exercice en €par bon	Date d'expiration	Nombre d'actions auxquels ces bons donnent droit(1)
<u>Emission juillet 2003</u>				
Vaughn Kailian	17 000	5,20	22-juil-2008	18 038,53
Jean-Luc Belingard	51 000	5,20	22-juil-2008	54 115,59
Frank Baldino	17 000	5,20	22-juil-2008	18 038,53
<u>Emission octobre 2004</u>				
Jörgen Buus Lassen	10 000	3,94	18-oct-2009	10 610,90
Bengt Samuelsson	10 000	3,94	18-oct-2009	10 610,90
<u>Emission juin 2005</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Frank Baldino	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Göran Ando	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Jean-Luc Bélingard	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Jörgen Buus Lassen	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Vaughn Kailian	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
<u>Emission juin 2006</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Jörgen Buus Lassen	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Frank Baldino	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Vaughn Kailian	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Jean-Luc Bélingard	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Göran Ando	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
<u>Emission mai 2007</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Jörgen Buus Lassen	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Frank Baldino	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Vaughn Kailian	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Jean-Luc Bélingard	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Göran Ando	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
TOTAL	465 000			486 076,05

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires;
- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

6.3.4 Actions gratuites émises au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration a attribué au profit d'un mandataire social de la Société, Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 53 500 actions gratuites.

Ces actions gratuites, attribuées le 23 mai 2007, sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans. A l'issue de cette période d'acquisition, 90% des actions seront cessibles immédiatement, étant précisé que, s'agissant des 10% restants, le Conseil d'administration a décidé que par dérogation aux dispositions du règlement du plan et en application des dispositions légales, elles devront être conservées par l'intéressé au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

Mandataires sociaux	Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises	Nombre d'actions gratuites soumises à un engagement de conservation	Autorisation
Michele Garufi	23 mai 2007	53 500	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
TOTAL		53 500	-	-	

6.3.5 Indemnités de départ au profit de mandataires sociaux

Le seul administrateur pouvant bénéficier d'une indemnité de départ est Michele Garufi, le Conseil d'administration de la Société ayant décidé, par délibération du 2 juin 2005, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cette indemnité pourrait notamment être versée si les fonctions de Michele Garufi prenaient fin en conséquence d'un changement de contrôle suite à une offre publique. La Société sera amenée à ré-examiner les conditions de cette indemnisation conformément à la réglementation.

Il est précisé qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

6.3.6 Opérations réalisées par les dirigeants et leurs proches sur les titres de la Société

En application de l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier, il a été procédé, sous la forme prescrite par les articles 222-14 et 222-15 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, à la déclaration des opérations réalisées par un dirigeant au cours de l'année 2007 à savoir :

- la vente de 40 003 droits préférentiels de souscription NicOx par Eric Castaldi, Directeur Financier de NicOx S.A., le 30 janvier 2007, pour un montant de €53 203,99;
- la vente de 125 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 30 janvier 2007, pour un montant de €166 250;
- la vente de 65 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 30 janvier 2007, pour un montant de €84 500;
- la vente de 50 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 30 janvier 2007, pour un montant de €66 000.
- la vente de 30 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 30 janvier 2007, pour un montant de €40 500.

- la vente de 55 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 2 février 2007, pour un montant de €57 200.
- la vente de 26 103 droits préférentiels de souscription NicOx par Bengt Samuelsson, Administrateur de NicOx S.A., le 1er février 2007, pour un montant de €30 801,54;
- la vente de 100 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 1er février 2007, pour un montant de €105 000;
- la vente de 50 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 2 février 2007, pour un montant de €52 500;
- la vente de 100 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 1er février 2007, pour un montant de €111 000 ;
- la vente de 129 521 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 2 février 2007, pour un montant de €132 111,42;
- la vente de 50 000 droits préférentiels de souscription NicOx par Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx S.A., le 2 février 2007, pour un montant de €50 500.
- la souscription de 2 334 actions NicOx par Ennio Ongini, Vice Président de la Recherche, le 16 février 2007, pour un montant de €33 142,80.
- la vente de 10 003 droits préférentiels de souscription NicOx par Jorgen Buus Lassen, Administrateur de NicOx S.A., le 5 février 2007, pour un montant de €10 403,12.

6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, ACTIONS GRATUITES)

Options de souscription d'actions

Les treize bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'options de souscription d'actions au cours de l'année 2007 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, un total de 115 000 options de souscription d'actions permettant de souscrire 115 000 actions.

Le prix moyen pondéré de souscription s'élève à €17,71.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2007 :

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties durant l'exercice aux treize ⁽¹⁾ salariés dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions et options levées par ces derniers	Nombre d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Nombre d'actions pouvant être souscrites ⁽²⁾	Prix moyen pondéré en €	Plan
Options consenties, <u>durant l'exercice</u> , par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux treize ⁽¹⁾ salariés de l'émetteur et de toutes les sociétés comprises dans ce périmètre, dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions (information globale)	70 000	70 000	17,71	Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2005
	45 000	45 000		Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2006
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	46 000	59 425	10,35	Assemblée Générale du 28 mai 1999
	7 644	8 112		Assemblée Générale du 5 juin 2002

(1) Il est précisé que dix salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne treize salariés et non dix.

(2) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales.

Actions gratuites

Les dix bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites au cours de l'année 2007 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, un total de 252 500 actions gratuites d'une valeur nominale de 50 500 euro et d'une valeur comptable totale de €1 150 786.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2007 :

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salariés ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, <u>durant l'exercice</u> , aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	252 500	Assemblée Générale du 22 mai 2007
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	-	-

6.5 RÉMUNÉRATION, ATTRIBUTIONS D'OPTIONS, DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET D' ACTIONS GRATUITES AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2007 attribué aux membres du comité de direction (9 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à €4 124 995,94 sur l'exercice 2007, incluant l'attribution d'actions gratuites pour un montant de €1 107 853. NicOx a par ailleurs souscrit une police d'assurance couvrant la responsabilité des administrateurs et cadres-dirigeants à raison de leurs fonctions. Les primes versées à ce titre en 2007 se sont élevées à €99 000.

Au 31 décembre 2007, les membres du Comité de Direction détenaient 796 900 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 888 046 actions, ce nombre d'actions étant ajusté pour tenir compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007.

Au 31 décembre 2007, les membres du Comité de Direction s'étaient vus attribuer un total de 261 000 actions gratuites. Le Conseil a fixé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

6.6 INDEMNITES DE DEPART AU PROFIT DE SALARIES SUITE A UNE OFFRE PUBLIQUE

La Société a mis en place des dispositions contractuelles prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou de changement de contrôle se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle de la Société interviendrait. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat.

6.7 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

6.7.1. Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce

Le 19 décembre 2007, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant (i) de potentielles opportunités de fusion/acquisition pour assurer une croissance externe et (ii) le programme de développement de Phase 3 pour naproxinod. Le contrat du 19 décembre 2007, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008 et sera soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale. Cette convention remplace un contrat du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait le même objet et prévoyait également la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Le contrat du 26 décembre 2006 avait été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 16 janvier 2007 et approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Le contrat du 26 décembre 2006 faisait lui-même suite à un contrat du 27 octobre 2006 qui a pris fin le 31 décembre 2006.

Le 1^{er} mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche ; le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention, conformément aux termes l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 7 mars 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Ce contrat a pris fin le 28 février 2008 et est remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et signé le 7 février 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1^{er} août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Il est rappelé que selon délibération du 2 juin 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce a été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1^{er} mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2007, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx SA et Biolipox, devenue Orexo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

6.7.2. Conventions visées à l'article L.225-39 du Code de commerce

Trois conventions courantes conclues à des conditions normales soumises aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce ont été conclues au cours de l'exercice 2007 :

- Amendement n°2 au contrat de prestation de services avec NicOx Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 20 juillet 2007 avec effet rétroactif au 1er janvier 2007 prévoyant que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société. NicOx Srl a facturé un total de €46 446 à NicOx SA au titre de cette convention
- Contrat de prestations de services techniques et de management, a effet du 1er janvier 2007, conclu le 11 décembre 2007, dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Inc. de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion, et en matière de recherche et développement clinique et de marketing, en fonction des demandes exprimées par NicOx Inc. et de l'expertise dont dispose NicOx SA. Au titre de l'exercice 2007, NicOx SA a facturé à NicOx Inc. €106 280 au titre de cette convention.
- Amendement n°1 au contrat de prix de transfert du 28 juillet 2000 entre NicOx SA et NicOx Inc. conclu le 11 décembre 2007. Cet amendement a pour objet d'une part d'étendre la nature des services rendus pour inclure des activités cliniques, notamment le suivi des études cliniques en Amérique du nord, et les activités commerciales, notamment les activités de promotion, de commercialisation, d'étude de marché, l'organisation de réunions scientifiques avec des spécialistes et d'autre part de prévoir que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

La liste et l'objet des conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues antérieurement et qui ont été poursuivies au cours de l'exercice sont les suivants :

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Srl au profit de NicOx SA sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2007, les charges comptabilisées chez NicOx Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à €7 598 916. Ce contrat a été amendé le 14 novembre 2005 et le 20 juillet 2007.
- Amendement n°1 au contrat de prestation de services avec NicOx Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 14 novembre 2005 avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2005 prévoyant que le coût des services rendus par NicOx Srl ne sera pas soumis à la rémunération prévue à l'article 2 du contrat de prestation de services du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts seront couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.
- Contrat de prix de transfert avec la filiale américaine NicOx Inc. signé le 28 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Inc. au profit de NicOx SA, sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat est demeuré en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. entre le 30 juin 2003 et le 1er février 2007, date à laquelle NicOx Inc. a repris une activité aux fins, notamment, de coordonner les activités cliniques de la Société en Amérique du Nord et de préparer la commercialisation du naproxinod aux Etats-Unis. Les charges comptabilisées chez NicOx Inc et refacturées à NicOx SA se sont élevées à 3 128 289 dollars US, soit €2 179 084. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.
- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4%. Au cours de l'exercice 2007, il n'y a eu aucun intérêt facturé à ce titre.

- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx SA à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.
- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.
- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx SA à NicOx Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Srl et de l'expertise dont dispose NicOx SA. Au titre de l'exercice 2007, NicOx SA a facturé à NicOx Srl €106 250 au titre de cette convention.

6.8 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

En application des dispositions de l'article L.225-37 du Code du commerce, le Président du Conseil d'administration doit rendre compte dans un rapport joint au rapport de gestion du Conseil d'administration, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil, des procédures de contrôle interne mises en place dans la Société et des éventuelles limitations que le Conseil d'administration apporte aux pouvoirs du Directeur général. Ce rapport présente également les principes et les règles arrêtées par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux.

Les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration de NicOx S.A. au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 sont décrites au paragraphe "6.1. Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance."

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président Directeur général, la direction générale étant exercée par la Président de la Société, sont détaillées au paragraphe "6.1.2. Règlement intérieur du Conseil d'administration".

Ce rapport est annexé au présent Document de référence ainsi que le rapport spécial des Commissaires aux comptes y afférent.

6.9 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

a) Informations générales :

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 26 février 2008 :

Options en circulation au 26 février 2008

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(3)	Nombre d'actions par option	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Options Exercées	Nombre d'actions correspondant	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(3)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :											
19/07/2001	26 000	1,46188	38 009	19-juil-04	18-juil-07	62,08	26 000	0	0	0	0
14/12/2001	27 450	1,44543	39 677	14-déc-04	13-déc-07	48,42	22 150	0	5 300	16 872	0
17/04/2002	72 750	1,79988	130 941	17-avr-05	16-avr-08	49,72	46 100	24 535	2 115	6 734	78 107
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24-juil-05	23-juil-08	16,57	11 000	3 000	0	0	3 184
03/10/2002	5 200	1,05308	5 476	03-oct-05	02-oct-08	14,10	700	0	4 500	4 776	0
13/11/2002	171 300	1,04234	178 552	(1)	12-nov-08	15,67	52 800	84 429	34 071	36 159	89 593
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(1)	11-déc-08	16,10	152 200	29 000	0	0	30 772
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	68 617	14 383	15 264	72 809
23/07/2003	19 200	1,03620	19 895	23-juil-06	22-juil-09	5,12	7 900	5 800	5 500	5 837	6 158
<i>Sous total</i>	600 100		697 779				318 850	215 381	65 869	85 642	280 623
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :											
24/07/2002	30 000	1,00000	30 000	N/A	23-juil-08	16,57	30 000	0	0	0	0
15/04/2003	200 000	1,01988	203 975	(2)	14-avr-09	2,02	135 000	53 356	11 644	12 357	56 618
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19-oct-07	18-oct-10	3,60	6 000	78 700	0	0	83 516
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20-déc-07	19-déc-10	3,63	1 500	15 400	0	0	16 348
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06-avr-08	05-avr-11	4,08	12 500	194 500	0	0	206 402
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01-juin-08	01-juin-11	4,10	10 500	217 000	0	0	230 262
<i>Sous total</i>	766 100		801 310				195 500	558 956	11 644	12 357	593 146

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :

02/06/2005	186 500	1,06073	197 826	02-juin-08	01-juin-11	4,10	6 000	180 500	0	0	191 550
05/07/2005	156 000	1,02409	159 758	05-juil-08	04-juil-11	3,93	94 500	61 500	0	0	65 258
13/10/2005	24 200	1,06124	25 682	13-oct-08	12-oct-11	4,07	0	24 200	0	0	25 682
15/12/2005	15 000	1,06113	15 917	15-dec-08	14-dec-11	3,53	0	15 000	0	0	15 917
30/01/2006	311 000	1,05687	328 686	30-janv-09	29-janv-12	3,49	26 000	285 000	0	0	302 440
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25-juil-09	24-juil-12	9,98	0	36 600	0	0	38 842
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25-oct-09	24-oct-12	11,44	6 600	45 400	0	0	48 178
29/03/2007	51 700	1,00000	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	0	51 700	0	0	51 700
23/05/2007	94 600	1,00000	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	4 200	90 400	0	0	90 400
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	0	15 000	0	0	15 000

Sous total 942 600 983 009 137 300 805 300 0 0 844 967

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :

26/10/2007	61 500	1,00000	61 500	26-oct.-10	25-oct.-13	16,62	0	61 500	0	0	61 500
18/12/2007	18 000	1,00000	18 000	18-déc.-10	17-déc.-13	12,26	0	18 000	0	0	18 000
23/01/2008	68 800	1,00000	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	0	68 800	0	0	68 800

Sous total 148 300 148 300 0 148 300 0 0 148 300

TOTAL	2 457 100	2 630 398	651 650	1 727 937	77 513	97 999	1 867 036
--------------	------------------	------------------	----------------	------------------	---------------	---------------	------------------

(1) Ces options sont exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.

