



**DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
RAPPORT FINANCIER ANNUEL
RAPPORT DE GESTION**

EXERCICE 2008

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 27 février 2009, 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 (TTUUwww.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	6
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	6
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	6
1.3 RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES.....	7
CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION.....	8
2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2006 ET 2007.....	8
2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION	8
2.3 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	8
CHAPITRE 3 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL	9
3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	9
3.1.1 Dénomination sociale et siège social.....	9
3.1.2 Forme juridique et législation applicable	9
3.1.3 Date de constitution et durée de la Société.....	9
3.1.4 Objet social (article 2 des statuts).....	9
3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE.....	9
3.1.6 Consultation des documents juridiques	10
3.1.7 Exercice social.....	10
3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)	10
3.1.9 Assemblées générales (articles 13.2 et 19 des statuts).....	10
3.1.10 Droits de vote.....	11
3.1.11 Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts).....	11
3.1.12. Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts).....	11
3.1.13 Conditions de modification des statuts.....	12
3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL	12
3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions.....	12
3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	12
3.2.3 Capital social au 31 décembre 2007, au 31 décembre 2008 et à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 janvier 2009).....	14
3.2.4. Tableau d'évolution du capital statutaire au cours des trois derniers exercices.	15
3.2.5 Capital autorisé mais non émis	16
3.2.6 Titres non représentatifs du capital.....	19
3.2.7 Titres participatifs	19
3.2.8 Capital potentiel	19
3.2.9 Pouvoirs du Conseil d'administration pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique.....	26
3.2.10 Participations croisées.....	26
3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	27
3.3.1 Actionnariat de la Société	27
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années.....	28
3.3.2.1 Levée de fonds par voie de placement privé en 2006	28
3.3.2.2. Augmentation du capital réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals en juin 2006.....	29
3.3.2.3 Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	

en février 2007.....	30
3.3.2.4 Exercice de bons de souscription d'actions.....	30
3.3.2.5 Exercice d'options de souscription d'actions.....	30
3.3.2.6 Evolution de l'actionnariat.....	31
3.3.2.7 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux	31
3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société	32
3.3.4 Engagement de conservation de titres	32
3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2008	32
3.3.6 Prise de contrôle au cours de l'exercice écoulé.....	34
3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ	34
3.5 DIVIDENDES.....	35
CHAPITRE 4 RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX.....	36
4.1 PRESENTATION DE NICOX	36
4.1.1. L'approche de NicOx.....	36
4.1.2. Stratégie.....	37
4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche	40
4.1.4. Programme de Recherche	56
4.1.5. Organisation de la Recherche et du Développement	56
4.1.6. Filiale américaine à Warren, New Jersey	57
4.1.7. Accords de Collaboration.....	57
4.1.8. Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique	60
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.....	71
4.2.1. Risques commerciaux et développements cliniques.....	71
4.2.2. Risques liés aux essais cliniques et précliniques.....	71
4.2.3. Risques liés aux nouveaux composés chimiques.....	72
4.2.4. Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures	72
4.2.5. Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing	73
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	73
4.2.7. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains.....	73
4.2.8. Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions.....	74
4.2.9. Concurrence et évolution technologique rapide.....	74
4.2.10. Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation	75
4.2.11. Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	75
4.2.12. Dépendance à l'égard du personnel qualifié	77
4.2.13. Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes.....	77
4.2.14. Dépendance à l'égard de fabricants tiers.....	78
4.2.15. Responsabilité du fait des produits et assurances.....	78
4.2.16. Risques environnementaux et industriels.....	79
4.2.17 Risques de marché (<i>cf. note 24 des annexes consolidées</i>).....	79
4.2.18. La Société n'a jamais versé de dividendes.....	82
4.2.19. Fluctuations des revenus et des taux de change	82
4.3. PROCEDURES EN COURS CONCERNANT TOUTES LES ENTITES DU GROUPE	82
4.4. PERSONNEL.....	82
4.4.1. Effectifs.....	82
4.4.2 Organisation du temps de travail	83

4.4.3. Rémunérations	83
4.4.4. Relations professionnelles	83
4.4.5. Conditions d'hygiène et de sécurité	83
4.4.6. Formation	84
4.4.7. Emploi et insertion des travailleurs handicapés	84
4.4.8. Œuvres sociales	84
4.4.9. Importance de la sous-traitance	84
4.4.10. Participation des salariés au capital social	84
4.4.11. Equipe dirigeante	84
4.5 CONSEQUENCES DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE SUR L'ENVIRONNEMENT	84
4.5.1 Consommation de ressources en eau et matières premières et énergie	84
4.5.2 Mesures prises afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique	85
4.5.3 Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement	85
4.5.4 Mesures prises pour assurer la conformité de l'activité à la réglementation en matière environnementale	85
4.5.5 Dépenses engagées pour prévenir les conséquences de l'activité du Groupe sur l'environnement	85
4.5.6 L'existence de services internes de gestion de l'environnement, formation et information des salariés	85
4.5.7 Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement	85
4.5.8 Montant des indemnités versées au cours de l'exercice en exécution d'une décision judiciaire en matière d'environnement	85
4.5.9 Objectifs que la Société assigne à ses filiales en matière d'environnement	85
4.6 POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR	86
4.7 PRINCIPAUX EVENEMENTS MARQUANTS DE L'ANNEE 2008	88
4.8 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE	90
4.9 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES	90
 CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS	 91
5.1 INFORMATIONS GENERALES SUR LES COMPTES	91
5.1.1. Sélection de données financières consolidés	91
5.1.2 – Résultat de la Société mère	92
5.1.3- Affectation du résultat de l'exercice	92
5.1.4 - dépenses non déductibles fiscalement	92
5.1.5 – Dividendes distribués au titre des trois exercices précédents	92
5.1.6. Rémunération des mandataires sociaux des filiales	92
5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE	94
5.2.1 Présentation Générale	94
5.2.2 Résultats Opérationnels	95
5.2.1 Trésorerie et ressources en capitaux	96
5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS ET DES COMPTES SOCIAUX	99
5.3.1. Présentation des comptes consolidés	99
Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	99
5.3.2. Présentation des comptes sociaux	156
Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	156
5.3.3. Valeurs mobilières détenues en portefeuille	195
5.3.4. Dépenses somptuaires	195
5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX	195
 CHAPITRE 6 - GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	 196
6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	196
6.1.1. Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration	196

6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration	210
6.1.3 Réunions du Conseil d'administration	213
6.1.4. Direction générale	214
6.1.5. Comité de direction	215
6.1.6 Conseil Scientifique et Comités de consultation <i>ad hoc</i>	217
6.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES.....	219
6.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX	221
6.3.1 Dirigeants mandataires sociaux	221
6.3.1.1. Rémunération du Président Directeur Général de la Société.....	221
6.3.1.2 Options de souscription d'actions attribuées au Président Directeur Général de la Société.....	222
6.3.1.3 Actions gratuites émises au profit du Président Directeur Général de la Société	223
6.3.1.4 Indemnités de départ au profit du Président Directeur Général de la Société.....	225
6.3.2 Autres mandataires sociaux	227
6.3.2.1 Rémunération des autres mandataires sociaux.....	227
6.3.2.2 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux	228
6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, ACTIONS GRATUITES)	229
6.5 RÉMUNÉRATION, ATTRIBUTIONS D'OPTIONS, DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET D' ACTIONS GRATUITES AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION.....	230
6.6 INDEMNITES DE DEPART AU PROFIT DE SALARIES.....	231
6.7 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	231
6.7.1. Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce	231
6.7.2. Conventions visées à l'article L.225-39 du Code de commerce	233
6.8 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE.....	234
6.9 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS	235
6.10 PLAN D' ACTIONS GRATUITES.....	241
6.11 PRETS ET GARANTIES ACCORDES OU CONSTITUES EN FAVEUR DES ORGANES D' ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	243
6.12 INTERESSEMENT DU PERSONNEL	243
6.12.1 Contrats d'intéressement et de participation.....	243
6.12.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société	243
6.12.3 Actions gratuites de la Société attribuées au personnel	243
6.13 INDEMNITES POUR LES ADMINISTRATEURS ET LES SALARIES SI LEURS FONCTIONS PRENNENT FIN EN CONSEQUENCE D'UNE OFFRE PUBLIQUE	243
6.14 OPERATIONS REALISEES PAR LES DIRIGEANTS ET LEURS PROCHES SUR LES TITRES DE LA SOCIETE.....	244
 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES.....	 246
 ANNEXE ETAPES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	 250
 GLOSSAIRE.....	 252
 CALENDRIER INDICATIF DES DATES DE PUBLICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES.....	 256
 LISTE DES INFORMATIONS PUBLIEES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS.....	 257
 RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D' ADMINISTRATION ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE	 262
 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ÉTABLI 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.....	 305
 TABLE DE CONCORDANCE	 308

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, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2, 5.3, 6.1, 6.3, 6.6 et 6.13 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 donnés dans le présent document ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Cette lettre ne contient pas d'observation.

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, inclus par référence en page 8, section 2.1, dudit document.

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES

Commissaires aux Comptes titulaires

Deloitte & Associates
(siège : 185 C avenue Charles De Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine)
Les Docks – Atrium 10.4
10, Place de la Joliette BP 64529
13567 Marseille Cedex 02
représenté par Monsieur Hugues Desgranges,
Commissaire 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,
Commissaire aux Comptes membres de la compagnie
régionale de Versailles

Date de début du premier mandat

2008

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 28 mai 2008 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2013

du 1^{er} 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

BEAS SARL
7-9, villa Houssay 92200 Neuilly
Commissaire aux Comptes membres de la compagnie
régionale de Versailles

Auditex SAS
11, allée de l'Arche 92400 Courbevoie
Commissaire aux Comptes membres de la compagnie
régionale de Versailles

Date de début du premier mandat

2008

2008

Durée et date d'expiration du mandat en cours

du 28 mai 2008 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2013

du 28 mai 2008 jusqu'à l'issue de
l'assemblée générale statuant
sur les comptes de l'exercice clos
le 31 décembre 2010

Les mandats des Commissaires aux comptes titulaires et des Commissaires aux comptes suppléants sont toujours en vigueur et n'ont pas à faire l'objet d'un renouvellement lors de la prochaine assemblée générale.

CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION

2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2006 ET 2007

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 2007 figurant à la section **5.3** du document de référence de l'exercice 2007 déposé auprès de l'AMF en date du 3 mars 2008 sous le numéro 08-0082;
- 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 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 4.8 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 2008 et jusqu'à la date du présent document.

2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Gavin Spencer
Vice President Business 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 : spencer@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.

L'ensemble des 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. Les informations réglementées présentées dans le présent Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2008 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de contrôle interne ; le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

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 avait, 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 étaient 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 pouvaient 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'était pas limitée.

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

Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) était fixé à 40 euros par action.

Cette autorisation a pris fin à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007 et n'a pas été renouvelée par ladite assemblée, réunie le 28 mai 2008.

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.

Entre le 1^{er} janvier et le 28 mai 2008, date à laquelle le programme de rachat d'actions propres a pris fin, 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 avait en effet 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.

Depuis le 28 mai 2008, la société ne dispose plus d'un programme de rachat d'actions propres.

3.2.3 Capital social au 31 décembre 2007, au 31 décembre 2008 et à la date de la dernière déclaration des droits de vote (31 janvier 2009)

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 décembre 2008 :

Nombre d'actions ordinaires : 47 492 112

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

Montant du capital émis : € 9 498 210

Au 31 janvier 2009 :

Nombre d'actions ordinaires : 47 494 235

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

Montant du capital émis : € 9 498 847.

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 en €	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€
21.10.2008 (AGE 28/05/1999; AGE 05/06/2002; AGE 05/06/2003 et AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercice de bons et d'options de souscription d'actions	95 000 BSA et 52 130 options	156 119	31 223,80	601 348,06€	9 488 299€	47 441 495	0,20€

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en fonction, notamment des exercices d'options de souscription d'actions.

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 28 mai 2008, 22 mai 2007 et 1^{er} juin 2006 et leur utilisation au cours de l'exercice 2008 :

**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 2008**

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2008	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital nominale (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2008
Emission de bons de souscription d'actions au profit de personnes nommément désignées	28 000	12 mois ⁽¹⁾	Emission de 140 000 bons donnant droit à 140 000 actions au prix de € 11,54 le 29 mai 2008
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 2008
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. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	300 000	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 308 400 actions gratuites
9. 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
10. 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			
Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 107 200 options de souscription d'actions (68 800 au prix de € 10,66, 8 100 au prix de € 9,37, 15 000 au prix de € 11,70 et 15 300 au prix de € 8,76)

TT⁽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 580 000 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, 598 327 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 1,26 % du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2009, 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 ses filiales n'est titulaire de BSA.

Date de l'autorisation	Jun 2003	Jun 2004	Jun 2005	Jun 2005	Jun 2006	Mai 2007	Mai 2008
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	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 juillet 2003	(1)	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013
Nombre d'actions par BSA(2)	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1	1
Prix d'exercice par bon (en euros)	5,20	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54
BSA exercés	85 000	-	5 000	5 000	10 000	-	-
BSA en circulation	-	35 000	125 000	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	37 138,15	132 636,25	-	148 552,60	140 000	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) 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 1 428 417 options de souscription d'action en circulation au 23 février 2009 s'élève à 1 496 057.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 446 773 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2008 s'élevait à 1 515 537.

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 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 8 403 actions. Au 23 février 2009, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettent globalement de souscrire 8 403 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 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire, après ajustement, 531 386 actions. Au 23 février 2009, ce nombre est de 511 906 actions.

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 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 802 948 actions. Au 23 février 2009, 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 2008, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 172 800 actions. Au 23 février 2009, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006, et toujours en circulation, permettent globalement de souscrire 172 800 actions.

Au 31 décembre 2008, 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 1 515 537 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune.

À titre indicatif, au 23 février 2009, (i) si la totalité des options attribuées étaient des options de souscription d'actions et (ii) si ces options étaient intégralement exercées, un total de 1 496 057 actions serait émis au titre des attributions effectuées (dont 8 403 actions au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, 511 906 actions au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, 802 948 actions au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005 et 172 800 actions au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006).

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 23 février 2009, détiendrait après cette émission potentielle de 1 496 057 actions nouvelles environ 0,97% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Au 23 février 2009, 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 1 496 057 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 3,15% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Conformément aux dispositions de l'article L.225-184 du Code de commerce, les informations relatives aux options de souscription d'action figurent dans un rapport spécial séparé.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 23 février 2009 :

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		0	14/12/2004	13/12/2007	(3)	16 872	22 150	0	
	17/04/2002	72 750 ⁽²⁾	49,72	0		0	17/04/2005	16/04/2008	(3)	6 734	70 635	0	
	24/07/2002	14 000 ⁽¹⁾	16,57	0			24/07/2005	23/07/2008	(3)	-	14 000	0	
	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	0			01/08/2003	12/11/2008	(3)	14 327	4 500	0	
		36 000 ⁽¹⁾	15,67	0		0	02/12/2003	12/11/2008	(3)	-	36 000	0	
		1 500 ⁽¹⁾	15,67	0			01/08/2004	12/11/2008	(3)	-	1 500	0	
		13 650 ⁽¹⁾	15,67	0			01/01/2005	12/11/2008	(3)	11 005	3 279	0	
		28 650 ⁽¹⁾	15,67	0		0	01/05/2005	12/11/2008	(3)	10 827	18 450	0	
		1 500 ⁽¹⁾	15,67	0			01/08/2005	12/11/2008	(3)	-	1 500	0	
		72 000 ⁽¹⁾	15,67	0	0		13/11/2005	12/11/2008	(3)	-	72 000	0	
	12/12/2002	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	0		0	01/08/2005	11/12/2008	(3)	-	9 000	0	
	20 700 ⁽¹⁾	16,10	0		0	12/12/2005	11/12/2008	(3)	-	20 700	0		
	15/04/2003	83 000 ⁽¹⁾	2,02	2 117		0	15/04/2006	14/04/2009	(3)	85 828	0	2 245	
	23/07/2003	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	0			24/07/2005	23/07/2008	(3)	-	30 000	0

	15/04/2003	200 000 ⁽¹⁾	2,02	40 000	26 528	15 917	15/04/2006	14/04/2009	(3)	26 530	135 000	42 445
	19/10/2004	84 700 ⁽¹⁾	3,60	60 000		59 424	19/10/2007	18/10/2010	(3)	19845	6 000	63 671
	20/12/2004	16 900 ⁽¹⁾	3,63	11 400			20/12/2007	19/12/2010	(3)	4246	1 500	12 102
	06/04/2005	207 000 ⁽¹⁾	4,08	180 000	42 444	61 546	06/04/2008	05/04/2011	(3)	13795	14 000	191 015
	02/06/2005	227 500 ⁽¹⁾	4,10	191 000	84 888	114 601	02/06/2008	01/06/2011	(3)	-	36 500	202 673
	02/06/2005	186 500 ⁽¹⁾	4,10	177 500		87 011	02/06/2008	01/06/2011	(3)	-	9 000	188 366
	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	262 500	56 769	121 924	30/01/2009	29/01/2012	(3)	-	48 500	278 564
	25/07/2006	36 600	9,98	35 400			25/07/2009	24/07/2012	(3)	-	1 200	37 568
	25/10/2006	52 000	11,44	39 100			25/10/2009	24/10/2012	(3)	-	12 900	41 493
	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	87 900			23/05/2010	22/05/2013	(3)	-	6 700	87 900
01/06/2005	27/07/2007	15 000	18,14	10 500			27/07/2010	26/07/2013	(3)	-	4 500	10 500
	26/10/2007	61 500	16,62	54 000			26/10/2010	25/10/2013	(3)	-	7 500	54 000
	18/12/2007	18 000	12,26	18 000			18/12/2010	17/12/2013	(3)	-	0	18 000
	23/01/2008	68 800	10,66	65 100			23/01/2011	22/01/2014	(3)	-	3 700	65 100
	03/04/2008	8 100	9,37	5 400			03/04/2011	03/04/2014	(3)	-	2 700	5 400
	29/05/2008	15 000	11,70	15 000			29/05/2011	29/05/2014	(3)	-	0	15 000
	25/07/2008	15 300	8,76	15 300			25/07/2011	25/07/2014	(3)	-	0	15 300
01/06/2006		2 495 500		1 428 417	210 629	525 681				220 622	874 014	1 496 057

(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 2008, 680 700 actions gratuites attribuées par la Société en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007 étaient en circulation. 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 401 000 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 279 700 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 90 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées au 31 décembre 2008 devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Le Conseil d'administration a 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.

Il est précisé, s'agissant des attributions allouées en 2008, que celles-ci sont devenues définitives suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008 que les objectifs de la Société fixés pour 2008 ont été atteints au-delà de 70%.

Nonobstant la décision de principe précitée du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a, le 25 juillet 2008, décidé de procéder à l'attribution sans condition de 21 000 actions au bénéfice de six salariés du groupe ayant plus de dix ans d'ancienneté en 2008. Le Conseil a ainsi décidé que l'acquisition définitive de ces actions au bénéfice de ces salariés ayant dix ans d'ancienneté dans le groupe ne serait pas subordonnée à des critères de performance.

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	20 500	169 400	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	2 000	153 900	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	0	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	0	15 000	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	16 000	146 800	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	0	105 000	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	0	12 000	29 mai 2012	N/A	22 mai 2007
25 juillet 2008	14 000	0	14 000	25 juillet 2010	25 juillet 2012	22 mai 2007
25 juillet 2008	7 000	0	7 000	25 juillet 2012	N/A	22 mai 2007
21 octobre 2008	5 800	0	5 800	21 octobre 2010	21 octobre 2012	22 mai 2007
21 octobre 2008	1 800	0	1 800	21 octobre 2012	N/A	22 mai 2007
22 janvier 2009	223 500	0	223 500	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	0	147 500	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
Total	1 090 200	38 500	1 051 700			

Au 31 décembre 2008, les actions gratuites en circulation attribuées au titre de l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007, portaient globalement sur 719 200 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 23 février 2009, les actions gratuites en circulation attribuées au titre de l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007, portaient globalement sur 1 090 200 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune.

À titre indicatif, au 23 février 2009, (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) 1 051 700 actions au titre des attributions déjà effectuées, et toujours en circulation (dont 624 500 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 427 200 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) 448 300 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 2009, 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 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF)..

Au 23 février 2009, 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 2 813 584 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 5.92% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2009, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

Conformément aux dispositions de l'article L.225-197-4 du Code de commerce, les informations relatives aux actions gratuites figurent dans un rapport spécial séparé.

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 avait voté diverses délégations au Conseil d'administration, d'une durée de dix-huit mois ayant expiré le 21 novembre 2008, (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 autorisaient 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 permettaient 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

Lesdites délégations n'ont pas été renouvelées par L'Assemblée Générale extraordinaire du 28 mai 2008 et ne sont donc plus en vigueur depuis le 21 novembre 2008.

3.2.10 Participations croisées

Les dispositions des articles L.223-29 et L.233-30 du Code de commerce sont sans objet en ce qui concerne la Société NicOx S.A. Il n'existe pas de participation croisée entre les sociétés du groupe au 31 décembre 2008.

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 2009 :

Au 31 janvier 2009			
Nom	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds	2 294 831	4,83	4,83
QVT Fund LLP	1 818 181	3,83	3,83
AQR Capital Management ⁽¹⁾	926 513	1,95	1,95
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 000	2,84	2,84
Baker Brothers Investments	1 034 737	2,18	2,18
Groupe HealthCap ⁽²⁾	576 600	1,21	1,21
Michele Garufi (Président Directeur Général NicOx SA)	734 529	1,55	1,55
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Research Institute Srl) ⁽³⁾	520 302	1,10	1,10
Public autres	38 238 542	80,51	80,51
Auto-détenues	-		
Total	47 494 235⁽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 2009, 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.

Au 23 février 2009, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 780 635 actions, soit 1,64% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2009, 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 que la Société ne détient plus d'actions auto-détenues suite au non renouvellement, par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 2008, du programme de rachat d'actions voté par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 22 mai 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 2008, 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.

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
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

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
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 2008, 95 000 bons ont été exercés, ce qui a généré l'émission de 100 801 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 20 160,20 euros. 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 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 23 février 2009.

3.3.2.5 Exercice d'options de souscription d'actions

Au cours de l'exercice 2008, 98 330 options de souscription d'actions ont été levées, ce qui a généré l'émission de 104 343 actions nouvelles représentant une augmentation de capital d'un montant nominal de 20 868,60 euros. 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. Entre le 1^{er} janvier et le 23 février 2009, 18 356 options de souscription d'actions ont été levées ce qui a généré l'émission de 19 480 actions nouvelles.