(2) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx Srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions de la société.

(3) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de travailler pour NicOx. Ainsi, le bénéficiaire dont le contrat est rompu, quels qu'en soient le motif et l'auteur, dispose d'un délai de 90 jours calendaires, à compter du jour de notification de la rupture de son contrat de travail, pour exercer les options qu'il est en droit de lever. Les options auxquelles il peut prétendre s'apprécient le jour de notification de la rupture de son contrat de travail.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 76 383 options de souscription d'actions ont été levées entraînant l'émission de 95 844 actions nouvelles.

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(3)	Nombre d'actions par option	Prix de souscription par option en euros	Options en circulation	Options Exercées	Nombre d'actions correspondant
<u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :</u>							
14/12/2001	27 450	1.44543	39 677	48,42	0	5 300	15 917
17/04/2002	72 750	1.79988	130 941	49,72	24 535	2 115	6 734
03/10/2002	5 200	1.05308	5 476	14,10	0	4 500	4 776
13/11/2002	171 300	1.04234	178 552	15,67	84 429	34 071	36 159
15/04/2003	83 000	1.06112	88 073	2,02	69 747	13 253	14 064
23/07/2003	19 200	1.03620	19 895	5,12	5 800	5 500	5 837
<i>Sous total</i>	378 900		462 614		184 511	64 739	83 487
<u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :</u>							
15/04/2003	200 000	1.01988	203 975	2,02	53 356	11 644	12 357
<i>Sous total</i>	200 000		203 975		53 356	11 644	12 357
TOTAL	578 900		666 589		237 867	76 383	95 844

b) Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires :

Au 31 décembre 2007, les dix salariés de la Société, non mandataires sociaux, dont le nombre d'options de souscription consenties au total permet de souscrire le plus grand nombre d'actions détenaient 734 400 options permettant de souscrire un montant total de 833 406 actions, après ajustement conformément aux prescriptions légales et réglementaires, suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007.

Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions.

Il est précisé que le calcul permettant la détermination des dix salariés concernés a été effectué non en fonction du nombre d'options attribuées, mais en fonction du nombre d'actions auxquelles ces options donnent droit, pour tenir compte de ce que les options attribuées antérieurement au 5 juin 2002 donnent droit à trois actions nouvelles, alors que les options attribuées postérieurement au 5 juin 2002 donnent droit à la souscription d'une seule action nouvelle.

Il est précisé s'agissant des 734 400 options de souscription permettant de souscrire 833 406 actions, que 175 500 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation résultant de l'assemblée du 28 mai 1999, que 311 000 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation du 5 juin 2002 et que 247 900 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation du 1er juin 2005.

Le prix moyen pondéré des options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux s'élève à 6,36 €. Le prix moyen pondéré des actions après ajustement s'élève à 5,60131.

21 144 options ont été levées à ce jour.

6.10 PLAN D' ACTIONS GRATUITES

a) Informations générales :

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 26 février 2008 :

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
Total	678 600			

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du

personnel ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminerait parmi les salariés et mandataires sociaux éligibles de la Société ou de ses filiales.

Sur recommandation du Comité des rémunérations, le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, s'est accordé sur le principe selon lequel les attributions d'actions gratuites seraient limitées aux salariés suivants : Vice Présidents, Directeurs Senior, Directeurs ayant plus d'un an d'ancienneté et employés ayant plus de 5 ans d'ancienneté. Ce critère avait été précédemment appliqué pour la totalité des attributions d'actions gratuites intervenues en 2007.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, que s'agissant des attributions à intervenir à compter du 1^{er} janvier 2008, l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées serait subordonnée à l'accomplissement, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs de la Société fixés pour l'année au cours de laquelle le Conseil d'administration a décidé de l'attribution, ceci impliquant que les bénéficiaires ne recevront pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition applicable, dans l'hypothèse où la condition précitée ne serait pas remplie à la fin de l'année considérée.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007 ne pourront donner droit à un nombre total d'actions supérieur à 1 500 000 actions nouvelles ou existantes, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de l'autorisation proposée ne pourra excéder 300 000 euros.

L'assemblée a fixé à deux ans respectivement les durées minimales de la période d'acquisition et de la période de conservation des actions mais a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Au 31 décembre 2007, la Société a attribué 410 800 actions gratuites en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007. Il est précisé que le Conseil a décidé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions représentant 254 900 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres attributions représentant 155 900 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 53 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

b) Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires :

Au 31 décembre 2007, les dix salariés de la Société, non mandataires sociaux, dont le nombre d'actions gratuites attribuées au total est le plus grand, s'étaient vus attribuer 252 500 actions gratuites.

Il est précisé que ces 252 500 actions gratuites ont été attribuées en vertu de l'autorisation résultant de l'Assemblée générale du 22 mai 2007.

Aucune action gratuite n'est acquise, ni cessible, à ce jour.

6.11 PRETS ET GARANTIES ACCORDES OU CONSTITUES EN FAVEUR DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

Néant.

6.12 INTERESSEMENT DU PERSONNEL

6.12.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

6.12.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société

Voir paragraphe 6.9.

6.12.3 Actions gratuites de la Société attribuées au personnel

Voir paragraphe 6.10.

Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés (exercice clos le 31 décembre 2007)

NicOx SA

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS
ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES**

(Exercice clos le 31 décembre 2007)

RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES

(Exercice clos le 31 décembre 2007)

NicOx, S.A

Aux Actionnaires

Mesdames, Messieurs,

EN NOTRE QUALITE DE COMMISSAIRE AUX COMPTES DE VOTRE SOCIETE, NOUS VOUS PRESENTONS NOTRE RAPPORT SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES.

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'Administration. .

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions et engagements mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux 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 R. 225-88 du Code de Commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Avec M.Bengt Samuelsson

Administrateur concerné

M.Bengt Samuelsson est administrateur de la société NicOx S.A

Nature et objet

Le 7 février 2008, il a été conclu un contrat de consultant avec effet au 1^{er} mars 2008 et échéance au 28 février 2009, entre la Société et M.Bengt Samuelsson, pour la fourniture de conseils stratégiques au Président et au Comité de Direction (notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche, l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche, la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts) et la présidence de deux réunions annuelles du Comité Scientifique.

Ce contrat prévoit la fourniture de huit jours de travail moyennant une rémunération annuelle de 30 000 euros.

Ce contrat annule et remplace un précédent contrat de consultant du 1^{er} mars 2006 prenant fin le 29 février 2008, qui avait le même objet et prévoyait la même rémunération annuelle de 30 000 euros.

Modalités

Au titre de ce contrat, NicOx n'a encore versé aucun honoraire au 31 décembre 2007.

Avec M. Göran Ando

Administrateur concerné

M.Göran Ando est administrateur de la société NicOx S.A

Nature et objet

Le 19 décembre 2007, il a été conclu un contrat de consultant avec effet au 1^{er} janvier 2008 et échéance au 31 décembre 2008, entre la Société et M.Göran Ando, pour la fourniture de conseils stratégiques au Président et au Comité de Direction (notamment les opportunités de croissance externe, le programme de développement clinique du naproxcinod) et la participation à des réunions mensuelles du Comité de Direction.

Ce contrat prévoit la fourniture de dix jours de travail moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros.

Ce contrat annule et remplace un précédent contrat de consultant du 26 décembre 2006 et prenant fin le 31 décembre 2007, qui avait le même objet et prévoyait la même rémunération annuelle de 40 000 euros.

Modalités

Au titre de ce contrat, NicOx n'a encore versé aucun honoraire au 31 décembre 2007.

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

PAR AILLEURS, EN APPLICATION DU CODE DE COMMERCE, NOUS AVONS ETE INFORMES QUE L'EXECUTION DES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SUIVANTS, APPROUVES AU COURS D'EXERCICES ANTERIEURS, S'EST POURSUIVIE AU COURS DU DERNIER EXERCICE.

Avec la société Biolipox AB

Administrateur concerné

La société Biolipox AB a un administrateur en commun avec la société NicOx S.A en la personne de M.Bengt Samuelsson

Nature et objet

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003, amendés le 10 mai 2004 avec effet le 1^{er} août 2004, sur le NO-Cetirizine. L'objet de ce nouvel accord est :

- de donner acte à Biolipox de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence
- de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence

Modalités

Les termes du contrat du 15 janvier sont repris de manière plus détaillée mais sont fondamentalement inchangés.

Si l'une des parties contracte des licences avant le 15^{ème} anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'à ce que la licence contractée arrive à son terme. Ce pourcentage est défini dans quatre accords spécifiques de collaboration. En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière sur l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Avec Biolipox AB

Administrateurs concernés

M. Bengt Samuelsson et M. Björn Odlander étaient administrateurs communs au moment de la conclusion de la convention. M. Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Nature et objet

L'accord cadre entre NicOx et Biolipox, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires, conclu le 15 janvier 2003, s'est poursuivi au cours de l'exercice 2007, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine, pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. L'accord cadre comporte quatre amendements destinés à préciser les modalités d'application de l'accord à certains composés. Un avenant à l'amendement du 15 janvier 2003 a été conclu à effet du 1er août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que Biolipox AB pourrait être amenée à verser à NicOx S.A.

Modalités

Si l'une des parties contracte des licences avant le 15ème anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'à ce que la licence contractée arrive à son terme. Ce pourcentage est défini dans quatre accords spécifiques de collaboration. En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière sur l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Avec M.Bengt Samuelsson

Administrateur concerné

M.Bengt Samuelsson est administrateur de la société NicOx S.A

Nature et objet

Le 1^{er} mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant, avec effet au 1^{er} mars 2006 et échéance au 29 février 2008, entre la Société et M.Bengt Samuelsson, pour la fourniture de conseils stratégiques au Président et au Comité de Direction (notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche, l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche, la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts) et la présidence de deux réunions annuelles du Comité Scientifique.

Ce contrat prévoit la fourniture de huit jours de travail moyennant une rémunération annuelle de 30 000 euros.

Modalités

Au titre de ce contrat, NicOx a versé des honoraires de 30.000 euros à M.Bengt Samuelsson en 2007.

Avec M. Göran Ando

Administrateur concerné

M.Goran Ando est administrateur de la société NicOx S.A

Nature et objet

Le 26 décembre 2006, il a été conclu un contrat de consultant avec effet au 1^{er} janvier 2007 et échéance au 31 décembre 2007, entre la Société et M.Göran Ando, pour la fourniture de conseils stratégiques au Président et au Comité de Direction (notamment les opportunités de croissance externe, le programme de développement clinique du naproxcinod) et la participation à des réunions mensuelles du Comité de Direction.

Ce contrat prévoit la fourniture de dix jours de travail moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros.

Modalités

Au titre de ce contrat, NicOx a versé des honoraires de 40 000 euros à Dr Göran Ando en 2007.

Avec M. Michele Garufi

Administrateur concerné

M. Michele Garufi est Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de NicOx, S.A.

Nature et objet

Le conseil d'administration a décidé le 2 juin 2005 qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il sera alloué à M. Michele Garufi une indemnité d'un montant de deux années de rémunération calculée sur la base de la rémunération fixe et variable perçue au cours des douze mois précédant la révocation.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière sur l'exercice clos le 31 décembre 2007.

A Sophia Antipolis, le 28 février 2008,

- Les Commissaires aux Comptes
- PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG AUDIT

Philippe Willemin

Anis Nassif

ANNEXE ETAPES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Recherche fondamentale	Préclinique	Clinique	Enregistrement	Commercialisation
<ul style="list-style-type: none"> • Développement de nouveaux produits. 	<ul style="list-style-type: none"> • sélection des produits candidats. • évaluation de l'efficacité et des effets secondaires chez l'animal. • définition du potentiel de développement. • dossier préalable à la première administration chez l'homme (IND aux États-Unis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: essais de tolérance chez des volontaires sains. • Phase 2a: Preuve de concept. Phase 2b: Etude visant à déterminer la dose la plus efficace et présentant le moins d'effets secondaires. • Phase 3: confirmation de l'efficacité et des effets secondaires sur de plus larges populations. • dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. 	<ul style="list-style-type: none"> • évaluation/ autorisation de mise sur le marché du produit. • lancement du produit. 	<ul style="list-style-type: none"> • reconnaissance par le marché de la valeur pharmaceutique du produit. Etudes de Phase 4 visant à caractériser plus extensivement le profil de sécurité du composé. <i>Life cycle management</i>

Recherche fondamentale

Le développement de produits pharmaceutiques débute généralement par l'étude des mécanismes biologiques d'une maladie. Ces études débouchent sur une théorie pour traiter cette maladie par un nouveau médicament. Cette théorie servira de base pour la synthèse et le développement de nouveaux produits pouvant permettre de contrôler l'évolution de la maladie.

Etudes précliniques

Lors des essais précliniques, l'efficacité et la toxicité des produits sont testées sur un certain nombre de modèles animaux. On procède alors à des comparaisons avec des traitements de référence pour obtenir des indications préliminaires sur le potentiel de développement du produit. Ce travail permet la sélection d'un principe actif. Le développement préclinique s'achève par une demande de passage en phase clinique chez l'homme.

Etudes cliniques

Les études cliniques se déroulent en trois étapes successives conformément à la réglementation des "Bonnes Pratiques Cliniques".

Etape clinique - Phase 1

L'objet de ces essais est de définir la dose maximale du produit étudié pouvant être administrée à des patients lors des phases ultérieures de développement clinique sans effets secondaires majeurs. Ces essais peuvent également permettre de vérifier comment le produit est absorbé et se distribue dans l'ensemble de l'organisme humain ainsi que d'étudier son métabolisme et son élimination. Lors de ces essais cliniques de Phase 1, le produit n'est encore préparé qu'en quantité limitée et n'est administré qu'à un petit groupe de volontaires sains ou, selon les propriétés spécifiques du produit, à des patients. Les essais de Phase 1 se déroulent habituellement sur une durée qui n'excède pas une année et font appel à 10 à 40 volontaires par essai.