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 2006			Au 31 décembre 2007			Au 31 décembre 2008		
	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
Groupe Healthcap	909 277 ⁽¹⁾	2,39	2,39	576 600 ⁽²⁾	1,22	1,22	576 600	1,21	1,21
AQR Capital Management ⁽³⁾	-	-	-	926 513	1,96	1,96	926 513	1,95	1,95
Oppenheimer Funds	9 485 873	24,93	24,93	11 794 612	24,94	24,94	2 355 667	4,96	4,96
QVT Fund LLP	1 818 181	4,78	4,78	1 818 181	3,84	3,84	1 818 181	3,83	3,83
Framlington Funds	1 460 000	3,84	3,84	-	-	-	-	-	-
-Baker Brothers Investments	1 034 737	2,72	2,72	1 034 737	2,18	2,18	1 034 737	2,18	2,18
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 135	3,55	3,55	1 350 135	2,86	2,86	1 350 135	2,84	2,84
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	754 529	1,98	1,98	754 529	1,6	1,6	734 529	1,55	1,55
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	600 302	1,58	1,58	600 302	1,27	1,27	600 302	1,26	1,26
Auto-détenues	2 222	0,01	-	13 144	0,03	-	-	-	-
Public	20 632 777	54,22	54,23	28 418 215	60,1	60,13	38 094 386	80,21	80,21
Total	38 048 033	100	100	47 286 968	100	100	47 491 050	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 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.

3.3.2.7. Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux

- Par OppenheimerFunds, Inc. :

- quatre déclarations des 15 septembre, 13 octobre, 3 décembre et 29 décembre 2008 pour le franchissement à la baisse des seuils de, respectivement, 20%, 15%, 10% et 5% du capital et des droits de vote ;

- une déclaration du 5 janvier 2009 pour le franchissement à la hausse du seuil de 5% du capital et des droits de vote ;

- une déclaration du 23 janvier 2009 pour le franchissement à la baisse du seuil de 5% du capital et des droits de vote.

3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

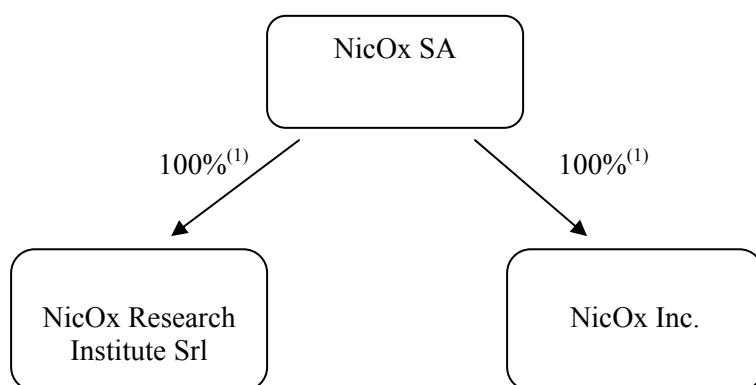
Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

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

Néant.

3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2008



(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, rétroactivement, 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.

Le 16 octobre 2008, une convention à effet rétroactif au 1^{er} juillet 2008 a été conclue entre NicOx SA et NicOx Srl aux fins de mise à disposition de NicOx Srl du progiciel SAP et de services de maintenance y associés. Aux termes de ce contrat, NicOx Srl rembourse à NicOx SA une fraction des coûts amortis ou payés par NicOx SA calculée pro-rata du nombre d'utilisateurs au sein de NicOx Srl. 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 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 2008, les soldes intermédiaires de gestion significatifs pour NicOx Srl et NicOx Inc. sont les suivants :

	NicOx Srl	NicOx Inc
Chiffre d'affaires	8 312 K €	3 710 K €
Résultat d'exploitation	256 K €	21 K €
Résultat courant avant impôts	301 K €	21 K €
Résultat après impôts	165 K €	37 K €

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 naproxinod, 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.

Le 17 octobre 2008, une convention à effet rétroactif au 1^{er} juillet 2008 a été conclue entre NicOx SA et NicOx Inc aux fins de mise à disposition de NicOx Inc du progiciel SAP et de services de maintenance y associés. Aux termes de ce contrat, NicOx Inc rembourse à NicOx SA une fraction des coûts amortis ou payés par NicOx SA calculée pro-rata du nombre d'utilisateurs au sein de NicOx Inc. 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 mère.

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)	2 426	356	-	1 482	4 264
Endettement financier hors groupe	-	-	-	19	19
Trésorerie au bilan	63	73	-	89 795	89 931
Flux de trésorerie liés à l'activité	14	(26)		(61 590)	(61 602)
Dividendes versés dans l'exercice et revenant à la société cotée	-	-	-	-	-

3.3.6 Prise de contrôle au cours de l'exercice écoulé

Pour répondre à l'obligation de l'article L. 233-6 du Code de commerce aux termes duquel la Société doit mentionner toute prise de participation intervenue au cours de l'exercice écoulé dans une société française et représentant plus du vingtième, du dixième, du cinquième, du tiers, de la moitié ou des deux tiers du capital (et des droits de vote) de cette société ou de toute prise de contrôle significative d'une telle société, il est précisé que la Société n'a pris aucune participation dans une société tierce au cours de l'exercice écoulé.

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 (Mid-caps), sous le symbole « COX ». NicOx est incluse dans l'échantillon des valeurs composant les indices CAC Mid 100, SBF 250, SBF 80, le CAC Mid et Small 190 et 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 2008.

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions en nombre de titres
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	
Janvier 2008	7,51	12,50	10,07	6 626 491
Février 2008	8,50	11,70	9,91	4 927 636
Mars 2008	8,56	10,60	9,39	4 445 897
Avril 2008	9,00	15,47	12,22	8 818 240
Mai 2008	9,00	15,08	11,28	7 502 800
Juin 2008	8,90	10,79	9,80	5 442 470
Juillet 2008	7,53	10,96	8,78	5 559 632
Août 2008	6,33	9,75	8,56	8 343 918
Septembre 2008	7,23	9,99	8,07	13 662 230
Octobre 2008	4,25	7,88	5,48	15 335 562
Novembre 2008	6,77	11,80	9,05	23 033 770
Décembre 2008	6,80	10,76	8,86	12 792 552
Janvier 2009	7,15	9,14	8,125	9 776 606

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

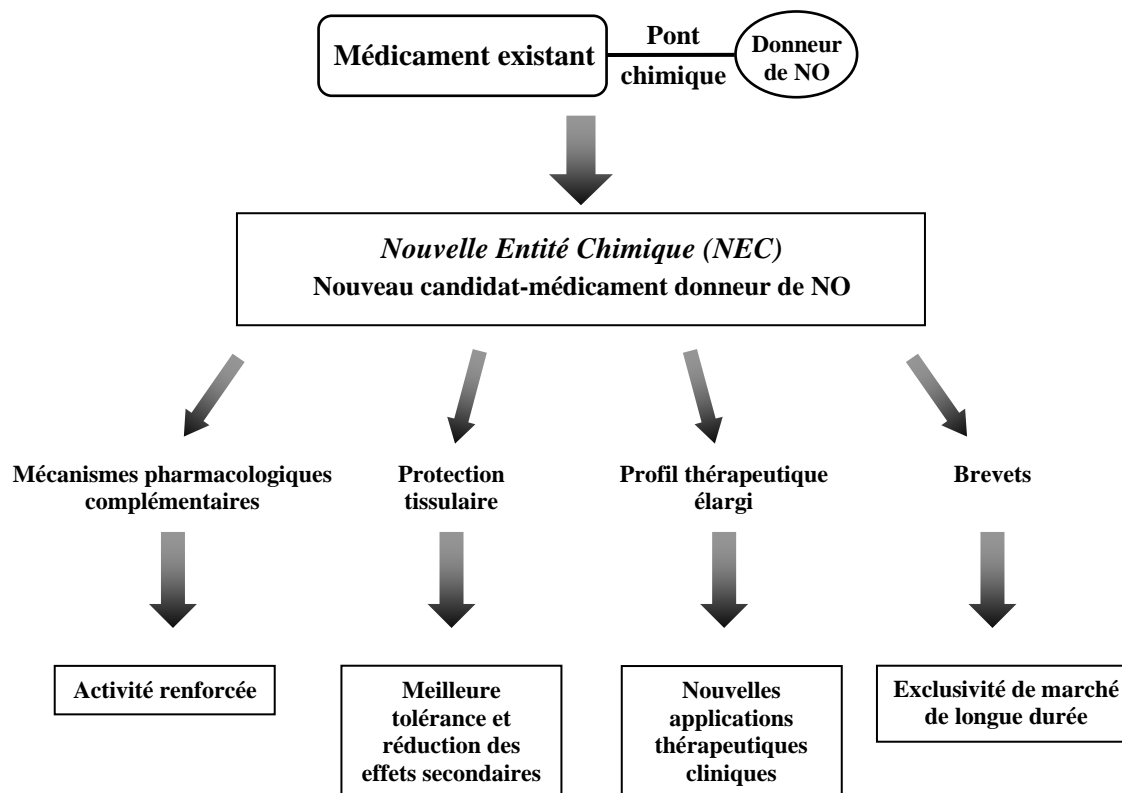
NicOx est une société biopharmaceutique axée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. NicOx a été constituée en France en 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché NYSE Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société est incluse dans l'échantillon des valeurs composant les indices CAC Mid 100, SBF 250, SBF 80, le CAC Mid et Small 190 et SBF 120.

NicOx est le 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 équilibré de produits en développement et de projets de recherche, comprenant deux candidats-médicaments développés en interne et plusieurs candidats-médicaments développés avec des partenaires :

- **Le naproxinod** a terminé fin 2008 avec succès un programme réglementaire de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.
- **Le NCX 6560**, en développement préclinique pour le traitement préventif des patients à haut risque cardiovasculaire.
- **Le PF-03187207**, pour lequel NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits, suite aux résultats des études de phase 2 dans le glaucome qui ne se sont pas révélés statistiquement significatifs sur le critère d'évaluation principal. Par ailleurs, une collaboration de recherche est actuellement en cours entre NicOx et Pfizer avec pour objectif d'identifier de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique.
- **Des agents antihypertenseurs** donneurs d'oxyde nitrique, en phase 1 de développement clinique avec Merck & Co., Inc. (« Merck »).
- **Le NCX 1047**, en développement préclinique avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie.
- **Le TPI 1020**, a terminé une étude de phase 2a pour le traitement de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. (« Topigen »).
- Le programme de recherche inclut également d'autres composés nouveaux pour le traitement de l'inflammation et de la douleur.

4.1.1. L'approche de NicOx

L'approche de NicOx consiste à utiliser un pont chimique pour greffer sur des médicaments conventionnels des groupements donneurs d'oxyde nitrique. L'oxyde nitrique est une petite molécule (formule chimique NO) qui joue un rôle central dans le corps humain, en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins et en réduisant l'inflammation des tissus (Cf § 4.1.8. Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique). Les composés développés par NicOx, qu'on appelle NO-donneurs, libèrent de l'oxyde nitrique dans les tissus de façon prolongée et contrôlée, dans le but de mimer l'état de tissus sains. NicOx a ainsi créé de nouvelles entités chimiques (NEC) brevetables : celles-ci conservent une structure chimique proche du médicament d'origine mais présentent un profil pharmacologique potentiellement amélioré. La Société recherche donc de nouveaux dérivés de médicaments conventionnels disposant d'un ratio thérapeutique bénéfice/risque supérieur à celui des composés d'origine. Cette approche est illustrée par le schéma ci-dessous :



Le composé phare de NicOx, le naproxcinod, est un nouvel agent analgésique et anti-inflammatoire, appelé CINOD (« *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator* » ou Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneurs d'Oxyde Nitrique) destiné au traitement des signes et symptômes de l'arthrose. D'autres CINODs ont été synthétisés par NicOx mais leur développement est moins avancé que celui du naproxcinod. Les CINODs sont de nouveaux candidats-médicaments brevetés conçus sur le modèle décrit ci-dessus. Ils ont la propriété de se diviser dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs à la complémentarité pharmacologique :

- un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) non sélectif, inhibiteur de la cyclooxygénase (voir ci-dessous),
- un groupement donneur d'oxyde nitrique.

L'appellation générique du naproxcinod reflète son approche innovante de type multi-ligand, qui lui permet de combiner une activité anti-inflammatoire (le médicament existant utilisé comme structure de base étant le naproxène) avec les effets bénéfiques potentiels au niveau cardiovasculaire et gastro-intestinal de l'oxyde nitrique. 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.

4.1.2. 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 un département 'opérations ventes et marketing' ciblant les médecins spécialistes dans des zones géographiques sélectionnées en vue de commercialiser un portefeuille de composés dans ces franchises thérapeutiques. Un département *Commercial Affairs* a déjà été établi à Warren (NJ), aux Etats-Unis, et compte actuellement 7 personnes, dont le Vice-Président des Affaires Commerciales.

Les principaux axes de la stratégie de NicOx sont :

- ***Concentrer ses ressources sur le dépôt du dossier d'enregistrement de NDA et sur la préparation du lancement commercial du naproxcinod.***

NicOx prévoit de déposer un dossier d'enregistrement de *New Drug Application* (NDA) auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis mi-2009 (développement détaillé du naproxcinod : voir ci-dessus). NicOx projette également de déposer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe, auprès de l'*European Medicines Agency* (EMA). Dans cette optique, les activités de préparation du lancement du naproxcinod ont nettement progressé, notamment à travers la signature de deux accords pour la production d'une part du principe actif du naproxcinod et d'autre part de gélules de naproxcinod. La croissance future de NicOx pourrait impliquer des accords supplémentaires d'approvisionnement, afin de maximiser le potentiel commercial et la valeur économique du naproxcinod.

De plus, NicOx participera à de nombreuses conférences scientifiques internationales en 2009 afin de présenter de nouveaux résultats précliniques et cliniques, notamment aux congrès de l'«*American College of Cardiology*» (ACC), l'«*American Society of Hypertension*» (ASH), l'«*European League Against Rheumatism*» (EULAR), l'«*European Society of Cardiology*» (ESC), l'«*American College of Rheumatology*» (ACR) et l'«*American Heart Association*» (AHA).

- ***Maximiser la valeur du naproxcinod pour la Société par le biais de la création d'une plateforme 'opérations ventes et marketing' visant certains médecins spécialistes dans des marchés géographiques clés.***

NicOx détient les droits de développement et de commercialisation mondiaux du naproxcinod et évalue toutes les options stratégiques en vue de maximiser son potentiel commercial et sa valeur économique pour la Société. L'objectif de la Société est de signer un accord de co-commercialisation pour le naproxcinod lui permettant de conserver certains droits de commercialisation auprès de médecins spécialistes tels que les rhumatologues au sein de marchés sélectionnés, ce qui suppose la création d'une équipe de délégués médicaux. Dans le cas où un tel accord de co-commercialisation serait signé pour le naproxcinod, NicOx pourrait également envisager des acquisitions pour élargir le portefeuille de produits disponibles pour cette équipe de délégués médicaux si elle considère que cela lui permettrait de créer davantage de valeur.

- ***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. 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 cinq accords de collaboration conclus par la Société.

- ***Créer de la valeur à travers les partenariats stratégiques de NicOx***

NicOx reste pleinement impliquée dans les programmes de recherche et développement effectués en collaboration (voir ci-dessous). La Société reste concentrée sur la poursuite de ses partenariats, afin de développer de nouveaux candidats-médicaments et de créer de la valeur ajoutée pour NicOx et ses actionnaires, grâce à la conservation de certains droits de commercialisation et à de futurs paiements échelonnés et redevances.

Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- ***Le naproxcinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire puissant présentant un nouveau mécanisme d'action, développé pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.***

À la différence des AINS actuels, le naproxcinod n'a pas montré d'effet néfaste sur la pression artérielle. Ceci lui confère une qualité importante dans la mesure où une légère augmentation de la pression artérielle est un facteur de risque connu, associé à une augmentation de l'occurrence des maladies cardiovasculaires telles que les accidents cérébrovasculaires et l'infarctus du myocarde (voir ci-dessous). 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 pour la découverte et le développement de nouveaux candidats-médicaments à profil différencié. La Société se concentre sur le développement de thérapies innovantes qui s'adressent à des maladies fréquentes pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait apporter des effets bénéfiques clairs. Les candidats-médicaments phares de la Société ciblent les patients souffrant de maladies cardiométaboliques et inflammatoires. Ces marchés sont caractérisés par une croissance stable à long terme, des besoins médicaux non satisfaits et à faible pénétration à l'échelle mondiale. NicOx pense que sa technologie de libération d'oxyde nitrique peut être également appliquée à d'autres domaines thérapeutiques, notamment l'ophtalmologie et les maladies respiratoires.

- ***Une gamme de candidats-médicaments équilibrée.***

Outre le naproxcinod, le portefeuille de produits de NicOx comprend plusieurs nouvelles entités chimiques intéressantes, à des stades de développement variés, pour le traitement de maladies répandues :

- Des composés donneurs d'oxyde nitrique sont également développés par Merck pour le traitement de l'hypertension, plusieurs études de phase 1 étant actuellement en cours.
- Le PF-03187207, pour lequel NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits, suite aux résultats des études de phase 2 dans le glaucome qui ne se sont pas révélés statistiquement significatifs sur le critère d'évaluation principal.
- Le TPI 1020, développé avec Topigen, n'a pas obtenu en phase 2 l'activité différenciée nécessaire pour être promu en phase ultérieure de développement dans la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Topigen et NicOx examinent actuellement d'autres opportunités thérapeutiques potentielles pour le TPI 1020 dans le domaine des pathologies respiratoires.
- Le NCX 1047, développé dans le domaine de la dermatologie avec Ferrer, actuellement au stade préclinique.
- Le NCX 6560, en développement préclinique interne pour le traitement préventif des patients à haut risque cardiovasculaire.

- **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 lui accordant les droits exclusifs d'utilisation de la technologie brevetée de la Société sur la totalité du secteur ophtalmologique. Cet accord a été prolongé d'une année en mars 2008. A la même époque, NicOx a conclu un accord majeur de collaboration avec Merck pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant également 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, 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.

4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche

Le tableau ci-dessous rassemble les différents produits en développement et les projets de recherche de NicOx. Ceux-ci sont décrits plus en détails ci-après.

Produit	Indication	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3 finalisée	Soumission d'un dossier de NDA auprès de la FDA prévue mi-2009. Soumission d'un dossier d'AMM auprès de l'EMA.	NicOx
NCX 6560	Risques cardiovasculaires	Préclinique	Entrée en phase 1 prévue au 1 ^{er} semestre 2009.	NicOx
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2 suite à la finalisation d'essais cliniques de phase 1b à dose croissante unique chez des volontaires atteints d'hypertension artérielle faible à modérée.	Merck
NCX 1047	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer
Non divulgué	Rétinopathie diabétique	Recherche	Sélection d'un composé tête de série avant le 1 ^{er} décembre 2009.	Pfizer
Non divulgué	Inflammation Douleur	Recherche	Non divulgué	NicOx

Le portefeuille de produits en développement de NicOx inclut aussi le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB.

Le TPI 1020, nouvelle entité chimique donnée en licence à Topigen pour le traitement des troubles respiratoires, fait également partie du portefeuille de produits de NicOx. Le TPI 1020 a terminé en décembre 2008 une étude de phase 2a dans la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), où il n'a pas démontré l'activité différenciée nécessaire à la poursuite de son développement dans cette pathologie. Topigen et NicOx examinent de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications thérapeutiques.

NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits du PF-03187207 pour le glaucome (le PF-03187207 est couvert par l'accord de 2004 entre les deux sociétés). Ceci fait suite aux résultats de deux études de phase 2 aux Etats-Unis et au Japon. Ces résultats ont démontré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% qui ne s'était pas révélée statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal.

Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier candidat-médicament à l'étude appartenant en propre à NicOx, il s'agit d'un Inhibiteur de la Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique (CINOD) (voir ci-dessous).

Descriptif de la pathologie et du marché

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui se traduit par des douleurs, une inflammation et une gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation du cartilage à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Datamonitor de mars 2006¹, environ 33 millions de personnes souffrent d'arthrose aux Etats-Unis et environ 39 millions 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 du temps. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque le poids anormal de ces personnes 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'hypertension².

Pendant des décennies, les AINS non-sélectifs (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) ont été la principale catégorie de médicaments prescrits pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Leur mode d'action est basé sur la **suppression de l'activité de la cyclooxygénase**³, l'une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Or il existe deux types de cyclooxygénase dans le corps humain :

- COX-1, présente à tout moment dans de nombreux tissus, dont l'estomac,
- COX-2 qui semble être produite au niveau des sites inflammatoires. La COX-2 jouerait aussi un rôle dans le fonctionnement de nombreux tissus, principalement au niveau du rein.

Les AINS suppriment l'activité de la cyclooxygénase, 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 non-sélectifs inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Ils ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique et aiguë, et constituent le principal traitement des douleurs musculo-squelettiques⁴. Ils sont couramment utilisés lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire, comme dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme ayant une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments est sous-optimal en cas d'utilisation prolongée et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'ulcères et d'hémorragies post-opératoires prolongées. 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'hypertension⁵.

L'introduction dans les années 90 des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, visait à réduire l'incidence des ulcères gastroduodénaux ainsi que les complications associées aux ulcères, par rapport aux AINS conventionnels⁶. Cela pouvait représenter une amélioration du profil de sécurité gastrique. Cependant, une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de tous les AINS existants a été démontrée⁷. Il s'est donc avéré important 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)⁸ constituent un problème majeur. Plusieurs analyses ont démontré qu'une élévation, même faible, de la pression artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité^{5,9,10,11,12,13}. Il est intéressant de noter que plus de 50% des patients arthrosiques souffrent d'hypertension². Certains patients dont l'hypertension est contrôlée à l'aide d'une thérapie antihypertensive adéquate peuvent voir leur hypertension augmenter suite à la prise d'AINS, et ce malgré la poursuite de leur traitement antihypertenseur. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension chez des patients qui, au préalable, avaient une pression artérielle 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 rénale¹⁴.

Les préoccupations concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents cardiovasculaires graves, ont atteint leur apogée en septembre 2004, lorsque Merck a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-2, le rofécoxib (Vioxx[®])^{15,16,17}. Les retraits du rofécoxib¹⁸ (Vioxx[®], ventes estimées à 2,5 milliards de dollars US en 2003) et du valdécoxib¹⁹ (Bextra[®], ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une baisse brutale de la part de marché des coxibs et une augmentation de l'utilisation des AINS non sélectifs. Le marché mondial des AINS est estimé à 12,3 milliards de dollars US en avril 2007, dont 6,4 milliards de dollars US uniquement pour le marché américain²⁰. Des encadrés avec mises en garde et autres avertissements quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la pression artérielle ont cependant été exigés aux Etats-Unis sur le résumé des caractéristiques du produit de tous les AINS. En 2007, l'autorisation de mise sur le marché de l'Arcoxia et du Prexige, tous deux inhibiteurs de la COX-2, a été refusée par la *Food and Drug Administration* (FDA) et le Celebrex[®] est aujourd'hui le seul produit de la famille des inhibiteurs de la COX-2 activement commercialisé aux Etats-Unis. Entre avril 2006 et mars 2007, le Celebrex[®] a atteint des ventes de 1,5 milliards de dollars US pour 13% des prescriptions.