Etape clinique - Phase 2

Les études de phase 2 sont divisées en deux parties : la première partie (Phase 2a) concerne les études de Preuve de Concept et sont conçues pour montrer si un nouveau composé possède des effets bénéfiques sur une certaine indication relative à une pathologie. Une fois la Preuve de Concept obtenue, une étude de phase 2 visera à déterminer la dose optimale qui devrait être administrée aux patients. Habituellement, la dose administrée est progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale déterminée lors des essais de Phase 1. Très souvent, afin de rendre la comparaison objective, un groupe de patients recevra du placebo (identique au médicament étudié, mais sans ingrédient actif). L'objectif est de démontrer que le produit administré au groupe restreint de patients peut produire le résultat attendu sans provoquer d'effets secondaires inacceptables. Les essais de phase 2 peuvent généralement être conduits sur une période n'excédant pas deux ou trois ans et inclure de 60 à 120 patients par essai. Cependant, suivant l'indication étudiée, il est possible que plus de patients soient inclus.

Etape clinique - Phase 3

Le passage aux essais cliniques de phase 3 est conditionné par la démonstration que le produit est bien capable de produire les effets attendus en phase 2 et que la fréquence, le degré et la nature des effets secondaires sont acceptables au regard de la maladie à traiter. Pour ces essais de phase 3, le développement de la fabrication du produit ainsi que sa forme pharmaceutique ont atteint le stade de développement industriel. Lors de cette phase, il est nécessaire de disposer d'un nombre plus important de patients afin de démontrer statistiquement que le produit présente des avantages par rapport à un placebo ou à des traitements alternatifs existants. À cet égard, il est important que ces essais, dans la mesure du possible, répliquent un schéma de traitement normal et que ni le patient, ni le médecin ne sachent quel traitement est administré à quel patient. Préalablement à l'enregistrement d'un produit en tant que médicament, il est en général nécessaire de procéder à plusieurs essais cliniques indépendants montrant le même résultat positif dans le traitement d'une maladie. Les essais de phase 3 représentent la phase la plus longue et la plus coûteuse du programme d'essais cliniques et peuvent impliquer 500 à 10 000 patients en fonction du type de traitement envisagé.

Etape clinique - Phase 4

Suite à l'Autorisation de Mise sur le Marché, des études de phase 4 sont menées afin de caractériser plus amplement l'efficacité et surtout le profil de sécurité du produit qui sera dorénavant administré à une population beaucoup plus large.

GLOSSAIRE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Un type de médicaments utilisé couramment dans le traitement de l'inflammation associé à l'arthrose et dans d'autres types de tissus comme c'est le cas dans la tendinite et la bursite. L'aspirine, l'indométacine (Indocin), l'ibuprofène (Motrin), le naproxène (Naprosyn), le piroxicam (Feldene) et le nabumétone (Relafen) sont des exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. AINS en est l'abréviation.

Alzheimer, Maladie d'Alzheimer

Une maladie neurologique progressive du cerveau associée à une perte irréversible de neurones et entraînant une démence. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des troubles du sommeil, du jugement, de la prise de décision, de l'orientation dans l'espace et du langage. Le diagnostic est habituellement établi sur la base d'un examen neurologique. Le diagnostic définitif ne peut être établi qu'à l'autopsie. Au niveau cellulaire, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des filaments protéiques en forme d'hélices dans les cellules nerveuses (neurones) du cerveau. Ces filaments anormaux sont appelés écheveaux neuro-fibrillaires. Au niveau fonctionnel, se produit une dégénérescence des régions corticales, en particulier des lobes frontaux et temporaux, du cerveau.

Arthrite

Inflammation des articulations. Suite à cette inflammation peuvent se développer des raideurs, chaleur, enflures, rougeurs et douleur. Il existe plus de 100 types d'arthrites (voir ostéoarthrite, arthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, lupus, goutte, pseudo-goutte).

Arthrose - Ostéoarthrite

Un type d'arthrite causé par l'inflammation, qui conduit à un effritement, et éventuelle perte du cartilage dans les articulations. Aussi connue sous le nom d'arthrite dégénérative.

Asthme

Un trouble caractérisé par une inflammation chronique des tubes bronchiques, les faisant enfler et rétrécissant ainsi les voies respiratoires. L'asthme implique uniquement les tubes bronchiques mais n'affecte pas les sacs alvéolaires ou le tissu pulmonaire (parenchyme). Le rétrécissement des voies respiratoires est dû à 3 processus agissant au niveau des bronches : une inflammation (voir ci-dessus), des spasmes (bronchospasmes) et une hyperréactivité bronchique (à des facteurs pouvant précipiter l'asthme).

Athérosclérose/Artériosclérose

Un processus d'épaississement et de durcissement des artères (moyennes et larges), causé par des dépôts graisseux sur leur paroi interne. Les facteurs de risques de l'athérosclérose sont : le « mauvais » cholestérol, une tension artérielle élevée (hypertension), la consommation de cigarettes, le diabète et des facteurs génétiques chez les familles présentant des maladies athérosclérotiques. L'athérosclérose est responsable de nombreuses maladies coronariennes (angine de poitrine, crise cardiaque) et d'attaques cérébrales.

Biochimique

Se dit des réactions chimiques ayant lieu dans les organismes vivants.

BPCO

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) comprend essentiellement deux pathologies : la bronchite chronique et l'emphysème. Dans ces deux maladies, il y a obstruction chronique du flux d'air à travers les voies respiratoires et à la sortie des poumons, cette obstruction est en général permanente et s'aggrave avec le temps.

Cirrhose

Un état anormal caractérisé par l'apparition irréversible de cicatrices dans le foie. L'alcool et les hépatites virales B et C sont parmi les nombreuses causes de cirrhose. La cirrhose peut provoquer un jaunissement de la peau (jaunisse), des démangeaisons et une fatigue. Le diagnostic de la cirrhose est établi après un examen physique et des tests sanguins, et peut être confirmé par biopsie du foie chez certains patients. Parmi les complications de la cirrhose, peuvent apparaître une confusion mentale, un coma, une accumulation de fluides (ascites), une hémorragie interne et une insuffisance rénale. Le traitement de la cirrhose consiste à limiter des dégâts supplémentaires au niveau du foie ainsi que le développement de complications. La greffe de foie devient une option importante pour les malades atteints de cirrhose avancée.

Claudication

La claudication est liée à une douleur dans le mollet, qui apparaît et disparaît, et qui entraîne un boitement. La claudication apparaît lors de la marche et diminue avec du repos. C'est pour cela qu'on l'appelle aussi claudication intermittente. (Dans des cas de claudication très sévère, la douleur est aussi ressentie au repos).

Corticostéroïde

Toutes les hormones stéroïdes fabriquées par le cortex (zone périphérique) des glandes surrénales. Le cortisol est un corticostéroïde.

Cyclooxygénase-2 COX-2

Une protéine agissant comme une enzyme et qui catalyse (accélère) spécifiquement la production de certains messagers chimiques appelés prostaglandines. Certains de ces messagers favorisent l'inflammation. Quand l'activité de COX-2 est bloquée, l'inflammation est diminuée. COX-2, contrairement à COX-1, est active principalement sur le site inflammatoire et non dans l'estomac. Elle est aussi active dans le rein.

Diabète

Se rapporte au *diabetes mellitus* ou, plus rarement au *diabetes insipidus*. *Diabetes mellitus* et *diabetes insipidus* partagent le nom "diabète" car les deux conditions sont caractérisées par une urination excessive (polyurie). Quand le terme « diabète » est utilisé seul, il s'agit de *diabetes mellitus*. Les deux types de *diabetes mellitus* – celui de type 1 insulino-dépendant et celui de type 2 qui apparaît à l'âge adulte – sont des maladies distinctes et différentes.

Endothélium

Une grande partie des cellules épithéliales qui tapissent les cavités du cœur et l'intérieur des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que de nombreuses autres cavités du corps.

Enzyme

Une molécule, généralement une protéine, qui facilite ou accélère spécifiquement une réaction biologique dans le corps.

Gastro-intestinal (système)

Le système gastro-intestinal débute au niveau de la cavité orale et se poursuit par l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le colon, le rectum et l'anus.

Glaucome

Le glaucome est en général, mais pas toujours, associé à une pression élevée dans l'œil (pression intraoculaire). Cette pression entraîne des dégâts au niveau du nerf de l'œil (nerf optique). Le glaucome est maintenant considéré comme une maladie du nerf optique (neuropathie optique) qui entraîne une perte de la vision, en général des deux yeux (bilatérale). Cette perte commence en général par une légère diminution de la vision de côté (champ de vision périphérique). Si le glaucome n'est pas diagnostiqué et traité, il peut évoluer jusqu'à une perte de la vision centrale et la cécité.

Hépatite

Inflammation du foie provenant de causes variées.

L'hépatite est le plus souvent virale, suite à l'infection par un des virus (A, B, C, D et E) ou autre virus (comme ceux qui provoquent la mononucléose infectieuse, les infections à cytomégalovirus ou la fièvre jaune). Les principales causes d'hépatites non virales sont l'alcool et les drogues.

L'hépatite est un problème majeur de santé publique. Environ 400 millions d'individus sont porteurs du virus de l'hépatite B et 170 millions de celui de l'hépatite C. Les deux types provoquent des infections hépatiques chroniques qui peuvent être fatales. Les hépatites B et C sont impliquées dans 80% des cas de cancer du foie (qui est la 4ème cause de décès par cancer dans le monde).

Hypertension portale

Caractérisée par une série de symptômes (ascite, splénomégalie, hémorragie digestive) résultant d'un obstacle au flux sanguin dans la veine porte. Ce blocage a lieu soit au niveau intra-hépatique (cirrhose) ou extra-hépatique (fibrose hépatique congénitale, thrombose portale).

Neurogénique

Qui provient ou est provoqué par le système nerveux.

Neurotransmetteur

Une substance chimique libérée par une cellule nerveuse permettant ainsi de relayer un influx nerveux d'un neurone à un autre neurone, un muscle, un organe ou un autre tissu. Un neurotransmetteur est donc un messenger qui permet de transmettre une information neurologique d'une cellule à une autre.

Nitrate

Anion (formule chimique NO₃) : sous forme de sel ou d'ester d'oxyde nitrique. Les nitrates correspondent à la forme oxydée de l'azote. Ils constituent de la matière première pour la synthèse des composés nitrés.

Pathogène

Tout agent provoquant une maladie. Le terme pathogène est communément utilisé pour décrire des organismes infectieux. Ils comprennent les bactéries (comme les staphylocoques), les virus (comme le VIH) et les champignons (comme la levure). Moins fréquemment, les pathogènes se rapportent à des agents non infectieux comme des substances chimiques.

Le terme « pathogène » fut créé aux alentours de 1880 et est composé des termes patho- signifiant maladie et gène qui signifie engendrer. Donc un agent qui engendre la maladie.

Plaquettes

Des cellules sanguines anucléées, sans pigments, qui proviennent de grandes cellules (mégacaryocytes) et qui sont présentes dans le sang de tout mammifère. Ces cellules microscopiques ont une forme discoïde et possèdent un rôle majeur dans la coagulation. On les appelle aussi *plaquettes sanguines*.

Pont chimique

Structure reliant 2 composés chimiques entre eux

Préclinique

Se rapporte à l'étape de recherche et développement d'un médicament qui a lieu avant l'administration du composé à l'homme. Cette étape est composée du criblage (screening) in vitro et in vivo, d'études pharmacocinétiques, d'études toxicologiques et de l'évaluation de la synthèse chimique de quantités plus grandes pour les études suivantes du développement.

Prostaglandines

Tout groupe de composés dérivés de l'action de la cyclo-oxygénase sur des acides gras insaturés à 20 carbones. Les prostaglandines sont des médiateurs très puissants dans de nombreux processus physiologiques.

Rhinite allergique

La rhinite est une inflammation de la paroi interne du nez. La rhinite allergique est caractérisée par des démangeaisons et un écoulement nasal, des éternuements et une congestion.

Stéroïdes

Tout composé contenant une structure chimique de 17 carbones assemblés en 4 cycles, parmi lesquels les stérols et diverses hormones et glycosides.

Système Nerveux Central (SNC)

C'est la partie du système nerveux qui comprend le cerveau et la moelle épinière. Le système nerveux central (SNC) est une des deux divisions majeures du système nerveux. L'autre étant le système nerveux périphérique (SNP) : cette partie du système nerveux qui comprend tout ce qui est extérieur au cerveau et à la moelle épinière.

Système Nerveux Périphérique (SNP)

C'est la partie du système nerveux qui comprend tout ce qui est extérieur au cerveau et à la moelle épinière. Les neurones du système nerveux périphérique (SNP) relient le système nerveux central (SNC) aux organes sensoriels (comme l'œil ou l'oreille), aux autres organes du corps, aux muscles, aux vaisseaux sanguins et aux glandes.

Les nerfs périphériques comprennent 12 nerfs crâniens, ainsi que les nerfs rachidiens et les nerfs autonomes. Ces nerfs autonomes sont liés aux fonctions automatiques du corps. Ils régulent spécifiquement le muscle cardiaque, les petits muscles qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins, et les glandes.

« Périphérique » en anatomie et en médecine (comme ailleurs) est l'opposé de « central » et signifie éloigné du centre.

Thrombose

La formation ou la présence d'un caillot dans un vaisseau sanguin. Le vaisseau peut-être un veine ou une artère comme, par exemple dans la thrombose veineuse profonde ou thrombose coronarienne (artère). Le caillot est appelé thrombus. Si le caillot se détache et se déplace dans le flux sanguin, on a une thromboembolie. Thrombose, thrombus, et le préfixe thrombo- proviennent du grec thrombos qui signifie caillou, ou caillot de lait.

UDCA - Acide ursodéoxycholique

L'acide ursodéoxycholique est un acide biliaire synthétique utilisé chez des patients souffrant de troubles du foie comme l'hépatite ou la cirrhose.