En conséquence des problèmes de sécurité d'emploi posés par les AINS traditionnels et les inhibiteurs de COX-2, des recommandations récentes de l'OARSI^{21,22} (*Osteo-Arthritis Research Society International*) et de l'EULAR²³ (*European League Against Rheumatism*) préconisent une utilisation des AINS la plus limitée possible tant en termes de dosage que de durée de traitement²⁴. La demande d'un nouveau traitement médicamenteux qui n'aurait pas d'effet néfaste sur la pression artérielle est donc particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, c'est-à-dire approximativement la moitié des patients atteints d'arthrose². Étant donné la vaste opportunité commerciale et la demande relative à un AINS plus sûr, NicOx estime que le naproxcinod peut potentiellement devenir l'un des médicaments de choix pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

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^{25,26,27,28}. 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, et ce en raison de la libération d'un AINS, le naproxène ;
- 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 la libération d'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.

Stade de développement

Le naproxcinod a terminé fin 2008 un programme de développement réglementaire de phase 3. Ce programme vise à obtenir une autorisation de mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis puis en Europe et comprend trois études pivotales de phase 3, les études 301, 302 et 303. Les premiers résultats des études cliniques sont décrits ci-après.

- *Résultats de l'étude 301 de phase 3*

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 de 13 semaines en double aveugle, contre placebo et naproxène, avec trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour évaluer l'efficacité du produit.

918 patients ont été recrutés dans 120 centres d'essais cliniques aux Etats-Unis pour l'étude 301, et celle-ci a fourni des résultats positifs. Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg administrés deux fois par jour = *bid*) se sont révélés, de manière statistiquement hautement significative ($p < 0,001$), plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude. Ceux-ci ont été mesurés en termes de variation moyenne entre les valeurs de référence et celles à la 13^{ème} semaine des scores suivants :

- douleur sur l'échelle de WOMACTM
- fonction physique sur l'échelle de WOMACTM,
- évaluation générale de l'état de la maladie par le patient.

L'échelle de WOMACTM (*Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index*) est un index standard de l'arthrose du genou et de la hanche, qui évalue les trois dimensions de la douleur, de l'invalidité et de la raideur des articulations à l'aide d'un ensemble de 24 questions.

Efficacité : Le naproxcinod s'est révélé être supérieur au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité. Cette comparaison est requise par les recommandations de la FDA pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Sécurité d'emploi : Le naproxcinod a montré un bon profil de sécurité d'emploi puisque 46,7% et 40,8% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable, par comparaison avec 56,4% des patients ayant reçu du naproxène et 38,7% des patients ayant reçu du placebo. 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. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'*American College of Rheumatology* (ACR) en novembre 2007.

Pression artérielle : 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}, 6^{ème} et 13^{ème} 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. A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod a montré, en termes de variations moyennes de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs de base et comparées au naproxène, une différence de -2,89 mmHg ($p<0,05$) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,82 mmHg ($p=0,12$) avec la dose de 375 mg *bid*. En termes de variations moyennes de la pression artérielle diastolique par rapport aux valeurs de la base et comparées au naproxène, le naproxcinod a montré une différence de -1,79 mmHg ($p<0,05$) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,55 mmHg ($p<0,05$) avec la dose de 375 mg *bid*. Lors de la mesure effectuée à la 13^{ème} semaine, un plus grand nombre de patients ayant reçu du naproxcinod a montré une diminution de la pression artérielle par rapport aux patients ayant reçu du placebo et du naproxène. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) en juin 2008.

Extension d'étude de 52 semaines : L'étude 301 a été suivie d'une extension d'une année relative à la sécurité d'emploi, menée dans 92 centres cliniques aux Etats-Unis, et dans laquelle les 500 premiers patients éligibles souffrant d'arthrose du genou et ayant terminé l'étude 301 ont été recrutés. Le principal objectif de l'extension de l'étude 301 était d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme du naproxcinod, avec une attention particulière sur la pression artérielle. La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant l'extension de l'étude 301 et les résultats ont révélé une bonne sécurité d'emploi générale sur le long terme pour les deux dosages. Les données de l'extension ont montré que dans l'ensemble les pressions artérielles moyennes systolique et diastolique mesurées à la 52^{ème} semaine étaient similaires aux valeurs moyennes mesurées chez les patients au début de l'extension de l'étude, suggérant que le naproxcinod 750 mg et 375 mg *bid* n'augmentent pas la pression artérielle au cours du temps. Un objectif secondaire de l'étude portait sur l'évaluation de l'efficacité, mesurée grâce à l'échelle d'évaluation générale de la maladie par le patient, laquelle a montré que l'efficacité s'était prolongée jusqu'à 52 semaines pour chacun des dosages du naproxcinod.

- *Résultats de l'étude 302 de phase 3*

Dans l'étude 302, finalisée en septembre 2008, 1020 patients souffrant d'arthrose du genou depuis au moins 3 mois ont été recrutés dans 150 centres cliniques aux Etats-Unis. L'étude 302 était un essai clinique de 53 semaines, en double-aveugle, dans lequel les patients ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement suivants :

- Naproxcinod 375 mg *bid* (52 semaines)
- Naproxcinod 750 mg *bid* (52 semaines)
- Naproxène 500 mg *bid* (52 semaines)
- Placebo *bid* au cours des 13 premières semaines. Après ces 13 semaines, les patients ayant reçu le placebo ont été randomisés pour recevoir soit du naproxcinod 375 mg *bid* soit du naproxcinod 750 mg *bid* pendant le reste de l'étude (soit 39 semaines).

Efficacité : A la 13^{ème} semaine, les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375 mg *bid*) ont été comparés au placebo sur trois critères d'évaluation principaux standards, identiques à ceux utilisés dans l'étude 301 (douleur sur l'échelle de WOMACTM, fonction physique sur l'échelle de WOMACTM et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie). Les deux dosages de naproxcinod se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement, plus efficaces que le placebo sur ces trois critères d'évaluation principaux ($p<0,001$).

La comparaison de l'efficacité du naproxcinod à celle du naproxène à la 26^{ème} semaine était un critère d'évaluation secondaire de l'essai. Aux 13^{ème} et 26^{ème} semaines, le naproxcinod 750 mg *bid* a aisément atteint le critère d'évaluation secondaire de non-infériorité statistique par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMACTM. Bien qu'elle n'ait pas été prédéfinie comme critère d'évaluation secondaire de l'étude, une analyse *post hoc* a montré que le naproxcinod 375 mg *bid* était également statistiquement non-inférieur au naproxène 500 mg *bid* sur ces deux paramètres à la 26^{ème} semaine.

Sécurité d'emploi : La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant les 26 premières semaines. Tous les groupes de traitement actifs se sont révélés similaires au placebo, en termes de pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable à la 13^{ème} semaine. A la 26^{ème} semaine, le pourcentage

de patients présentant au moins un effet indésirable était similaire pour tous les médicaments de l'étude. Un faible nombre d'effets indésirables graves, répartis de manière égale entre les groupes de traitements, a été relevé.

Pression artérielle : Dans l'ensemble, les résultats de l'étude 302 étaient en accord avec les données obtenues précédemment, qui suggéraient l'absence d'effet néfaste du naproxcinod sur la pression artérielle, le naproxcinod 750 mg *bid* montrant une réduction numérique de la pression artérielle systolique et diastolique aux 13^{ème} et 26^{ème} semaines, par rapport aux valeurs de base et au naproxène 500 mg *bid*.

Une analyse *post hoc* de l'ensemble des données de pression artérielle recueillies dans les études 301 et 302 à la 13^{ème} semaine a montré une réduction statistiquement significative pour le naproxcinod 750 mg *bid* par comparaison avec le naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base de 2,3 mmHg ($p=0,004$) pour la pression artérielle systolique et de 1,1 mmHg ($p=0,034$) pour la pression artérielle diastolique.

L'étude 302 est également suivie d'une extension à long terme qui fournira 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.

- *Résultats de l'étude 303 de phase 3*

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 le recrutement de 810 patients a été finalisé en mai 2007. Les résultats sur l'efficacité du naproxcinod ont été annoncés en novembre 2008. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène, menée chez 810 patients souffrant d'arthrose de la hanche, qui avaient été recrutés dans 120 centres cliniques aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Les patients éligibles souffraient d'une arthrose primaire de la hanche diagnostiquée depuis au moins trois mois et ont été randomisés sur une base 2:2:1 pour recevoir respectivement

- Du naproxcinod 750 mg *bid*
- Du placebo *bid*
- Du naproxène 500 mg *bid*.

Efficacité : A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a été comparé au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour les études 301 et 301. Les résultats ont démontré que le naproxcinod était supérieur au placebo de manière hautement significative statistiquement ($p<0,001$) sur ces trois critères d'évaluation principaux. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre le naproxène 500 mg *bid* et les deux autres groupes de traitement sur les critères d'efficacité, étant donné la randomisation 2:2:1 de l'étude, mais les données numériques montrent que le naproxcinod 750 mg *bid* s'est comporté de manière similaire au naproxène 500 mg *bid* sur ces scores d'efficacité.

Sécurité d'emploi : Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité dans l'étude 303. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal était le même pour le placebo et pour le naproxcinod 750 mg *bid*, à savoir 15,5% contre 19,2% pour le naproxène 500 mg *bid*. Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus faible pour le naproxcinod 750 mg *bid* que pour le naproxène 500 mg *bid*. Pas un seul effet indésirable cardiovasculaire ou gastro-intestinal grave n'a été relevé dans le groupe naproxcinod pendant les 13 semaines de l'étude 303, contrairement aux groupes placebo et naproxène 500 mg *bid*.

Pression artérielle : Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, confortant les résultats précédents qui suggéraient son absence d'effet néfaste sur la pression artérielle. Celle-ci a été mesurée en utilisant une technique standardisée et contrôlée de Mesure de la Pression Artérielle en Cabinet (*Office Blood Pressure Measurement*, OBPM) au début du traitement et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. À tous les points de mesure dans le temps, les patients traités avec le naproxcinod 750 mg *bid* ont montré un profil de pression artérielle très similaire à ceux sous placebo. De plus, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une claire réduction de la pression

artérielle systolique et diastolique (PAS et PAD) par rapport au naproxène 500 mg *bid* à tous les points de mesure dans le temps. Aucune analyse statistique autonome des données de pression artérielle recueillies dans l'étude 303 n'avait été prédéfinie.

- *Résultat de l'analyse de l'ensemble des données de pression artérielle de phase 3 (étude 304)*

Suite à la finalisation de la troisième et dernière étude de phase 3 sur le naproxcinod, une analyse prédéfinie de l'ensemble des données OBPM recueillies chez 2734 patients souffrant d'arthrose dans les études pivotales 301, 302 et 303 a été effectuée. L'objectif de cette analyse était d'évaluer le profil du naproxcinod 375 mg *bid* et 750 mg *bid* sur la pression artérielle jusqu'à la 13^{ème} semaine incluse, dans une large population arthrosique, par rapport au placebo et au naproxène 500 mg *bid*.

Les mesures de pression artérielle en cabinet ont été prises au cours des études de phase 3 par un professionnel de santé au début du traitement et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines, en utilisant une technique et un équipement standards (*i.e.* un sphygmomanomètre). Ces données OBPM ont été rassemblées et analysées selon un plan statistique conçu *a priori*, qui prédéfinissait le calcul d'intervalles de confiance (ICs) à 95% et les méthodes statistiques employées pour faire ces comparaisons. Le calcul des valeurs de *p* n'était pas prédéfini, mais celles-ci ont été incluses dans le communiqué de presse du 17 décembre 2008 et reprises ci-dessous à des fins illustratives.

Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au naproxène : Les résultats ont montré que le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,2 mmHg ($p < 0,001$) et la PAD de 1,2 mmHg ($p < 0,001$) par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,2 mmHg ($p < 0,05$) et la PAD de 0,8 mmHg ($p < 0,05$) par rapport au naproxène, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

Analyse par catégories : Sur l'ensemble des 13 semaines, la proportion de patients dont la PAS a augmenté de 5 mmHg ou plus était plus élevée pour le naproxène 500 mg *bid* que pour le naproxcinod 750 mg *bid* ($p < 0,001$), le naproxcinod 375 mg *bid* ($p = 0,013$) et le placebo ($p < 0,001$).

Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au placebo : Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'indiquent les ICs à 95%. Au contraire, le naproxène 500 mg *bid* a augmenté la PAS de 2,0 mmHg ($p < 0,001$) par rapport au placebo en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne sur les 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

D'autres analyses sont en cours et NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture au cours des années 2009 et 2010.

- *Etudes utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA)*

Deux études supplémentaires de phase 1 ont été planifiées chez des patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée, les études 111 et 112. Ces essais cliniques ont été conçus pour évaluer le profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod chez 417 patients au total, par comparaison à l'ibuprofène et au naproxène, en utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Cette technique implique l'utilisation d'un appareil portatif permettant la mesure et l'enregistrement de la pression artérielle du sujet de manière autonome sur une période de 24 heures, à intervalles fréquents. Ces études MAPA avaient pour objectif de fournir des données complémentaires au programme de phase 3, dans lequel des mesures de pression artérielle en cabinet (OBPM) ont été effectuées lors des visites des patients aux centres de traitement.

Résultats de l'étude MAPA 111

Les premiers résultats positifs de la première de ces études MAPA, l'étude 111, ont été annoncés en novembre

2008. Dans cette étude, 118 patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines. L'essai comprenait trois doses de naproxcinod (375 mg *bid*, 750 mg *bid* et une dose suprathérapeutique de 1125 mg *bid*), qui ont été comparées au naproxène (250, 500 and 750 mg *bid*). Des mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la fin de chaque période de traitement de trois semaines (*i.e.* à la fin des 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} semaines), à l'aide d'un appareil MAPA validé par la FDA.

L'objectif principal de l'étude était de caractériser le profil de pression artérielle sur 24 heures des trois doses de naproxcinod par rapport au naproxène, en utilisant la technique MAPA après chaque dose. A toutes les doses, le naproxcinod a montré une réduction des moyennes des 24 heures de la PAS et de la PAD par rapport aux valeurs de base, contrairement au naproxène. En termes de l'effet global du traitement, mesuré comme la moyenne sur les 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} semaines, le naproxène a augmenté la PAS de 1,5 mmHg par rapport à la valeur de base, alors que le naproxcinod l'a réduite de 2,3 mmHg, d'où une différence entre les deux traitements de 3,8 mmHg ($p=0,011$) en faveur du naproxcinod.

Les trois doses de naproxcinod ont montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité. Dans le groupe naproxcinod, 32 patients (54,2%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, contre 38 patients (64,4%) dans le groupe naproxène. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe naproxcinod. NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors d'une conférence de cardiologie de premier plan en 2009.

Résultats de l'étude MAPA 112

Dans l'étude de pharmacologie clinique 112, 299 patients souffrant d'arthrose et d'hypertension artérielle contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod 375 mg *bid*, du naproxcinod 750 mg *bid*, du naproxène 250 mg *bid*, du naproxène 500 mg *bid* ou de l'ibuprofène 600 mg *tid* (trois fois par jour) pendant 13 semaines (groupes parallèles). L'étude n'était pas conçue pour montrer une différence statistiquement significative entre les groupes de traitements. Elle avait plutôt pour objectif d'étudier le profil de pression artérielle des deux doses de naproxcinod, par comparaison avec les deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus utilisés.

Les mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la 13^{ème} semaine, à l'aide d'un appareil MAPA validé. Le paramètre principal était la PAS moyenne des 24 heures mesurée par MAPA à la 13^{ème} semaine. Par rapport au naproxène 500 mg *bid*, le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,7 mmHg et la PAD de 1,4 mmHg, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13^{ème} semaine dans la population des patients ayant effectué les deux mesures MAPA (au début du traitement et à la 13^{ème} semaine). Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,1 mmHg et la PAD de 0,8 mmHg par rapport au naproxène 250 mg *bid*.

Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction de 3,8 mmHg de la PAS et de 0,7 mmHg de la PAD par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13^{ème} semaine. Le naproxcinod 375 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 4,2 mmHg et une réduction de la PAD de 1,7 mmHg par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*.

Le pourcentage le plus faible de patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été observé dans le groupe naproxcinod 375 mg *bid*. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté durant l'étude. Beaucoup plus de patients ont mis fin à leur traitement à cause d'un effet indésirable dans le groupe ibuprofène, par rapport aux autres médicaments à l'étude.

Les résultats de l'étude 112 complètent un tableau détaillé du profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, confirmant en particulier les données issues de l'étude 111. En effet, l'étude 112 a évalué des doses correspondantes de naproxcinod et de naproxène dans des groupes parallèles, alors que l'étude 111 a évalué des doses croissantes de naproxcinod et de naproxène. Les données approfondies de pression artérielle obtenues dans ces trois études MAPA suggèrent un effet de la libération d'oxyde nitrique sur la pression artérielle.

Des analyses complémentaires des études 111 et 112 feront l'objet de présentations lors de conférences

médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture en 2009 et 2010.

Résultats d'une étude MAPA pilote (étude 104)

Les données issues des études 111 et 112 s'ajoutent aux résultats obtenus dans une étude MAPA pilote sur le naproxcinod de 2 semaines, menée chez des volontaires hypertendus, par comparaison avec le naproxène (étude 104). Ces résultats ont été présentés dans le cadre du congrès de l' « *American Heart Association* » (AHA) en novembre 2008. L'étude a montré une différenciation encourageante au niveau des courbes de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, par rapport au naproxène. Une analyse supplémentaire *post hoc*, qui a été acceptée par la commission scientifique de l'*American Heart Association*, a comparé dans les deux groupes (*i.e.* naproxcinod vs. naproxène) la pression artérielle systolique (PAS) moyenne des 24 heures, mesurée à la fin des 2 semaines de traitement actif par la technique MAPA. La PAS moyenne des 24 heures a montré une différence de 2,4 mmHg (erreur standard 0,87 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ($p=0,007$) après 2 semaines de traitement. Il est intéressant de noter que pour les mesures diurnes (dans les 8 heures suivant la dose du matin), la PAS moyenne des 8 heures a montré une différence de 4,4 mmHg (erreur standard 0,98 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ($p<0,0001$) après 2 semaines de traitement. Le nombre d'effets indésirables au cours des deux périodes de traitement était faible.

- *Résultats des études cliniques de phase 2*

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, tels que le rofécoxib. Ces résultats ont également indiqué que le naproxcinod possède un profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité gastro-intestinale amélioré par 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. En revanche, le naproxcinod a démontré un abaissement de la pression artérielle systolique par rapport au placebo. Les différences de pression artérielle systolique entre les groupes traités avec le naproxcinod et avec le rofécoxib ont également été statistiquement significatives²⁹.

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 part³⁰.

Dans le cadre du programme de phase 2, une étude gastroscopique de 6 semaines portant sur des patients atteints d'arthrose, appelée STAR, 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 pour les 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 constatés³¹.

- *Enregistrement réglementaire et commercialisation*

En novembre 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) a répondu à NicOx au sujet des exigences relatives aux données de sécurité à long terme nécessaires pour le dépôt d'une *New Drug Application* (NDA) pour le naproxcinod. 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. Ainsi, sur la base de ces commentaires et d'échanges préalables avec la FDA, NicOx estime que son plan de dépôt de demande 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 que la première

demande de mise sur le marché du naproxcinod pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose aux Etats-Unis sera soumise mi-2009.

NicOx prévoit également de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le naproxcinod auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA – *European Medicines Agency*). NicOx a reçu l'avis scientifique du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA sur son programme clinique de phase 3 pour le naproxcinod. Le CHMP a donné son accord sur le contenu de la base de données de sécurité à recueillir proposée par NicOx pour le naproxcinod, laquelle n'inclut pas d'étude sur la sécurité cardiovasculaire à long terme. 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 souligné l'importance d'une évaluation de l'incidence de l'apparition d'hypertension et d'hypotension, en plus de la fonction plaquettaire. Le CHMP a également confirmé que le projet de NicOx de procéder à une analyse prédéfinie de l'ensemble des données relatives à la pression artérielle issues des études de phase 3 était approprié.

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (*active pharmaceutical ingredient*, API). Cet accord vise à assurer l'approvisionnement commercial du naproxcinod en quantité nécessaire afin de garantir le succès de son lancement commercial. Selon cet accord, NicOx prévoit les premières livraisons des lots commerciaux en quantités importantes à partir du quatrième trimestre 2009. En septembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Cet accord vise à assurer l'approvisionnement de gélules de naproxcinod en quantité nécessaire pour supporter le succès de son lancement commercial.

NCX 6560

NicOx a annoncé en septembre 2006 sa décision d'initier le développement du NCX 6560 comme nouvelle statine ayant un potentiel de bénéfices accrus dans le traitement préventif des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé. En parallèle, NicOx a présenté des résultats précliniques démontrant que le NCX 6560 a de nombreux effets positifs sur des modèles validés des pathologies cardiovasculaires les plus communes, effets plus importants que ceux observés avec les statines actuellement commercialisées. Le NCX 6560 est un dérivé donneur d'oxyde nitrique d'une statine communément utilisée. L'avancée du NCX 6560 en développement préclinique montre clairement la détermination de la Société à faire progresser ses activités de R&D dans le domaine cardiométabolique, un de ses principaux domaines d'activité thérapeutiques.

Les statines sont les médicaments les plus efficaces et les mieux tolérés pour abaisser un taux de cholestérol anormalement élevé et sont par conséquent devenues la classe de médicaments la plus vendue au monde, avec des ventes s'élevant à 18,1 milliards de dollars en 2007 dans les sept principaux marchés³².

Les plaques d'athérosclérose sont considérées comme étant à l'origine de la majorité des pathologies cardiovasculaires. Leur développement est la conséquence d'un processus compliqué comprenant des étapes multiples qui sont estimées impliquer à la fois des taux élevés de cholestérol et une expression déficiente de l'oxyde nitrique. Le processus débute par la formation de lésions contenant des lipides sur la paroi des vaisseaux sanguins en raison d'un taux plasmatique anormalement élevé de cholestérol, lesquels génèrent une série d'effets nocifs. Parmi eux, l'infiltration par des cellules immunitaires, l'inflammation et la prolifération anormale des cellules du muscle lisse, processus qui ont été associés à des taux anormalement faibles de libération d'oxyde nitrique à partir de l'endothélium. De plus, l'oxyde nitrique est impliqué dans la régulation de la fonction vasculaire et de l'activation plaquettaire, et le fonctionnement déficient de ces deux mécanismes peut engendrer la rupture de la plaque d'athérosclérose, la formation d'un thrombus et un accident cardiovasculaire aigu. Le NCX 6560 possède le potentiel de devenir une nouvelle statine présentant des avantages cliniques plus larges et plus importants grâce à sa capacité à s'attaquer à l'athérosclérose et au dysfonctionnement endothélial au travers d'une approche impliquant des voies multiples. La capacité du groupement

donneur d'oxyde nitrique de contrer l'inflammation vasculaire et le dysfonctionnement endothélial devrait agir de concert avec l'activité sur l'abaissement du cholestérol de la portion statine, ce afin d'engendrer des effets favorables sur la composition, la structure et la stabilité des plaques d'athérosclérose.