NicOx

Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Chiffre d'affaires 1^{er} trimestre 2008 : 23/04/2008

Chiffre d'affaires 2^{ème} trimestre 2008 : 23/07/2008

Chiffre d'affaires 3^{ème} trimestre 2008 : 22/10/2008

Chiffre d'affaires 4^{ème} trimestre 2008 : 13/02/2009

États financiers consolidés intérimaires au 30/06/2008 : 28/07/2008

Comptes consolidés de l'exercice clos au 31/12/2008 : 30/04/2009

LISTE DES INFORMATIONS PUBLIEES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Etablie conformément à l'article L.451-1-1 du Code monétaire et financier et à l'article 222-7 du Règlement général de l'AMF)

Exercice clos le 31 décembre 2007

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 décembre 2006	2 janvier 2007	NicOx
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité avec la société SG Securities Paris	8 janvier 2007	Site Internet de l'AMF
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	9 janvier 2007	Site Internet de l'AMF
Communiqué de presse, intitulé « NicOx reçoit de Merck un paiement d'étape de €5 millions dans le cadre de sa collaboration sur les antihypertenseurs »	18 janvier 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com et site Internet de l'AMF
Actualisation du Document de Référence 2005	18 janvier 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Note d'opération sur l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	18 janvier 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Résumé du prospectus sur l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	18 janvier 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication en vue de l'émission et de l'admission aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris des actions nouvelles à provenir d'une augmentation de capital et des droits préférentiels de souscription détachés des actions existantes et des actions à provenir de l'exercice des options de souscription d'actions et des bons de souscriptions d'actions avant le 29 janvier 2007	22 janvier 2007	BALO du 22 janvier 2007, bulletin N° 10
Avis de suspension de la faculté d'exercice des options et bons de souscription d'actions de la Société entre le 29 janvier et le 28 février 2007 inclus	22 janvier 2007	BALO du 22 janvier 2007, bulletin N° 10
Communiqué de presse, intitulé « NicOx lance une augmentation de capital de 130 millions d'euros avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires pour avancer le développement du naproxinod et d'autres produits en portefeuille »	22 janvier 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce les caractéristiques de son augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires pour avancer le développement du naproxinod et d'autres produits en portefeuille »	29 janvier 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de	30 janvier 2007	NicOx

droits de vote au 29 janvier 2007		
Avis rectificatif annulant et remplaçant l'avis publié au BALO le 26 juillet 2006, portant sur les chiffres d'affaires consolidés comparés des 2 premiers trimestres 2005 et 2006	7 février 2007	BALO du 7 février 2007, bulletin N°17
Avis rectificatif annulant et remplaçant l'avis publié au BALO le 25 octobre 2006, portant sur les chiffres d'affaires consolidés comparés des 3 premiers trimestres 2005 et 2006	7 février 2007	BALO du 7 février 2007, bulletin N°17
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 4 trimestres 2005 et 2006	7 février 2007	BALO du 7 février 2007, bulletin N°17
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	9 février 2007	Site Internet de l'AMF
Augmentation de capital en numéraire avec maintien du droit préférentiel de souscription par émission de 9 131 526 actions nouvelles pour un montant de 129 667 669,20 euros, prime d'émission incluse – Avis de répartition des actions nouvelles NicOx souscrites à titre réductible	9 février 2007	Les Petites Affiches des Alpes Maritimes du 9 au 15 février 2007 (n°3337, p.23)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente des résultats précliniques prometteurs sur un dérivé du latanoprost donneur de NO dans le cadre de sa collaboration sur le glaucome avec Pfizer»	12 février 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce le succès de son augmentation de capital de 130 millions d'euros avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires »	14 février 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation de capital sur décision du Président-Directeur Général du 29 janvier 2007, agissant sur délégation du Conseil d'administration du 18 janvier 2007, lequel faisait usage de pouvoirs conférés par l'Assemblée générale extraordinaire du 1 ^{er} juin 2006 ; modification correspondante des statuts de la Société	24 février 2007	L'Avenir Côte d'Azur du 24 février 2007 (n°1800, p.15)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : les résultats financiers 2006 traduisent les succès d'une année marquée par d'importantes réalisations et par une augmentation de la valeur de la Société»	1 mars 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 février 2007	2 mars 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats annuels de l'exercice 2006	2 mars 2007	Les Echos des 2 et 3 mars 2007 p.37
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	5 mars 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Document de référence 2006	13 mars 2007	Site internet de l'AMF et site internet de la Société : www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « Initiation du développement clinique du composé tête de série dans le cadre de la collaboration entre NicOx et Pfizer pour le traitement du glaucome »	28 mars 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce que Pfizer a publié des informations complémentaires concernant l'essai clinique sur le glaucome pour le PF-03187207 »	29 mars 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 mars 2007	30 mars 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Descriptif du programme de rachat de ses actions soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires du 22 mai 2007	30 mars 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx initie la deuxième étude clinique de phase 3 visant à confirmer l'efficacité du naproxcinod et son profil amélioré de tension artérielle »	3 avril 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	6 avril 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007	6 avril 2007	Les Echos du 6 avril 2007
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007	6 avril 2007	BALO du 6 avril 2007, bulletin N°42 et site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats annuels de l'exercice 2006	18 avril 2007	BALO du 18 avril 2007, bulletin N°47
Rectificatif à l'avis de réunion valant avis de convocation paru au BALO n°42 du 6 avril 2007	18 avril 2007	BALO du 18 avril 2007, bulletin N°47
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 1ers trimestres 2006 et 2007 de la Société	25 avril 2007	BALO du 25 avril 2007, bulletin N°50
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007	28 avril 2007	L'Avenir Côte d'Azur du 28 avril 2007 (numéro 1809 p.19)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx recrute Sanjiv Sharma au poste de Vice-Président des Affaires Commerciales basé aux Etats-Unis »	30 avril 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 avril 2007	4 mai 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Documents et information mis à disposition des actionnaires avant la réunion de l'Assemblée Générale (en vertu des articles R 225-89, L 225-115 et R 225-83 du code de commerce)	7 mai 2007	Siège de la société
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	9 mai 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : information sur l'étude de phase 2a pour le NCX 1000 menée avec Axcan »	11 mai 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour le premier trimestre 2007 »	11 mai 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Rapport du Commissaires aux avantages particuliers du 9 mai 2007	11 mai 2007	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1314)
Rapport de gestion ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Ordinaire du 22 mai 2007 (renouvellement de mandat d'administrateur) ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 2007 ; Rapport du Conseil d'administration ; Extrait du procès-verbal du Conseil d'administration du 23 mai 2007 ; Statuts de la Société ; Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapports des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées, sur le Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapport spécial du Conseil d'administration sur les options de souscription d'actions ; Rapport spécial du Conseil d'administration sur les opérations d'achats d'actions ; Rapports des Commissaires aux comptes sur les résolutions des Assemblées générales ; Comptes sociaux et comptes consolidés	29 mai 2007	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°1173, 1452, 1453, 1454 ; 1455, 1456)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 mai 2007	31 mai 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	8 juin 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : information concernant le NCX 4016 »	18 juin 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx initie la troisième étude pivotale de phase 3 pour le naproxinod »	29 juin 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx recrute le Dr. Pascal Pfister en tant que « <i>Chief Scientific Officer</i> » et renforce son département de R&D »	2 juillet 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 juin 2007	2 juillet 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité NicOx contracté avec la société SG Securities Paris	4 juillet 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	6 juillet 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx reçoit de Merck, Inc. un paiement d'étape de €5 millions suite à l'entrée en phase de développement clinique d'un candidat médicament »	16 juillet 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 2e trimestres 2006 et 2007 de la Société	25 juillet 2007	BALO du 25 juillet 2007, bulletin N°89
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 26 juillet 2007	27 juillet 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « Résultats financiers du premier semestre 2007 de NicOx : renforcement du bilan et progrès dans le développement du naproxcinod »	30 juillet 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats semestriels 2007	31 juillet 2007	Les Echos du 31 juillet 2007 p. 33
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	3 août 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2006 et du projet d'affectation du résultat, par l'Assemblée Générale Ordinaire du 22 mai 2007	24 août 2007	BALO du 24 août 2007, bulletin N°102
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 août 2007	31 août 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	7 septembre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx informe des progrès réalisés par TOPIGEN dans le développement du TPI-1020 : passage en phase 2 pour le traitement de la BPCO suite à l'obtention de résultats cliniques prometteurs »	11 septembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Addendum à la publication au BALO n°47 du 18 avril 2007 (rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés)	24 septembre 2007	BALO du 24 septembre 2007, bulletin N°115
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 septembre 2007	1 octobre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx et Ferrer présentent des résultats cliniques et précliniques prometteurs dans le domaine de la dermatologie »	2 octobre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	4 octobre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du rapport semestriel d'activité et des comptes semestriels de la Société arrêtés au 30 juin 2007	10 octobre 2007	BALO du 10 octobre 2007, bulletin N°122
Communiqué de presse, intitulé « NicOx ouvre un bureau pour sa filiale américaine dans le New Jersey »	15 octobre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 3 premiers trimestres 2006 et 2007 de la Société	24 octobre 2007	BALO du 24 octobre 2007, bulletin N°128
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour les neuf premiers mois de 2007 »	29 octobre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 octobre 2007	31 octobre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'exercice de bons et d'options de souscription d'actions et modification correspondante des statuts de la Société	3 novembre 2007	L'avenir Côte d'Azur du 3 novembre (n°1836, p.15)
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	5 novembre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « Données de l'étude MAPA de NicOx sur le naproxcinod présentées à l' <i>American Heart Association</i> »	7 novembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 26 octobre 2007 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	9 novembre 2007	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°3156)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Des résultats de phase 3 sur le naproxcinod ont été présentés au congrès de l' <i>American College of Rheumatology</i> »	12 novembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration de modification du capital social	16 novembre 2007	Centre de Formalité des Entreprises de Grasse (déclaration N°C06037021491)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce l'initiation par TOPIGEN d'une étude de confirmation d'activité de phase 2 du TPI 1020 dans le traitement de la BPCO »	20 novembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 novembre 2007	30 novembre 2007	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	5 décembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : finalisation du recrutement des patients pour la deuxième étude pivotale de phase 3 et état du développement du naproxcinod »	14 décembre 2007	Site internet de la Société : www.nicox.com

NicOx SA

Société anonyme au capital de 9 457 075,20 euros

Siège social :

1681 Route des Dolines BP 313 Les Taissounières HB4

- 06560 - VALBONNE

R.C.S. GRASSE 403.942.642

RAPPORT

SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE

Chers Actionnaires,

En application des dispositions des articles L.225-37 alinéa 6 du Code de commerce, il vous est ci-après rendu compte :

- des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ;
- des principes et règles arrêtés par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux ;
- des procédures de contrôle interne mises en place par la Société ;
- des limitations apportées par le Conseil aux pouvoirs du Président directeur général.

I – CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

1. Composition et fonctionnement du Conseil d'administration

1.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres. Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années renouvelable.

Michele Garufi (54 ans) est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et de Novexel SA, société française de recherche et développement dans le domaine des anti-infectieux. Il est également Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne de recherche et développement en dermatologie. Michele Garufi peut être contacté au 1681, route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313, 06560 Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard (59 ans) est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de

l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est, depuis 2005, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. M. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de bioMérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Applera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine), de l'INSERM (France) et bioMérieux (France). Jean-Luc Bélingard peut être contacté au 51-53, rue du Docteur Blanche 75016 Paris (Groupe IPSEN).

Jorgen Buus Lassen (73 ans) est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Dr. Lassen est le principal fondateur de NeuroSearch A/S, société danoise spécialisée dans la recherche sur les canaux ioniques et les maladies du système nerveux central dont il a été le Président Directeur Général de 1989 à 2006. Depuis le 1er mai 2006, le Dr. Lassen est Directeur Scientifique de NeuroSearch A/S. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro-pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications telles que, par exemple, la première publication sur la paroxétine (Paxil®), un anti-dépresseur commercialisé dans le monde entier depuis 1991. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan. Il est également Président du Conseil d'administration de NsGene A/S et Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de NeuroSearch A/S, Pharmexa A/S et Effector A/S, sociétés danoises. Il est également diplômé en médecine vétérinaire de la Royal School of Veterinary and Agriculture Science de Copenhague. Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Danemark (Neurosearch).

Bengt Samuelsson (73 ans) est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie physiologie au Karolinska Institute (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu, conjointement avec deux autres scientifiques, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), d'Orexo AB (société suédoise), et de Cardoz AB (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

Frank Baldino, Jr. (54 ans) est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Président Directeur Général depuis sa création et Président du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un PhD de Temple University (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est Président du Conseil d'administration de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), de Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine) et de Harvard Sleep Division. Frank Baldino, Jr. peut être contacté au 145 Brandywine Parkway, West Chester PA 19380-4245, USA (Cephalon Inc).

Vaughn Kailian (63 ans) est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Il est également Président de Elixir Pharmaceuticals, Inc., et de Cerimon, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Memory Pharmaceuticals (société américaine) et de Windhover Information, Inc. (société américaine) ; ainsi que Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. De 1990 à 2002, Mr. Kailian a été Président et Président Directeur Général de COR Therapeutics, une société cotée de biotechnologies basée aux Etats-Unis. Vaughn Kailian peut être contacté à l'adresse suivante : MPM Capital, 200 Clarendon Street, 54ème étage, Boston MA 02116 – Etats-Unis.

Göran Ando (58 ans) est administrateur de NicOx depuis 2004. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Ando a été Président Directeur Général de Celltech Group, plc. jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. De 1995 à 2003, le Dr. Ando a exercé les fonctions de Vice Président Exécutif et de Directeur des activités de recherche et développement de Pharmacia, lesquelles incluaient la charge des activités de production, technologie de l'information, « business development » et fusion-acquisitions. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. De nationalité suédoise, le Dr. Ando, spécialisé en médecine générale, est membre fondateur de l'American College of Rheumatology, aux Etats-Unis. Il est également administrateur d'A-bio (société singapourienne), d'Enzon, Inc. (société américaine), de Bio 1 Capital (société singapourienne), de Novo A/S (société danoise) et EUSA Pharma. Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française et de Inion Oy (société finlandaise). Il est vice-Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio Pty (société singapourienne). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (société américaine). Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J6BD– UK.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les mandataires sociaux de la Société.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document, il n'existe aucun conflit d'intérêt potentiel à l'égard de la Société entre les devoirs des administrateurs et dirigeants de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

Par ailleurs, à la date du présent document, deux mandataires sociaux sont liés à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Göran Ando avec lequel il a été conclu, en date du 19 décembre 2007 et à échéance du 31 décembre 2008, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan réglementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction. Il prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de € 40 000 euros.

La conclusion de cet accord a été autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 décembre 2007. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes par une lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008.