PF-03187207

Le PF-03187207 (PF'207) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome. La phase 2 de développement clinique a été finalisée au troisième trimestre 2008 et NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits du PF-03187207, Pfizer ayant décidé de ne pas poursuivre le développement de ce composé.

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 intraoculaire (PIO, pression à l'intérieur de l'œil) anormalement élevée, 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 mais elle peut néanmoins entraîner une perte d'acuité visuelle. Des médicaments sont utilisés 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 ont suggéré que PF'207 a le potentiel de présenter une capacité accrue à diminuer une PIO élevée par rapport à des agents déjà commercialisés.

Stade de développement

En mars 2007, Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques prévues pour le PF'207 aux Etats-Unis, suite à l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND).

En 2008, NicOx a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduite avec le PF-03187207 chez des patients souffrant de glaucome par son partenaire Pfizer Inc., la première aux Etats-Unis et la seconde au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs dosages de PF-03187207 par rapport au Xalatan®. Un total de 327 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire y ont été recrutés.

Dans l'étude américaine, la plus forte dose de PF-03187207, comparée au Xalatan® 0,005%, a systématiquement démontré une meilleure réduction de la PIO ; et ce, à chaque visite et aux différents points de mesures dans le temps, suggérant un effet bénéfique de la libération d'oxyde nitrique. Sur le critère d'évaluation principal au 28^{ème} jour, le PF-03187207 a montré une amélioration de 12% par rapport au Xalatan® 0,005%, qui ne s'est pas révélée statistiquement significative. Cependant, un avantage statistiquement significatif par rapport au Xalatan® 0,005% a été observé sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires ($p < 0,05$).

Dans l'étude japonaise, les deux dosages les plus élevés de PF-03187207 ont montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% allant jusqu'à 11%, en termes de réduction de la pression intraoculaire (PIO) diurne par rapport aux valeurs de base, mais le critère principal de l'étude au 28^{ème} jour n'a pas été atteint.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le PF-03187207 a montré une réduction de la PIO, 20 h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le Xalatan[®] 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable. La sécurité d'emploi et la tolérabilité du PF-03187207 ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

Suite aux résultats de ces études de phase 2, Pfizer a décidé de ne pas lancer de programme de phase 3 pour le PF-03187207. NicOx et Pfizer discutent à présent des droits mondiaux du PF-03187207.

Par ailleurs, une collaboration de recherche est actuellement en cours entre NicOx et Pfizer dans le domaine de l'ophtalmologie, avec comme objectif d'identifier de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique (Cf. § 4.1.4. Programme de Recherche).

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. Elle peut survenir relativement tôt au cours de la vie et conduire à d'autres troubles cardiovasculaires si elle n'est pas traitée efficacement. L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique (pression maximale dans les artères lorsque le cœur se contracte) de 140 mmHg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique (pression minimale mesurée entre les battements cardiaques) de 90 mmHg ou plus chez des sujets qui ne prennent pas de médication antihypertensive. 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 2015³³. 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 53,1 milliards de dollars US³⁴ et 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 vasodilatateurs ou les inhibiteurs de la rénine. Ces derniers offrent peu d'amélioration quant à leur efficacité antihypertensive et 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 pression artérielle contrôlée. Le recours à une combinaison d'au moins deux médicaments est souvent nécessaire pour atteindre la pression 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 pression artérielle. De plus, il 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 ainsi que dans le fonctionnement du rein.

Des recommandations 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. Dans cette optique, de nouveaux antihypertenseurs possédant un groupement donneur d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. L'un de ces prototypes, un dérivé de l'enalapril donneur d'oxyde nitrique, le NCX 899, a montré une activité supérieure à celle du médicament de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la libération d'oxyde nitrique, combinée avec les mécanismes spécifiques des agents antihypertenseurs sélectionnés, pourrait apporter une valeur ajoutée afin de cibler les maladies cardiovasculaires.

Stade de développement

Merck & Co., Inc. a initié en mai 2008 la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des patients atteints d'hypertension artérielle faible à modérée, dans le cadre de l'accord de collaboration entre les deux sociétés. Trois candidats-médicaments ont été sélectionnés dans le cadre du programme de recherche conjoint mené entre les deux sociétés. Pour deux de ces candidats médicaments, des études de détermination de doses (procédure d'IND exploratoire) ont été finalisées chez des sujets volontaires sains et les résultats obtenus se sont révélés encourageants.

Merck prévoit de mener un certain nombre d'études cliniques chez des patients hypertendus pour les trois candidats-médicaments, incluant des doses croissantes uniques et multiples, avant de sélectionner le composé qui sera promu en phase 2. Les objectifs de cette série d'études sont d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique du médicament administré en doses uniques croissantes. Des études ultérieures évalueront des doses multiples croissantes.

Une série antérieure d'essais cliniques planifiés avait été initiée en 2007 chez des volontaires sains, suite à la revue d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis. Le premier de ces essais était une étude de détermination de dose de phase 1, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses orales uniques du candidat-médicament. Pour deux des trois candidats-médicaments sélectionnés pour le développement, les études de détermination de dose initiale ont été finalisées chez des volontaires sains avec des résultats encourageants.

L'oxyde nitrique endothélial jouerait un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Des 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.

TPI 1020

Le TPI 1020 est une nouvelle entité chimique donnée en licence par NicOx à son partenaire Topigen pour les troubles respiratoires. Les résultats d'une étude de phase 2a sur le TPI 1020, conduite chez 62 patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) on été annoncés en décembre 2008.

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) désigne un ensemble de pathologies des voies respiratoires complexes et difficiles à traiter, qui se caractérisent par une gêne persistante lors de l'expulsion de l'air des poumons (ou exhalation). Elle est provoquée par une inflammation chronique des poumons et des bronches. La BPCO représente la troisième cause de mortalité aux Etats-Unis³⁵ et c'est l'une des pathologies dont la prévalence croît

le plus rapidement. Ainsi, aux Etats-Unis, on estime que 32 millions de personnes en souffrent (environ 8 millions présentant une bronchite chronique et 2 millions un emphyseme, *i.e.* une dilatation des alvéoles pulmonaires)³⁶.

Les deux objectifs principaux de l'étude de phase 2a étaient la sécurité d'emploi et la tolérabilité du TPI 1020 (administré par inhalation) chez des patients souffrant de BPCO et l'effet du TPI 1020 sur le taux de neutrophiles présents dans les expectorations par rapport au budésonide, un corticostéroïde conventionnel couramment utilisé dans les troubles respiratoires^{37,38}. Les neutrophiles sont des cellules inflammatoires directement impliquées dans la pathologie de la BPCO. Le TPI 1020 a montré une réduction numérique du taux de neutrophiles dans les expectorations des voies respiratoires entre le début du traitement et le 42^{ème} jour, par comparaison avec le budésonide qui l'a augmenté. Cette différence ne s'est pas révélée statistiquement significative ($p=0,095$). Une tendance similaire montrant une réduction du nombre de neutrophiles présents dans les expectorations avait été observée dans une étude de phase 2a précédente, portant sur la sécurité d'emploi et menée chez des fumeurs asthmatiques.

L'essai a atteint son principal objectif portant sur la sécurité d'emploi, avec 33,3% de patients sous TPI 1020 présentant au moins un effet indésirable, par comparaison avec 50,0% sous budésonide et 12,5% sous placebo. Pas un seul effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe TPI 1020, au contraire du groupe budésonide.

Compte tenu des résultats d'efficacité de cette étude, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement du TPI 1020 dans la BPCO et examinent de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications thérapeutiques.

NCX 1047

Des études précliniques sont actuellement en cours sur le NCX 1047, composé sélectionné par NicOx et Ferrer en mai 2006, avec pour objectif de l'avancer en phase clinique. Les corticostéroïdes sont le traitement le plus fréquemment prescrit dans une série de pathologies cutanées comme la dermatite atopique, le psoriasis et la dermatite séborrhéique, mais sont souvent associés à des effets secondaires locaux, comme un affinement de la peau (atrophie dermique), lequel peut être permanent et dans certains cas défigurant. Ceci pose un problème en particulier pour les produits les plus puissants, qui sont les plus couramment utilisés dans la pratique médicale. La collaboration entre NicOx et Ferrer a pour objectif d'améliorer le rapport bénéfice-risque de ces produits puissants en utilisant la technologie de NicOx. Dans le cadre de cette collaboration, le NCX 1047 a été sélectionné parmi plusieurs composés ayant présenté une efficacité supérieure sur un certain nombre de paramètres inflammatoires par rapport à une dose équivalente d'un composé actuellement sur le marché. Ferrer gèrera et financera tout le développement du NCX 1047 jusqu'à son enregistrement, sous la supervision d'un comité de développement conjoint entre NicOx et Ferrer.

En octobre 2007, NicOx a présenté des résultats cliniques et précliniques prometteurs au 21^{ème} Congrès Mondial de Dermatologie à Buenos Aires, en Argentine. Cette présentation incluait les résultats d'une étude de phase 1 montrant que le NCX 1022 pourrait présenter une sécurité d'emploi et une tolérabilité améliorées. Ceux-ci ont montré que l'application du NCX 1022 sous forme de pommade n'induisait pas de blanchiment cutané. En effet, une différence statistiquement significative a été notée entre l'effet du NCX 1022 et ceux obtenus avec trois produits couramment utilisés en termes de blanchiment cutané ($p<0,001$). L'activité du NCX 1022 sur les symptômes cliniques tels que l'érythème, la desquamation et le prurit s'était précédemment révélée significativement supérieure au placebo ($p<0,05$). De plus, la tolérabilité dermatologique s'est révélée excellente et comparable à celle observée avec le placebo.

Parallèlement, NicOx et Ferrer ont présenté conjointement à ce congrès 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 de la peau. 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).