Le contrat du 19 décembre 2007 remplace un précédent contrat de consultant du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait le même objet. La conclusion du contrat du 26 décembre 2006 avait été autorisée par le Conseil d'administration du 20 décembre 2006 et a été notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR du 16 janvier 2007. Le contrat du 26 décembre 2006 faisait lui-même suite à un accord du 27 octobre 2006 à effet, rétroactivement, du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2006.

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu en date du 1er mars 2006, un contrat portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, à échéance du 28 février 2008, il est prévu que Bengt Samuelsson présidera deux réunions annuelles du Comité Scientifique. Cette convention, soumise à la procédure de l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006. Les Commissaires aux comptes de la Société ont été informés de sa signature par lettre recommandée avec accusé de réception du 7 mars 2006. Lors de sa réunion du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a autorisé la conclusion d'un nouveau contrat avec Bengt Samuelsson portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment

l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Ce nouveau contrat, à effet du 1^{er} mars 2008, a été signé le 7 février 2008 et notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 12 février 2008.

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché 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.

Administrateurs indépendants

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil doit se composer, autant que possible pour moitié, d'administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise.

Lors de sa délibération du 27 juillet 2005, le Conseil s'est ainsi accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social et, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un cocontractant, investisseur détenant plus de 5% du capital social, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Lors de sa délibération du 27 juillet 2007, le Conseil s'est accordé sur le fait que trois administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères arrêtés le 27 juillet 2005 :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité de mandataire social de Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), société à laquelle la Société a consenti une licence, en qualité de consultant de NicOx et de Président du Conseil scientifique de NicOx ;
- Göran Ando en qualité de consultant de la Société ;

alors que Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes des déclarations effectuées en décembre 2007, deux administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard et Jörgen Buus Lassen ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs, ni à leurs Directeurs Généraux. Cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général;
- Göran Ando en qualité de consultant de NicOx SA ;
- Bengt Samuelsson en qualité de consultant et de Président du Comité Scientifique de NicOx SA ;
- Vaughn Kailian et Frank Baldino sont liés comme suit : Vaughn Kailian est administrateur et membre du Comité des rémunérations de Cephalon Inc et Franck Baldino est Président Directeur Général de Céphalon Inc.
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino sont liés en qualité, respectivement, de membre du Comité consultatif et de consultant d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap).

Censeurs

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 6 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2007.

1.2 Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Aux termes de l'article 13.1 des statuts, les administrateurs doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

1.3 Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis, avec une traduction complète en langue anglaise, à l'issue de chaque réunion du Conseil d'administration. Ils sont communiqués aux administrateurs environ une semaine avant la séance du Conseil d'administration au cours de laquelle ils sont approuvés.

1.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement. Il prévoit également que tous les trois ans, un administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, devra conduire une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil, le cas échéant avec l'aide d'un consultant extérieur.

La discussion annuelle du Conseil d'administration concernant son fonctionnement pour l'année 2007 s'est déroulée le 18 décembre 2007. Conformément aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, Vaughn Kailian, administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, a conduit une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil. Dans ce cadre, Vaughn Kailian a adressé à chacun des administrateurs un questionnaire relatif au fonctionnement du Conseil d'administration et s'est entretenu avec chacun d'eux pour recueillir leur appréciation. Il a présenté au Conseil un compte rendu de ses travaux qui concluaient que le fonctionnement du Conseil d'administration et les conditions de préparation de ses travaux sont considérés satisfaisants par les administrateurs. Le Conseil d'administration a lors de la séance du 18 décembre 2007 confirmé qu'il considérait que son fonctionnement et les conditions de préparation de ses travaux étaient satisfaisants.

2. Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé, autant que possible pour moitié, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs devant être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.
- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et ses attributions, lesquelles incluent l'examen de tous les documents comptables ; l'examen des règles comptables et la vérification de leur application ; l'examen des procédures visant à assurer le respect de la réglementation boursière ; les relations avec les Commissaires aux comptes (notamment l'examen des candidatures, la vérification de leur indépendance, la revue de leur plans d'intervention, l'examen des recommandations formulées par les Commissaires aux comptes et de leur mise en œuvre). Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi et l'évaluation des procédures de

contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne visant à évaluer les procédures en vigueur et la mise en œuvre des recommandations résultant desdits audits ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du Groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Règlement intérieur précise que le Comité d'audit se compose, autant que possible, de personnes ayant des compétences financières et comptables, et pour au moins deux tiers d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité d'audit doit se réunir au moins deux fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité d'audit peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne. Il peut également recourir à des experts extérieurs.

- les modalités de fonctionnement et les attributions du Comité des rémunérations, lesquelles incluent l'examen annuel des rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, des avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/ Chief Scientific Officer* ; l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions pour l'ensemble des bénéficiaires ; l'évaluation des projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/Chief Scientific Officer* ; l'examen de l'augmentation annuelle de la masse salariale, la collecte des informations relatives aux rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés qu'elle contrôle . Le Règlement intérieur précise que le Comité des rémunérations se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité des rémunérations doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité des rémunérations peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- les modalités de fonctionnement du Comité de gouvernance d'entreprise et ses attributions, lesquelles comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ; l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures pour les fonctions de mandataire social ou pour des postes de Directeur salarié. Le règlement intérieur précise que le Comité de gouvernance d'entreprise se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de déclarer par écrit chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société;

- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration, lors de sa séance du 15 avril 2003, a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations, dont la rédaction a été mise à jour en 2007 pour se conformer à la réglementation en vigueur, comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles, suggèrent de laisser passer au moins une journée ouvrée après la diffusion d'un communiqué de presse avant d'acheter ou de vendre des titres de la Société, d'éviter les opérations d'achat et de vente rapprochées dans le temps, sauf pour l'exercice de droits sur des bons ou des options de souscription ou d'achat d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

3. Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2007, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni sept fois, étant rappelé que le règlement intérieur prévoit un minimum de quatre réunions. Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2007 se répartit comme suit :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participants	Nombre total d'administrateurs
18/01/2007	5	7
28/02/2007	7	7
29/03/2007	7	7
23/05/2007	6	7
27/07/2007	7	7
26/10/2007	7	7
18/12/2007	7	7
Pourcentage	93,88%	-

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, l'ensemble des documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'exercice 2007, notamment délibéré sur les points suivants : augmentation du capital social avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires et subdélégation au Président Directeur Général des pouvoirs nécessaires à cet effet (dans le cadre de cette opération, suspension du droit d'exercer les options de souscription d'actions et des bons de souscription d'actions) ; examen de l'activité de la Société au cours de l'exercice 2006, compte rendu des travaux des Comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise et revue de la composition de ces trois comités ; arrêté des comptes sociaux et consolidés 2006 ; discussion sur l'avancement des collaborations avec Merck et Pfizer ; arrêté des comptes semestriels au 30 juin 2007 ; examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ; répartition des jetons de présence pour 2007 ; rémunération fixe et variable du Président Directeur Général pour 2007 et 2008 ; examen du plan de développement clinique des composés NicOx et des activités de recherche ; discussion sur le développement du naproxcinod (plan de développement, perspectives commerciales et discussions avec des partenaires potentiels) ; point des négociations avec les partenaires potentiels de la Société ; point sur le fonctionnement des accords de partenariat ; budget pour 2007 et 2008 ; actualisation du budget prévisionnel 2007 ; rapport sur le fonctionnement du Conseil et sur le contrôle interne ; rapport de gestion pour 2006 ; évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ; utilisation du programme de rachat d'actions propres ; émission de bons de souscription d'actions ; discussion sur les options stratégiques ; discussion sur l'information financière trimestrielle

consolidée ; « business plan » à 3 ans ; approbation préalable de conventions soumises à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce ; évaluation annuelle du fonctionnement du Conseil d'administration ; discussion annuelle sur les risques auxquels la Société est exposée ; examen des états fournis par les administrateurs concernant leurs liens avec la Société ; examen des préconisations du Conseil scientifique et des comités ad hoc.

4. Principes et règles arrêtées par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux durant l'exercice écoulé.

4.1 Mandataires sociaux de la Société

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions, versés par la Société au titre de 2007 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2007 (7 personnes) s'est élevé à environ € 864 029 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat) et se répartit de la façon suivante :

Mandataires sociaux	Jetons de présence		Rémunération brute fixe		Rémunération brute variable		Avantages en nature	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Michele Garufi (SA)	-	-	€280 000	€330 000	€200 000	€148 500	€5 529	€5 529
Jean-Luc Bélingard (SA)	€60 000	€60 000	-	-	-	-	-	-
Bengt Samuelsson (SA)	€50 000	€50 000	€30 000(1)	€30 000(1)	-	-	-	-
Frank Baldino (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Jörgen Buus Lassen (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Vaughn Kailian (SA)	€50 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Göran Ando (SA)	€50 000	€50 000	€40 000(2)	€40 000(3)	-	-	-	-
TOTAL	€310 000	€310 000	€350 000	€400 000	€200 000	€148 500	€5 529	€ 5 529

- (1) Au titre d'un contrat de consultant portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe. Ce contrat a été conclu le 1er mars 2006 pour une durée d'une année renouvelable tacitement une fois ; il a pris fin le 28 février 2008 et a été remplacé par un nouveau contrat signé le 7 février 2008 à effet du 1^{er} mars 2008, et notifié aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée avec AR en date du 12 février 2008.
- (2) Au titre d'un contrat de consultant du 27 octobre 2006 avec effet au 1^{er} janvier 2006 et ayant pris fin le 31 décembre 2006, portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la finance, les accords de licence, la recherche et le développement, la participation aux réunions du Comité de direction.
- (3) Au titre du contrat de consultant du 26 décembre 2006 avec effet au 1^{er} janvier 2007 et ayant pris fin le 31 décembre 2007 portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 105 396 en 2007.

Le 1^{er} mars 2006, la Société a conclu avec Bengt Samuelsson un contrat portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, il est prévu que Bengt Samuelsson présidera deux réunions annuelles du Comité Scientifique. Ce contrat, à effet du 1^{er} mars 2006, a

pris fin le 28 février 2008. Au titre de ce contrat, Bengt Samuelsson a reçu €30 000 au cours de l'année 2007.

Ce contrat est remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et signé le 7 février 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008.

Le 19 décembre 2007 la Société a conclu avec Göran Ando un contrat de consultant à échéance du 31 décembre 2008 pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction. Il prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle 40 000 euros. Le contrat du 19 décembre 2007 remplace un précédent contrat de consultant du 26 décembre 2006 à échéance du 31 décembre 2007 qui avait pour objet la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la finance, les accords de licence, la recherche et le développement, la participation aux réunions du Comité de direction. En exécution de ce contrat, Göran Ando a reçu €40 000 au titre de 2007.

4.2 Président Directeur Général de la Société

La rémunération brute fixe versée en 2007 à Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, s'est élevée à €330 000, en application des délibérations du Conseil d'administration du 20 décembre 2006, étant appelé qu'elle était de €280 000 en 2006.

En application de la décision du Conseil d'administration de la Société du 20 décembre 2006, Michele Garufi a reçu, en 2007, un bonus de €200 000 au titre de 2006, soit 71% de sa rémunération fixe, les objectifs du Groupe pour 2006 ayant été largement dépassés.

Par délibération du 20 décembre 2006, le Conseil d'administration de la Société a décidé que la part variable de la rémunération de Michele Garufi au titre de 2007, fonction de la réalisation des objectifs du Groupe pour 2007, pourrait atteindre 50% de la rémunération fixe et que la rémunération de Michele Garufi au titre de 2007 comprendrait l'usage d'un véhicule de fonction ainsi que l'usage d'un emplacement de parking à Milan. Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration, a décidé d'allouer à Michele Garufi un bonus pour 2007 de €148 500. Ainsi, pour 2007, la rémunération variable a représenté 45% de la rémunération fixe reçue par Michele Garufi.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 18 décembre 2007 de fixer la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2008, à €330 000 et a décidé qu'à cette rémunération fixe pourrait s'ajouter un bonus pouvant atteindre 50% du montant de la rémunération fixe, déterminé en fonction de la réalisation des objectifs de la Société pour 2008. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2008 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan.

Michele Garufi ne perçoit pas de jetons de présence.

4.3 Autres administrateurs de la Société

Les jetons de présence au titre de 2007 ont été répartis par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 de manière inégalitaire pour tenir compte du fait que Jean-Luc Bélingard a présidé les travaux du Comité d'audit. Ainsi, Bengt Samuelsson, Frank Baldino, Jörgen Buus Lassen, Vaughn Kailian et Göran Ando ont reçu, en 2008, des jetons de présence au titre de 2007 d'un montant de €50 000 chacun. Jean-Luc Bélingard, Président du Comité d'audit, a reçu, en 2008, des jetons de présence au titre de 2007 d'un montant de €60 000. Göran Ando a par ailleurs reçu, au titre de 2007, une somme de €40 000 en exécution d'un contrat de consultant du 26 décembre 2006 à effet du 1^{er} janvier 2007 portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment, des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxcinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction. Ce contrat du 26 décembre 2006 remplaçait un précédent contrat du 27 octobre 2006 qui faisait lui-même suite à un contrat du 7 janvier 2005. Bengt Samuelsson a également reçu, au titre de 2007, une somme de €30 000 en exécution d'un contrat de consultant du 1^{er} mars 2006 portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe.

Il est précisé qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire. Le seul administrateur pouvant bénéficier d'une indemnité de départ est Michele Garufi, le Conseil d'administration de la Société ayant décidé, par délibération du 2 juin 2005, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. La Société sera amenée à ré-examiner les conditions de cette indemnisation conformément à la réglementation.

Il n'existe pas de provision enregistrée par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages.

5. Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

Les 222 500 options de souscription d'actions attribuées à des mandataires sociaux en circulation au 26 février 2008 permettraient de souscrire, après ajustement conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, un total de 236 096 actions :

Mandataires sociaux	Nombre d'options attribuées	Nombre d'actions pouvant être souscrites ⁽¹⁾	Prix en € par option	Date d'expiration	Autorisation
Attribution du 13 novembre 2002					
Michele Garufi	24 000	25 467	15,67	12-nov-2008	Assemblée du 28 mai 1999
Attribution du 15 avril 2003					
Michele Garufi	25 000	26 528	2,02	14-avr-2009	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 6 avril 2005					
Michele Garufi	40 000	42 444	4,08	5-avr-2011	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 2 juin 2005					
Michele Garufi	80 000	84 888	4,10	1-juin-2011	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 30 janvier 2006					
Michele Garufi	53 500	56 769	3,49	30 janvier 2012	Assemblée du 1er juin 2005
TOTAL	222 500	236 096	4,96 (2)		

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales.

(2) correspond au prix moyen pondéré

Aucune option d'achat d'action n'a été attribuée.

Il n'y a pas eu, pendant la durée de l'exercice, de levée d'option de souscription d'actions par les mandataires sociaux de la Société.

6. Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration a émis au profit de mandataires sociaux de la Société un total de 140 000 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 140 000 actions.

Les 465 000 bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2007, permettent de souscrire un total de 486 076,05 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 :

Mandataires sociaux	Nombre de bons de souscription d'actions émis et non encore exercés	Prix d'exercice en €par bon	Date d'expiration	Nombre d'actions auxquels ces bons donnent droit (1)
<u>Emission juillet 2003</u>				
Vaughn Kailian	17 000	5,20	22-juil-2008	18 038,53
Jean-Luc Bélingard	51 000	5,20	22-juil-2008	54 115,59
Frank Baldino	17 000	5,20	22-juil-2008	18 038,53
<u>Emission octobre 2004</u>				
Jörgen Buus Lassen	10 000	3,94	18-oct-2009	10 610,90
Bengt Samuelsson	10 000	3,94	18-oct-2009	10 610,90
<u>Emission juin 2005</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Frank Baldino	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Göran Ando	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Jean-Luc Bélingard	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Jörgen Buus Lassen	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
Vaughn Kailian	20 000	4,08	1-juin-2010	21 221,80
<u>Emission juin 2006</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Jörgen Buus Lassen	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Frank Baldino	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Vaughn Kailian	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Jean-Luc Bélingard	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
Göran Ando	20 000	11,75	31 mai 2011	21 221,80
<u>Emission mai 2007</u>				
Bengt Samuelsson	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Jörgen Buus Lassen	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Frank Baldino	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Vaughn Kailian	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Jean-Luc Bélingard	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
Göran Ando	20 000	21,30	22 mai 2012	20 000
TOTAL	465 000			486 076,05

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires;
- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

7. Actions gratuites émises au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil d'administration a attribué au profit d'un mandataire social de la Société, Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 53 500 actions gratuites.

Ces actions gratuites, attribuées le 23 mai 2007, sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans. A l'issue de cette période d'acquisition, 90% des actions seront cessibles immédiatement, étant précisé que s'agissant des 10% restants le Conseil d'administration a décidé que par dérogation aux dispositions du règlement du plan et en application des dispositions légales, elles devront être conservées par l'intéressé au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

Mandataires sociaux	Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises	Nombre d'actions gratuites soumises à un engagement de conservation	Autorisation
Michele Garufi	23 mai 2007	53 500	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
TOTAL		53 500	-	-	

8. Dix premiers salariés non mandataires sociaux (options consenties et levées)

Options de souscription d'actions

Les treize bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'options de souscription d'actions au cours de l'année 2007 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, un total de 115 000 options de souscription d'actions permettant de souscrire 115 000 actions.

Le prix moyen pondéré de souscription s'élève à €17,71.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2007 :

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties durant l'exercice aux treize ⁽¹⁾ salariés dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions et options levées par ces derniers	Nombre d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Nombre d'actions pouvant être souscrites (2)	Prix moyen pondéré en €	Plan
Options consenties, <u>durant l'exercice</u> , par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux treize ⁽¹⁾ salariés de l'émetteur et de toutes les sociétés comprises dans ce périmètre, dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions (information globale)	70 000	70 000	17,71	Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2005
	45 000	45 000		Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2006
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	46 000	59 425	10,35	Assemblée Générale du 28 mai 1999
	7 644	8 112		Assemblée Générale du 5 juin 2002

(1) Il est précisé que dix salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne treize salariés et non dix.

(2) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales.

Actions gratuites

Les dix bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites au cours de l'année 2007 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, un total de 252 500 actions gratuites d'une valeur nominale de 50 500 euro et d'une valeur comptable totale de €1 150 786.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2007 :

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salariés ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, <u>durant l'exercice</u> , aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	252 500	Assemblée Générale du 22 mai 2007
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	-	-
Actions gratuites de la Société cessibles, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	-	-

9. Rémunération des membres du Comité de direction

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2007 attribué aux membres du comité de direction (9 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à €4 124 995,94 sur l'exercice 2007, incluant l'attribution d'actions gratuites pour un montant de €1 107 853. NicOx a par ailleurs souscrit une police d'assurance couvrant la responsabilité des administrateurs et cadres-dirigeants à raison de leurs fonctions. Les primes versées à ce titre en 2007 se sont élevées à €99 000.

10. Options et bons de souscription d'actions, et actions gratuites attribuées aux membres du Comité de direction

Au 31 décembre 2007, les membres du Comité de Direction détenaient 796 900 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 888 046 actions, ce nombre d'actions étant ajusté pour tenir compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007.

Au 31 décembre 2007, les membres du Comité de Direction s'étaient vus attribuer un total de 261 000 actions gratuites. Il est précisé que le Conseil a précisé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

11. Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte trois Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil d'administration : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et le Comité de gouvernance d'entreprise.

Comité d'audit

Au cours de l'exercice 2007, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard (décision du Conseil d'administration du 20 décembre 2006). Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2007, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été considérés indépendants par le Conseil d'administration le 25 juillet 2006.

Le Comité d'audit est chargé d'examiner les documents comptables ; les règles comptables mises en œuvre ; les procédures en place pour assurer le respect de la réglementation boursière et les relations avec les Commissaires aux comptes. Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Comité d'audit rend compte régulièrement de ses travaux auprès du Conseil d'administration et formule des recommandations.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 93,33% à ces cinq réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2006, incluant l'examen des engagements hors bilan, la revue des comptes semestriels 2007, la revue de l'information trimestrielle consolidée, l'examen du plan à trois ans et des projections de trésorerie pour 2007 à 2009, la revue des principaux points d'audit, l'examen de la mise en œuvre du contrôle interne et une discussion sur les processus d'évaluation des risques, la mise en œuvre du budget de l'année 2007, la revue du budget pour 2008, l'examen des propositions d'honoraires des Commissaires aux comptes, et le suivi de la mise en œuvre du nouvel outil informatique (SAP).

Le Directeur Financier et les Commissaires aux comptes ont participé aux cinq réunions du Comité d'audit en 2007.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des rémunérations était composé de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson (décision du Conseil d'administration du 20 décembre 2006). Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 27 juillet 2007 a considéré que Göran Ando et Bengt Samuelsson devaient être considérés comme non-indépendants au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés le 27 juillet 2005, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social de Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), société à laquelle NicOx a consenti une licence et préside le Comité scientifique, et que Göran Ando est lié par un contrat de consultant avec la Société.

Le Comité des rémunérations est chargé d'examiner annuellement les rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, les avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de Head of R&D/ Chief Scientific Officer ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner le plan d'attribution à long terme d'options pour l'ensemble des bénéficiaires ; d'examiner les projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de Head of R&D/Chief Scientific Officer.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100%. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : les recrutements, les niveaux de salaires des directeurs ; la rémunération fixe et variable du Président Directeur Général pour 2008 ; la masse salariale pour 2007 et pour 2008 ; les outils de fidélisation du personnel ; la répartition des jetons de présence entre les administrateurs ; la part variable de la rémunération des directeurs ; les attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, ont été de procéder à l'attribution systématique d'options aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonctions aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2007, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs faisant partie du Comité de gouvernance d'entreprise ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2007, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil le 27 juillet 2005 sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise.

Les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration, l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de directeur.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur la composition des comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise, l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, l'identification des risques auxquels la Société est exposée, les liens pouvant exister entre les administrateurs et entre les administrateurs et le Groupe, et les conventions règlementées avec des parties liées au sens de l'article L.225-38 du Code de commerce.

La Société se conforme aux recommandations du rapport consolidé AFEP – MEDEF sur le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées.

II – DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE

Dans ses démarches, le Groupe s'est appuyé sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence préconisé par l'AMF pour les Valeurs Moyennes et Petites.

II.1. Objectifs du Groupe en matière de contrôle interne

Le Groupe entend inscrire dans la durée, la démarche de structuration du dispositif de son contrôle interne.

A ce titre, le Groupe confirme ses objectifs en matière de contrôle interne, exposés dans différents rapports produits au cours des exercices antérieurs, et organisés autour des 4 axes suivants :

- L'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale,
- La fiabilité des informations financières,
- La conformité aux lois et règlements,
- Le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs.

A ces 4 dimensions pérennes et générales, s'ajoutent deux objectifs relatifs à l'information comptable et financière, issus du nouveau Cadre de Référence AMF sur le Contrôle Interne communiqué le 22 janvier 2007 et complété par la communication du 9 janvier 2008 sur les aménagements de la réglementation financière, au bénéfice des Valeurs Moyennes et Petites :

- L'auto-évaluation du dispositif de Contrôle Interne comptable et financier (piliers 1 et 2),

- La documentation de ce même dispositif (pilier 3).

Les travaux entamés sur ce thème par le Groupe, sont détaillés dans le § II.4.1.

Le Groupe a travaillé à la structuration de son dispositif de Contrôle Interne dans un double souci de description des traitements opérationnels et de contrôle, inhérents au déroulement des processus.

Le Groupe rappelle que le contrôle interne s'entend comme la combinaison :

- des différents types de contrôles assurés par les opérationnels en charge du déroulement des processus opérationnels et financiers ou Contrôle Permanent (1^{er} niveau),
- des différentes vérifications de la correcte application des normes et procédures ou Contrôles Périodiques (2^{ème} niveau), effectuées par l'Assurance Qualité pour les aspects opérationnels et par la Direction Financière pour les aspects comptables et financiers.

Cependant, le Groupe indique que le dispositif de contrôle interne ne peut garantir de façon absolue que certains risques soient totalement éliminés tels que :

- le risque d'erreur humaine due à la négligence, aux erreurs de jugement ou à la mauvaise compréhension.
- la possibilité d'échapper aux contrôles internes par la collusion d'un membre de la direction ou d'un employé avec d'autres personnes internes ou externes au Groupe.
- l'éventualité qu'une personne chargée de réaliser un contrôle interne abuse de ses prérogatives, par exemple un membre de la direction passant outre le contrôle.
- la possibilité que les procédures ne soient plus adaptées en raison de l'évolution de la situation, et donc que les procédures ne soient plus appliquées.

II.2. Organisation générale du dispositif de contrôle interne

Les différents acteurs du contrôle interne

Le Conseil d'administration : Le Conseil d'administration est le premier acteur du contrôle interne du Groupe. Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité de gouvernance de l'entreprise.

Le Comité d'audit : Le Comité d'audit, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du dispositif de contrôle interne :

- d'évaluer les systèmes de contrôle dans le Groupe;
- d'examiner les contrôles réalisés par la Direction Financière visant à évaluer la pertinence et l'efficacité des procédures en vigueur;
- de suivre la mise en œuvre des recommandations élaborées en fonction du résultat des contrôles de la Direction Financière;
- d'examiner régulièrement les principaux risques financiers du Groupe ainsi que les engagements hors bilan significatifs;
- de se positionner sur les éventuels changements de principes comptables et sur les estimations et jugements comptables déterminants.

Le Comité d'audit peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le Directeur financier et les Commissaires aux comptes pour bénéficier d'informations relatives aux spécificités comptables, financières et opérationnelles de l'entreprise. Le Comité d'audit est régulièrement informé par des rapports, de l'avancement des différents travaux réalisés dans le cadre du contrôle interne des sociétés du Groupe.

Le Comité des rémunérations : Le Comité des rémunérations, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- d'examiner chaque année les rémunérations, les avantages en nature et les options de souscription d'action attribués aux mandataires sociaux, aux salariés ayant le titre de Directeur et aux membres du Comité de direction;
- de l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions,
- d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale.

Le Comité de gouvernance d'entreprise : Le Comité de gouvernance d'entreprise, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- de l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration;
- de l'évaluation et du suivi des procédures de gouvernance d'entreprise;
- de la vérification de l'application appropriée de la réglementation et des recommandations en matière de gouvernance d'entreprise,
- de l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de Directeur.

En dehors du Conseil d'administration et de ses différents comités, le Contrôle Interne repose également sur des comités opérationnels :

Le Comité de direction : Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est composé de neuf membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

En outre, il est chargé de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de Contrôle Interne le mieux adapté à la situation et à l'activité du Groupe. Dans ce cadre, il se tient régulièrement informé de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application. Le Comité de direction veille à l'engagement des actions correctives nécessaires.

L'organisation "projets" : L'organisation opérationnelle Recherche et Développement du Groupe s'articule autour de directions fonctionnelles sous la supervision du Chief Scientific Officer. Par ailleurs, le Groupe a mis en place depuis 2006 une organisation de type "projet". Les produits en développement sont gérés en projet, doté d'un chef de projet et d'un reporting. Le chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Il établit un plan de développement, un calendrier et émet un reporting mensuel des jalons atteints et des alertes. Chaque projet fait l'objet d'une allocation des ressources (affectation du personnel) et d'un suivi du temps passé à travers les relevés de temps informatisés remplis par tous les chercheurs et techniciens du Groupe. Les responsables de projet reportent également au Chief Scientific Officer. Afin d'assurer une efficacité optimum, une équipe « Project Management » est chargée d'apporter un support organisationnel aux chefs de projets. Les membres de chaque projet (Project team) se réunissent tous les 15 jours aux fins d'optimisation du portefeuille clinique et du suivi de l'avancement des projets dans le respect du budget et des plannings.

Enfin, les autres acteurs du contrôle interne, en l'absence d'une unité d'Audit Interne, sont l'Assurance Qualité et la Direction Financière :

L'Assurance Qualité : L'assurance qualité est une fonction créée en 2005 au sein de NicOx. Acteur majeur du contrôle interne, son rôle vise à mettre en place et maintenir un système de gestion de la qualité. Un tel système est établi à l'intention des clients du Groupe, afin de mettre ceux-ci en confiance, en leur donnant a priori des preuves que le Groupe a la capacité de leur apporter satisfaction. Par « client », il faut comprendre toute entité ayant des exigences quant à la conduite des activités du Groupe et de ses filiales (Autorités de régulation des activités boursières, Autorités d'enregistrement des produits pharmaceutiques, partenaires souhaitant acquérir ou co-développer une molécule NicOx,...).

Ce système de gestion de la Qualité repose sur deux axes :

- la définition et la maintenance de procédures standards décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles, administratives et financières ;
- la réalisation régulière et le suivi d'audits qualité, visant à évaluer les activités tant des structures internes que des fournisseurs externes.

En l'absence d'une structure d'Audit Interne au sein de l'organigramme du Groupe, c'est l'Assurance Qualité qui procède aux travaux relevant de cette activité, à savoir : réaliser des Contrôles de type périodique sur les aspects opérationnels décrits ci-dessus.

La Direction Financière : Le Contrôleur Financier Groupe est chargé, entre autre, sous l'autorité du Directeur Financier Groupe et en coordination avec l'Assurance Qualité et le Contrôle de Gestion, de l'optimisation du dispositif de contrôle interne.

Cette optimisation suppose :

- le maintien et l'amélioration des procédures administratives et financières existantes,
- la mise en place de nouvelles procédures le cas échéant,
- la mise à disposition d'outils informatiques adaptés.

Par ailleurs, la Direction Financière aura vocation à réaliser les contrôles dits périodiques relatifs aux domaines comptables et financiers, le Groupe ne disposant pas d'un service d'Audit Interne. L'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des procédures en vigueur est une démarche qui s'inscrit dans la durée, elle a été engagée en 2007 et se poursuivra en 2008.

II.3. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

II.3.1. Pilotage de l'organisation comptable et financière

Les acteurs

Les comptabilités de NicOx SA et NicOx Research Institute Srl sont tenues en interne, à savoir, pour NicOx SA, par un Chef comptable Groupe, trois Comptables et un Contrôleur de gestion, et, pour NicOx Srl, par trois Comptables rattachées au Chef comptable Groupe. Ces équipes travaillent sous l'autorité du Contrôleur Financier Groupe lui-même sous l'autorité du Directeur financier Groupe,

La comptabilité de NicOx Inc, filiale américaine, est assurée par l'entité française du Groupe puis transmise à un cabinet extérieur américain qui assure les obligations déclaratives fiscales.

Les systèmes prévisionnels

Le business plan : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes. Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel.

Le budget annuel : Chaque année au cours du dernier trimestre de l'exercice, la Direction financière du Groupe prépare, en étroite relation avec les directions opérationnelles et l'équipe du Project management, un budget annuel. Sur la base des objectifs stratégiques définis dans le business plan, le Comité de direction définit les objectifs du Groupe pour l'exercice à venir. Ces objectifs sont ensuite approuvés par le Conseil d'administration et diffusés aux directions opérationnelles. Les différentes directions opérationnelles évaluent leurs besoins détaillés en termes de dépenses opérationnelles, d'investissements et d'équipements, et de ressources humaines. Ces informations sont centralisées par l'équipe du Project management et le Contrôleur de gestion dans un outil informatique spécifique. Le budget est établi sur une base mensuelle puis consolidé par trimestre puis par année, et, pour les activités de recherche et développement est construit analytiquement par projet. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le budget finalisé est présenté au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque mois dans le cadre du reporting consolidé mensuel (cf. paragraphe ci-dessous).

Le « latest estimate » : processus de révision budgétaire réalisé trimestriellement. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour les trimestres suivants par comparaison entre les éléments réalisés depuis le début de l'année, et la prévision budgétaire initiale.

Le budget annuel et le « latest estimate » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers, disponibles sur l'Intranet sous un mode sécurisé, sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

II.3.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting » consolidé

Le système de « reporting » est fondé sur la collecte et la compilation de plusieurs types d'informations dans une seule base de données qui présente l'information croisée des systèmes comptables et analytiques, des bases de données spécifiques et des systèmes budget/« latest estimate » de toutes les entités du Groupe. Ce système permet à tout moment d'éditer des rapports détaillés ainsi que des tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles.

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting consolidé mensuel (« Financial Flash Reporting »). Il se compose de différents états condensés, financiers en consolidé et analytiques, sur le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice.

Le reporting consolidé mensuel ou « Financial Flash Reporting », est distribué aux directions opérationnelles et au Comité de direction du Groupe, à chaque échéance mensuelle hors fin de trimestre. Ces documents sont à usage strictement interne et ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

A ces éléments de reporting mensuel, s'ajoute un reporting consolidé trimestriel (« Quarterly Financial Reporting »), version plus détaillée du « Financial Flash Reporting ».

Les revues analytiques trimestrielles (« Financial quarterly reviews »)

Sur la base du « Quarterly Financial Reporting », le Contrôleur Financier, le Contrôleur de gestion, ainsi que les différents responsables opérationnels, revoient ensemble les principaux flux et variations enregistrés sur la période. Une note est conjointement rédigée puis diffusée aux membres du Comité de Direction.

Les reporting consolidés mensuels et trimestriels fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Il constitue l'outil privilégié de suivi, de contrôle et de pilotage du Comité de Direction. Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

Ces éléments de reporting et états financiers, disponibles sur l'Intranet sous un mode sécurisé, sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

Les comptes sociaux et consolidés

Le système de reporting consolidé tel que décrit ci-dessus, et en particulier le reporting mensuel produit dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable mensuel, est la base à partir de laquelle sont établis les états financiers sociaux et consolidés.

Les procédures de remontée d'information des filiales vers la société mère ainsi que les procédures de clôtures comptables permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé chaque année, ce qui permet aux différents services comptables de s'organiser pour fournir toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base trimestrielle au 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre, d'une revue limitée au 31 mars, 30 juin et 30 septembre. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de contrôle interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

Les comptes sociaux de chaque société du Groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année et sont audités à cette même date. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données sont retraitées selon les normes comptables du Groupe (IFRS depuis le 1^{er} janvier 2005).

Depuis 2005, les Commissaires aux Comptes de la filiale italienne NicOx Srl. réalisent en complément de leur audit annuel des comptes sociaux, une vérification sur une base trimestrielle (loi Vieti). Par ailleurs, NicOx Srl est doté d'un organe de contrôle appelé « Collegio Sindacale » qui est chargé trimestriellement de vérifier que les obligations comptables, fiscales et sociales sont correctement réalisées.

L'activité opérationnelle de la filiale américaine NicOx Inc a été progressivement réactivée au cours de l'année 2007. Son niveau d'activité n'a pas nécessité en 2007 la conduite d'audits. Il est prévu de remettre à niveau les procédures de contrôle interne de cette filiale pour tenir compte de sa contribution relative au Groupe. Par ailleurs, il est prévu de procéder à des revues limitées par les Commissaires aux Comptes du Groupe au cours de l'année 2008.

II.3.3. Application du dispositif de contrôle interne et vérification de sa mise en œuvre

Application des procédures

Dans le cadre du projet « contrôle interne » qui a débuté en 2005, NicOx a redéfini et classé son référentiel de procédures, modèles et formulaires ; cet ensemble vise à décrire les processus et les principes directeurs de fonctionnement et à organiser les chaînes de responsabilités, offrant aussi une meilleure couverture des risques inhérents aux processus. Trois types de procédures ont été définis ;

- Procédures générales de type « Policy »
- Procédures organisationnelles (organigrammes et fiches de postes)
- Procédures opérationnelles et de contrôle

Ces procédures ont notamment vocation de couvrir les processus opérationnels (Recherche, Développement, Business Développement, Gestion de projet), administratifs (Achats, Ressources Humaines, Informatique, Juridique), comptables et financiers (processus d'élaboration et de publication de l'information comptable et financière, trésorerie)

Chaque procédure est produite sous la responsabilité d'un Responsable de service ou de département, revue par des vérificateurs désignés et par l'Assurance Qualité et formellement approuvée par les directions opérationnelles et/ou le Directeur financier et/ou le Président du Conseil d'administration. La diffusion des procédures vers les services et les départements des sociétés du Groupe est approuvée dans ce même cadre.

La maintenance des procédures est assurée par les responsables de service ou de département qui les ont produites et est supervisée par l'Assurance Qualité ; les collaborateurs du Groupe sont informés régulièrement de la mise en place et la mise à jour des procédures par voie électronique (intranet) et au cours de réunions de présentation et de formation si nécessaire.

Vérification de la mise en œuvre adéquate des procédures ou Contrôle Périodique

* Périmètre opérationnel

Les travaux de contrôles périodiques portant sur les domaines opérationnels ont été réalisés par l'Assurance Qualité et sont détaillés dans le § II.4.6 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2007.

* Périmètre comptable et financier

Conformément aux engagements pris dans le précédent Rapport du Président sur le Contrôle Interne au titre de l'exercice 2006, le Groupe a procédé à une auto-évaluation d'une partie de son dispositif de contrôle interne, à savoir le domaine comptable et financier. Ces travaux d'auto-évaluation conduits en 2007 sont détaillés dans le § II.4.1 consacré au Cadre de Référence AMF sur le Contrôle Interne.

Pour mémoire, le projet « contrôle interne » lancé au second semestre 2005 et pour lequel un Comité de Pilotage avait été constitué, a été poursuivi comme prévu sur les exercices 2006 et 2007. A fin 2007, une grande partie des procédures initialement identifiées dans le cadre de ce projet, ont été rédigées et mises en œuvre. Pour certaines procédures du domaine comptable et financier, il a été décidé d'une application différée, pour cause d'évolution des outils de gestion.

Les Commissaires aux Comptes, le Comité d'Audit ainsi que le Conseil d'Administration sont associés à cette démarche pour laquelle une information régulière leur est présentée.

II. 4. Travaux menés en 2007 en matière de contrôle interne

Ces travaux sur des aspects aussi bien méthodologiques que techniques, décrits ci-après, poursuivent notamment le même objectif de qualité de l'information de gestion.

II.4.1 Cadre de référence AMF sur le Contrôle Interne

Dans le prolongement de la démarche initiée en 2005 sur le contrôle interne et qui s'est poursuivie en 2006, le Groupe a souhaité se conformer avec les recommandations de l'AMF contenues dans le Cadre de Référence sur le contrôle interne communiqué le 22 janvier 2007, tel que complété par la communication du 9 janvier 2008 sur les aménagements de la réglementation financière au bénéfice des Valeurs Moyennes et Petites :

A cet effet, le Groupe a sollicité auprès d'un prestataire la revue d'un point de vue méthodologique, de cette démarche d'auto-évaluation (piliers 1 et 2) et de documentation (pilier 3).

En juillet 2007, il a été présenté au Comité d'Audit, une approche combinant :

- l'initiation d'une démarche de cartographie des risques,
- la revue de conformité au Cadre de Référence AMF sur le contrôle interne basée sur 3 piliers

En décembre 2007, les conclusions de cette première cartographie limitée au périmètre comptable et financier ont été présentées au Comité d'Audit et au Conseil d'Administration.

Pour rappel, le Cadre de Référence AMF comporte deux éléments :

L'auto évaluation du Contrôle Interne qui regroupe :

- 1 court exposé des principes généraux du contrôle interne – Pilier 1
 - * cinq composantes du contrôle interne, proches du COSO
- 1 « guide d'application » consacré au contrôle interne – Pilier 2
 - * Le guide d'application couvre l'ensemble des processus comptables et financiers
 - * Le guide d'application comporte environ 200 objectifs de contrôle à appliquer

La documentation du Contrôle Interne qui est composée de :

- 2 courts questionnaires complémentaires présentés en annexe – Pilier 3
 - * un questionnaire relatif au contrôle interne comptable et financier
 - * un questionnaire relatif à l'analyse et à la maîtrise des risques

L'approche adoptée a consisté à :

- réaliser en 2007 une cartographie, sous forme d'atelier d'identification de facteurs de

- risques, précisément sur le périmètre de processus éligibles au cadre de référence, soit 26 processus portant sur l'information comptable et financière
- généraliser progressivement, si possible sur les 3 prochains exercices, cette démarche de cartographie à l'ensemble des autres processus métiers et supports.

La revue de conformité du Groupe au Cadre de Référence, a permis, dans sa composante Guide d'Application (pilier 2), de distinguer deux catégories de contrôles :

- ceux pour lesquels, une insuffisance dans la conception ou la formalisation a été observée.
- ceux pour lesquels, une auto-évaluation plutôt satisfaisante a été formulée.

Les éléments de contrôle à améliorer ont été cartographiés sous formes de facteurs de risques et priorisés suivant le niveau de chacun d'entre eux. Méthodologiquement, la criticité d'un risque s'est appréciée de manière relative en croisant les composantes *Probabilité* et *Impact unitaire*. Sur les 200 points de contrôles proposés par le guide d'application, le Groupe a auto-évalué 11 facteurs de risques sous forme de cartographie simplifiée. Dans l'absolu, ces 11 facteurs ne présentent pas de risques pouvant avoir une incidence significative sur l'application des instructions et orientations fixées par la Direction et sur la fiabilité des informations financières. Ils constituent des axes d'amélioration pour le Groupe.

Le Groupe a réalisé une matrice de suivi de ces facteurs de risques. L'ordre de priorité des facteurs de risques ainsi exposé dans la cartographie, commandera la définition du plan d'actions de remise à niveau des points de contrôle qui le nécessiteront (cf. § II.5.1).

S'agissant, des éléments de contrôle auto-évalués favorablement, et suivant les recommandations de l'AMF, un programme de tests d'existence sera établi en 2008 (cf. § II.5.1), afin de donner une certaine matérialité à cette auto-évaluation.

II.4.2 Schéma Directeur Informatique

Le Schéma Directeur Informatique initié fin 2006 et qui s'est poursuivi début 2007 a permis de couvrir trois objectifs :

- collecter les besoins informatiques à moyen terme,
- établir un diagnostic de l'architecture réseau et sécurité,
- définir les nouveaux besoins d'informatique de gestion dédiés aux domaines comptables et ressources humaines.

II.4.3 Système d'information comptable et financier

Dans le prolongement du projet Schéma Directeur Informatique, le Groupe a formalisé ses besoins en terme d'outils de gestion sous forme de cahier des charges. Puis s'en est suivie une phase d'appels d'offres conduisant à la sélection :

- d'une solution ERP (SAP),
- d'un outil de consolidation (HFM Hypérior).

Au cours du 2^{ème} semestre 2007, le Groupe a lancé le projet qui aboutira au déploiement en 2008 de ces deux outils de gestion.

II.4.4 Homogénéisation du processus « payroll »

En parallèle des outils de gestion comptable, le Groupe a procédé au déploiement d'une solution homogène à l'échelle du Groupe, dans la production des bulletins de salaires (ADP), disponible au 1^{er} janvier 2008.

II.4.5 Architecture réseaux et sécurité

Au cours du 2^{ème} semestre 2007, à la faveur du renforcement de l'équipe Informatique, le Groupe a entamé un vaste programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif sécurité et de ses serveurs, au bénéfice de l'ensemble des activités du Groupe.

II.4.6 Les travaux menés par l'Assurance Qualité

Poursuivant ses activités afin de répondre aux exigences réglementaires et internes, l'Assurance Qualité a :

- continué le développement du système documentaire du Groupe; au 31 décembre 2007, on recense 45 procédures standard en vigueur et 125 documents maîtrisés leur étant reliés.

- conduit des audits internes suivant 2 axes complémentaires :

- * un axe pour évaluer l'adéquation des procédures et leur application au sein des départements de NicOx,

- * un axe pour évaluer le respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants/fournisseurs

A ce titre, 30 audits internes ont été réalisés en 2007, dont 90% concernent le second axe. Ces derniers ont été principalement réalisés par des consultants spécialisés. Le suivi des actions correctives éventuelles qui en découlent est enregistré et suivi jusqu'à résolution par les départements concernés.

Ces audits n'ont pas identifié de déficiences critiques mais seulement des axes d'amélioration.

II. 5. Axes d'amélioration 2008 en matière de contrôle interne

II.5.1 Poursuite du projet Cadre de référence AMF

* Périmètre comptable et financier – Programme de travail à venir

A l'issue d'une première phase d'auto-évaluation du dispositif de contrôle interne (phase 1), le Groupe s'est engagée à poursuivre et à finaliser ce projet, ce qui suppose :

- le déploiement et le suivi du plan d'actions de remise à niveau des éléments de contrôle précédemment évalués comme à améliorer (phase 2),

- la mise à jour de la matrice de contrôle définie en 2007 qui fera l'objet d'un programme dit de « Tests d'existence » en 2008,

Il est rappelé que selon les indications méthodologiques de l'AMF, un test d'existence, se définit comme la combinaison de trois assertions :

- pertinence du contrôle,
- matérialité,
- conservation (traçabilité).

* En 2008, un bilan de la démarche décrite précédemment, sera dressé par le Comité d'Audit et présenté notamment aux Commissaires aux Comptes. En fonction des appréciations portées sur cette démarche, une extension progressive de l'auto-évaluation et de la documentation du Contrôle Interne ainsi que de la cartographie des risques inhérents aux autres processus (métiers), sera proposée.

* La validité et la pérennité de la démarche cadre de référence AMF, supposent une mise à jour continue, et au minimum annuelle des processus d'auto-évaluation et de documentation du Contrôle Interne comptable et financier. La première actualisation est prévue pour le dernier trimestre 2008.

II.5.2 Déploiement des outils transactionnels SAP et HFM/Hypérion

L'achèvement du déploiement de ces 2 solutions devrait être finalisé au cours du 1^{er} semestre 2008, permettant une amélioration de la productivité et de la qualité de l'information comptable et financière. Cette étape nécessitera un effort d'actualisation des procédures en vigueur.

II.5.3 Outils de pilotage (Business Intelligence)

Consécutivement à l'aboutissement des projets SAP et HFM/Hypérion, le Groupe envisage de se doter d'outils orientés pilotage, incluant les applicatifs d'élaboration budgétaire.

II.5.4 Architecture réseaux et sécurité

Le Groupe entend poursuivre en 2008 par des investissements complémentaires, son programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif sécurité et de ses serveurs.

II.5.5 Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Par ailleurs, la conduite d'audits internes par l'Assurance Qualité va s'intensifier en 2008. Ainsi, sont déjà prévus pour 2008, plus de 40 audits qui concernent l'évaluation du respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants/fournisseurs.

III – LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

La direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de la délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005.

Il est rappelé que l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. La délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005 a nommé Michele Garufi Président du Conseil d'administration et lui a confié la direction générale de la Société pour la durée de son mandat d'administrateur ainsi renouvelé.

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président-Directeur général, résultent de l'article 4 du règlement intérieur du Conseil d'administration qui dispose :

« Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs

Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;*
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;*
- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;*
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;*
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

Fait à Sophia-Antipolis,
Le 28 février 2008

Le Président Directeur Général
Michele Garufi

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du conseil d'administration de la société NicOx, pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société NicOx, pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

PricewaterhouseCoopers Audit

55, allée Pierre Ziller
B.P. 165
06903 Sophia-Antipolis Cedex
S.A. au capital de 2.510.460

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit

Village d'entreprise Green Side
400, avenue de Roumanille
B.P. 271 - Les Templiers
06905 Sophia Antipolis Cedex
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société NicOx, pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société NicOx et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

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

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues 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 conformément à la norme d'exercice professionnel applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Sophia Antipolis, le 28 février 2008

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG Audit

Philippe Willemin

Anis Nassif

TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table thématique suivante permet d'identifier les informations requises par l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission du 29 avril 2004 mettant en œuvre la directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil

1.	PERSONNES RESPONSABLES	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
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.	Chapitre 1 et 2 – Sections 1.1 et 2.2
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'omission de nature à en altérer la portée.	Chapitre 1 – Section 1.2
2.	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	
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).	Chapitre 1 – Section 1.3
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.	N/A
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SÉLECTIONNÉES	
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.	Chapitre 2 – Section 2.1 Chapitre 5 – Section 5.1
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 bilancielles comparables.	N/A

4.	FACTEURS DE RISQUE Mettre en évidence, dans une section intitulée « facteurs de risque », les facteurs de risque propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité.	Chapitre 4 – Section 4.2
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	
5.1.	<u>Histoire et évolution de la société</u>	
5.1.1.	Indiquer : la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.1
5.1.2.	Le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.5
5.1.3.	la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsqu'elle n'est pas indéterminée ;	Chapitre 3 – Section 3.1.3
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) ;	Chapitre 3 – Sections 3.1.1 et 3.1.2
5.1.5.	les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1
5.2.	<u>Investissements</u>	
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 ;	Chapitre 4 – Section 4.6
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) ;	Chapitre 4 – Section 4.6
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.	Chapitre 4 – Section 4.6
6.	APERÇU DES ACTIVITÉS	
6.1.	<u>Principales activités</u>	
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 ; et	Chapitre 4 – Sections 4.1
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.	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.5

6.2.	<u>Principaux marchés</u> 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.	Chapitre 4 – Section 4.1
6.3.	Lorsque les renseignements fournis conformément aux points 6.1 et 6.2 ont été influencés par des événements exceptionnels, en faire mention.	N/A
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.	Chapitre 4 – Sections 4.1.8, 4.1.11
6.5.	Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	Chapitre 4 – Section 4.1.10
7.	ORGANIGRAMME	
7.1.	Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur.	Chapitre 3 – Section 3.3.5
7.2.	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.	Chapitre 3 – Section 3.3.5
8.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	
8.1.	Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.	N/A
8.2.	Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.	Chapitre 4 – Section 4.5
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	
9.1.	<u>Situation financière</u> 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.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3
9.2.	<u>Résultat d'exploitation</u>	
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.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3
9.2.2.	Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du	Chapitre 5 – Sections

	chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	5.1 à 5.3
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.	Chapitre 4 – Sections 4.2.6
10.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	
10.1.	Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3
10.2.	Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.	Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3
10.3.	Fournir : des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;	Chapitre 5 – Section 5.3
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 ;	N/A
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.	Chapitre 4 – Sections 4.1.8, 4.2.7
11.	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES 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.	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.11
12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	
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.	Chapitre 5 – Section 5.2
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.	Chapitre 4 – Section 4.2
13.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE 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 :	
13.1.	une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur a fondé sa prévision ou son estimation. 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	N/A

	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 ;	
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.	N/A
13.3.	La prévision ou l'estimation du bénéfice doit être élaborée sur une base comparable aux informations financières historiques.	N/A
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.	N/A
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	
14.1.	<p>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 :</p> <p>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</p> <p>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et</p> <p>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.</p> <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes.</p> <p>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 :</p> <p>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 ;</p> <p>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;</p>	Chapitre 6 – Section 6.1

	<p>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) a été associée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>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.</p> <p>Si aucune information de la sorte ne doit être divulguée, une déclaration le précisant doit être faite.</p>	
14.2.	<p><u>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2</p>
15.	<p>RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES</p> <p>Concernant l'intégralité du dernier exercice, indiquer, pour toute personne visée au point 14.1, premier alinéa, a) et d) :</p>	
15.1.	<p>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.</p> <p>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 ;</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.3 et 6.5</p>
15.2.	<p>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.</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3 Chapitre 6 – Section 6.3.5</p>
16.	<p>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</p> <p>Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point</p>	

	14.1 , premier alinéa, a) :	
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 ;	Chapitre 6 – Section 6.1.1
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 ;	Chapitre 6 – Section 6.1.1
16.3.	Des informations sur le comité de l'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.	Chapitre 6 – Section 6.2
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.	Chapitre 6 – Section 6.2
17.	SALARIÉS	
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.	Chapitre 4 – Section 4.4
17.2.	Participations et stock options Pour chacune des personnes visées au point 14.1 , premier alinéa, 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.	Chapitre 6 – Sections 6.3, 6.4, 6.5 et 6.9, 6.10
17.3.	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 – Sections 6.4, 6.5, 6.9 et 6.10, 6.12
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	
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.	Chapitre 3 – Sections 3.3.1 et 3.3.2
18.2.	Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur disposent de droits de vote différents, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 – Section 3.3.1
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.	Chapitre 3 – Section 3.3.3

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.	Chapitre 3 – Section 3.3.3
19.	<p>OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS</p> <p>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.</p> <p>Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées :</p> <p>a) 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 ;</p> <p>b) le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.</p>	Chapitre 6 – Section 6.7
20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR	
20.1.	<p><u>Informations financières historiques</u></p> <p>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</p> <p>·</p> <p>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.</p> <p>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</p>	Chapitre 2 – Sections 2.1 Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3

	<p>comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. Ces informations financières historiques doivent être vérifiées.</p> <p>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 :</p> <p>a) le bilan ;</p> <p>b) le compte de résultat ;</p> <p>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 ;</p> <p>d) le tableau de financement ;</p> <p>e) les méthodes comptables et notes explicatives.</p> <p>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.</p>	
20.2.	<p><u>Informations financières pro forma</u></p> <p>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.</p> <p>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma.</p> <p>Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe II et inclure toutes les données qui y sont visées.</p> <p>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</p>	N/A
20.3.	<p><u>Etats financiers</u></p> <p>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.</p>	Chapitre 5 – Sections 5.3
20.4.	<p><u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u></p>	
20.4.1.	<p>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.</p>	Chapitre 2 – Sections 2.1
20.4.2.	<p>Indiquer quelles autres informations contenues dans le document</p>	En annexe du document

	d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.	de référence Chapitre 5 – Sections 5.3 Chapitre 6 – Sections 6.7.1
20.4.3.	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
20.5.	<u>Date des dernières informations financières</u>	
20.5.1.	Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter : a) à plus de 18 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 15 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.	N/A
20.6.	<u>Informations financières intermédiaires et autres</u>	
20.6.1.	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.	N/A
20.6.2.	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. 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.	N/A
20.7.	<u>Politique de distribution des dividendes</u> Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes et toute restriction applicable à cet égard.	Chapitre 3 – Section 3.5
20.7.1.	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.	Chapitre 3 – Section 3.5
20.8.	<u>Procédures judiciaires et d'arbitrage</u> 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,	Chapitre 4 – Section 4.3

	ou fournir une déclaration négative appropriée.	
20.9.	<u>Changement significatif de la situation financière ou commerciale</u> 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.	Chapitre 4 – Section 4.7
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	
21.1.	<u>Capital social</u> Fournir les informations suivantes datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :	
21.1.1.	Le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions : (a) le nombre d'actions autorisées ; (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 ;	Chapitre 3 – Section 3.2
21.1.2.	s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques ;	N/A
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 ;	Chapitre 3 – Sections 3.2 et 3.3.5
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 ;	Chapitre 3 – Section 3.2
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 ;	Chapitre 3 – Section 3.2
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 ;	N/A
21.1.7.	un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.	Chapitre 3 – Section 3.2.4
21.2.	<u>Acte constitutif et statuts</u>	
21.2.1.	Décrire l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être	Chapitre 3 – Section 3.1.4

	trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.	
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.	Chapitre 6 – Sections 6.1
21.2.3.	Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	Chapitre 3 – Sections 3.1, 3.3.1
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.	Chapitre 3 – Section 3.1
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.	Chapitre 3 – Section 3.1.9
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.	N/A
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.	Chapitre 3 – Section 3.1.12
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.	Chapitre 3 – Section 3.2.1
22.	CONTRATS IMPORTANTS 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. 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 conférant 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.	Chapitre 4 – Sections 4.1.8
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	
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.	N/A
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	N/A

	omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	
24.	<p>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</p> <p>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 :</p> <p>(a) l'acte constitutif et les statuts de l'émetteur ;</p> <p>(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;</p> <p>(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.</p> <p>Indiquer où les documents ci-dessus peuvent être consultés, sur support physique ou par voie électronique.</p>	Chapitre 2 – Section 2.3
25.	<p>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS</p> <p>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.</p>	Chapitre 3 – Section 3.3.5 Chapitre 5 – Section 5.3.1

<p>Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Nicox, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, divulgue les informations suivantes :</p>	
<p>(i) dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section, Recherche et Développement, brevets et licences ;</p>	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6, 4.1.9 et 4.1.11

<p>Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Nicox, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, devrait communiquer les informations suivantes :</p>	
<p>(i) dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée</p>	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6, 4.1.9 et 4.1.11

<p>ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section Recherche et Développement, brevets et licences ;</p>	
<p>(ii) le détail des compétences collectives pertinentes et de l'expérience des membres les plus importants du personnel technique</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.1.6 Chapitre 6 – Section 6.1.5</p>
<p>(iii) dans la mesure où elles sont significatives pour les investisseurs, des informations sur le fait que l'émetteur ait conclu des accords de recherche et développement en commun avec des organismes de sa branche jouissant d'un grand prestige et d'une excellente réputation. En l'absence de tels accords, des explications sur la manière dont cette absence pourrait affecter la qualité ou la réputation des efforts de recherche ;</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.8</p>
<p>(iv) une description exhaustive de chaque produit dont le développement peut avoir une incidence significative sur les perspectives futures de l'émetteur.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.1.4</p>