- 1 Datamonitor 2006
- 2 Third National Health and Nutrition Examination Survey (**NHANES III**), 1988-1994; National Institute of Health
- 3 Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **1998**, 38: 97-120
- 4 Waldman SD, Kilbride, DO. *Pharmaceutical Review: The non-steroidal anti-inflammatory drugs – Current concepts*. *Pain Digest* **1992**, 2: 289-294
- 5 Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. *Clin Ther*. **2003**, 25(1): 1-18
- 6 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**, 343(21): 1520-8
- 7 Mukherjee, D, Nissen, SE, Topol, EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. *JAMA* **2001**, 286(8): 954-959
- 8 Cleland, LG, James, MJ, Stamp, LK, Penglis, PS. *COX-2 Inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance*. *MJA* **2001**, 175: 214-217
- 9 Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure*. *Arch Intern Med*. **1993**, 153(4): 477-484
- 10 Chrischilles EA, Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. *J Gerontol*. **1993**, 48(3): M91-96
- 11 Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. *Br J Clin Pharmacol*. **1993**, 35(5): 455-459
- 12 Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. *Ann Intern Med*. **1994**, 121(4): 289-300
- 13 Grover SA, Coupal L, Zowall H. *Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?* *Hypertension*. **2005**, 45(1): 92-97
- 14 Brater, DG. *Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors*. *J. of Pain and Symptom Management*. **2002** 23: S15-S20
- 15 <http://www.merck.com/newsroom/vioxx/>
- 16 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas 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
- 17 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
- 18 *Annual Report 2004*, Merck
- 19 *Annual Report 2004*, Pfizer Pharmacia
- 20 *Prescription Pulse 2007*, UBS Investment Research
- 21 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence*. *Osteoarthritis Cartilage* **2007**, 15(9): 981-1000
- 22 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. *Osteoarthritis Cartilage* **2008**, 16(2): 137-62
- 23 Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dinçer F, Dziedzic K, Häuselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamani P, Lohmander S, Maheu E, Martín-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Sautner J, Smolen J, Verbruggen G, Zimmermann-Górska I. *EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. *Ann Rheum Dis*. **2007**, 66(3): 377-88
- 24 Berenbaum, F. *New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis*. *Arthritis Research & Therapy* **2008**, 10(Suppl.2): S1
- 25 Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. *Eur J Pharmacol*. **1994**, 257: 249-55
- 26 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* **1994**, 107: 173-9
- 27 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

- ²⁸ Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS **1999**, 20: 319-23
- ²⁹ Wilder-Smith CH, Jonzon B, Fornstedt-Wallin B, Hedman A, Karlsson P. *Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects*. Scand J Gastroenterol. **2006**, 41: 264-273
- ³⁰ Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. *Comparison of the COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator AZD3582 and Rofecoxib in Treating the Signs and Symptoms of Osteoarthritis of the Knee*. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) **2005**, 53(6): 827-837
- ³¹ Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmena's M, Bolin L, Kalla A, Genti G, Szechinski J, Ramos-Remus C. *A randomized placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis*. Ann Rheum Dis. **2004**, 63: 23-30
- ³² Datamonitor 2008
- ³³ Datamonitor 2005
- ³⁴ Datamonitor 2008
- ³⁵ Topigen: Communiqué de presse du 9 novembre 2007
- ³⁶ Kleinschmidt P. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema*. www.emedicine.com
- ³⁷ Tallet D., Del Soldato P. Oudart N., Burgaud JL. *NO-steroids: potent anti-inflammatory drugs with bronchodilating activity in vitro*. BBRC **2002**, 290: 125-130
- ³⁸ 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*. Inflammation Research **2001**, 50(S3): A048- S200 (Presented at 5th World Congress on Inflammation, Edinburgh, UK; 22-26 September 2001)

4.1.4. Programme de Recherche

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

- identifiant de nouveaux candidats-médicaments pour lesquels les bénéfices de l'oxyde nitrique pourraient apporter une valeur ajoutée thérapeutique et commerciale significative ;
- ciblant de nouvelles classes thérapeutiques pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait permettre d'améliorer le profil des principaux composés, que ce soit sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité ou de la sécurité d'emploi ;
- concevant des candidats-médicaments dont le profil satisferait aux exigences réglementaires et commerciales, tout en renforçant les applications thérapeutiques potentielles et la propriété intellectuelle.

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- ***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. Afin de poursuivre l'exploration dans cette voie, de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladies.

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

La rétinopathie diabétique est une détérioration de la rétine causée par le diabète qui provoque chaque année 12 000 à 24 000 nouveaux cas de cécité aux Etats-Unis, représentant ainsi la cause principale de cécité chez les adultes de 20 à 74 ans. Un taux élevé de sucre dans le sang peut endommager les vaisseaux sanguins de l'œil, provoquant des occlusions ou des fuites de liquide. Un gonflement de la rétine ou une accumulation de dépôts de protéines peuvent fréquemment être impliqués dans la maladie. Dans certains cas, de nouveaux vaisseaux anormaux se développent, qui peuvent éclater et saigner dans le centre de l'œil, entraînant la cécité. En plus de la prévention via le contrôle des taux de sucre dans le sang, le traitement le plus courant pour la rétinopathie diabétique est la chirurgie au laser.

En janvier 2008, NicOx a annoncé avoir signé une prolongation d'une année de son accord de collaboration de mars 2006, lequel alloue à Pfizer Inc des droits exclusifs pour appliquer sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique à la recherche de nouveaux médicaments dans tout le domaine de l'ophtalmologie. Les activités de recherche actuelles sont centrées sur la recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique.

4.1.5. 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 des Affaires Médicales. Le Dr. Pfister apporte à NicOx son expérience et son leadership après une carrière de 19 ans au sein de Novartis & Sandoz en France, aux Etats-Unis et au siège social en Suisse. En 2007, NicOx a également recruté le Dr. Jacques Djian en tant que conseiller en cardiologie. Le Dr. Djian a été promu Vice-Président du département « *Exploratory Development & Translational Medicine* ». Maarten Beekman, Vice-Président du développement clinique et des affaires médicales, Ennio Ongini, Vice-Président de la Recherche, Philippe Serrano, Vice-Président des Affaires réglementaires et Staffan Strömberg, Vice-Président du département « *Technical Development & Operations* », 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 2008 70,81% 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 préclinique (toxicologie, pharmacocinétique) 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 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 2006 au 31 décembre 2008 est présenté ci-dessous :

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2006	28 571	79
2007	48 278	78
2008	74 281	86

4.1.6. 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.

4.1.7. Accords de Collaboration

Merck & Co., Inc.

En mars 2006, NicOx a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation accordant à Merck les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique. L'accord comprend des dérivés 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. Dans le cadre de cet accord, Merck a initié en mai 2008 la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des patients atteints d'hypertension artérielle faible à modérée (voir § 4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche).

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. Puis, 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. 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. 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 co-promouvoir 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.

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, 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 Inc

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 sa technologie brevetée 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 s'est traduit par le versement à NicOx de 3 millions d'euros supplémentaires au titre du financement de la recherche en mars 2008. L'option de licence de Pfizer sur les composés résultant de l'accord a ensuite été prolongée jusqu'au 1^{er} décembre 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 102 millions d'euros pour le développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu du programme. Pfizer a décidé de ne plus poursuivre la recherche sur les analogues de prostaglandines donneurs d'oxyde nitrique couverts par cet accord. Les activités de recherche conjointes NicOx-Pfizer actuelles sont centrées sur la recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique (voir § 4.1.4. Programme de Recherche).

Pfizer paiera des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie biopharmaceutique, 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.

NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits du PF-03187207 pour le glaucome, suite aux résultats de deux études de phase 2 aux Etats-Unis et au Japon. Ces résultats ont démontré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% qui ne s'est pas révélée statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal (voir § 4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche).

TOPIGEN Pharmaceuticals Inc.

En octobre 2005, le Groupe a signé avec TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. un accord de licence et de développement pour le TPI 1020. 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. NicOx a reçu un paiement initial de 2 millions d'euros de Topigen. Les paiements possibles restants s'élèveraient 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.

En décembre 2008, suite aux résultats d'une étude de phase 2a, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement du TPI 1020 dans la BPCO (voir § 4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche). Les deux sociétés examinent actuellement de potentielles opportunités pour ce composé dans d'autres indications thérapeutiques.

Ferrer Grupo Internacional SA

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional SA 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 préclinique en cours, portant sur de nouveaux candidats-médicaments destinés à entrer en phase de développement. Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 pour le développement le candidat-médicament NCX 1047 (voir § 4.1.3. Candidats-médicaments et projets de recherche). 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.

Autres partenariats

Au premier semestre 2008, Axcan Pharma Inc. et NicOx ont convenu de mettre fin à leur accord de collaboration portant sur les composés donneurs d'oxyde nitrique dans le traitement des maladies hépatiques, et la Société a par conséquent reçu un paiement de 2,2 millions d'euros d'Axcan pour solde de sa créance.

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. En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB¹, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites allergiques. La phase 2a de développement clinique d'une formulation sous forme de spray nasal de ce composé utilisant la technologie du NLA d'Orexo a été finalisée. En avril 2008, Orexo a signé un accord avec la société Meda AB², conférant à cette dernière les droits exclusifs de plusieurs candidats-médicaments, dont le NCX 1015. Meda étudie actuellement l'ensemble des produits résultant de cet accord. Le développement ultérieur du programme de développement de Meda pourrait inclure le NCX 1510, ou pourraient l'exclure pour se concentrer sur d'autres formulations de la technologie NLA d'Orexo.

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.

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

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive, de formule chimique NO, 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. En effet, l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux) produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet de contrôler la circulation sanguine. Lorsque l'oxyde nitrique n'est pas libéré de manière satisfaisante, les cellules endothéliales, et en conséquence les organes, peuvent être endommagés. 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. Or 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 en effet 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.

¹ Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

² Orexo, communiqué de presse du 14 avril 2008

- **La réduction de l'inflammation.** L'oxyde nitrique interagit avec de nombreux mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire. Lorsqu'il est délivré de manière contrôlée, en quantité limitée, il peut ainsi réduire l'inflammation du tissu. L'oxyde nitrique endothélial joue donc 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.

4.1.9. 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, le naproxinod sera en concurrence avec les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les opioïdes faibles, le paracétamol (acetaminophen) et les combinaisons de ces médicaments. En particulier, le naproxinod sera en concurrence sur le segment de marché des AINS. Les retraits du rofecoxib (Vioxx[®], ventes estimées à \$2,7 milliards en 2004) et du valdecoxib (Bextra[®], ventes estimées à \$1,3 milliards en 2004) ont conduit à une augmentation de l'utilisation des AINS traditionnels non-sélectifs. En 2007, Arcoxia[®] et Prexige[®], tous deux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont reçu de la part de la FDA un refus d'autorisation de mise sur le marché. Le Celebrex[®] reste ainsi le seul produit activement commercialisé aux Etats-Unis où les parts de marché des médicaments sous ordonnance prescrits pour l'arthrose sont approximativement réparties comme suit : Celebrex[®] (10%), méloxicam (8%), ibuprofène (24%), diclofénac (6%), naproxène (14%) et autres médicaments (39%), sur la période entre avril 2007 et mars 2008 (source : IMS & IMS/Midas).

De plus, NicOx pourrait avoir à faire face à la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques déjà actives ou se lançant dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique. A la connaissance de NicOx, il existe quatre sociétés pharmaceutiques travaillant dans le domaine des médicaments donneurs d'oxyde nitrique :

- Lacer (Espagne) développe entre autres le LA419, un composé donneur d'oxyde nitrique pour le traitement des troubles cardiovasculaires ischémiques, actuellement en phase 2.
- NitroMed Inc. (Etats-Unis) a mis fin à son programme de recherche exploratoire en mars 2006 et a déclaré ne pas avoir l'intention de poursuivre la recherche sur ses technologies brevetées de libération d'oxyde nitrique.
- Novokin (Canada) en est aux premiers stades de développement préclinique de certains dérivés d'AINS ayant des propriétés de libération d'oxyde nitrique.
- Renopharm Ltd. (Israël) développe des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de produits naturels.

Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins trois sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des implications thérapeutiques de l'oxyde nitrique : Medinox, Inc. (Etats-Unis), N30 Pharma (Etats-Unis) et Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne). Cette liste n'est pas exhaustive car, dans le domaine des biotechnologies, de nombreuses sociétés de petite taille – dont la structure n'est pas encore consolidée – apparaissent puis disparaissent à court ou moyen terme.

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

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 666 brevets délivrés et plus de 455 demandes de brevets au 31 décembre 2008. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 45 brevets délivrés et au moins 27 demandes de brevets. Au moins 31 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 36 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.

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 22.

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. Dans cette perspective, NicOx a notamment conclu un accord avec DSM, l'un des principaux fournisseurs indépendants mondiaux de l'industrie pharmaceutique, pour la production commerciale, sur son site de Linz en Autriche, et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod. Aux termes de cet accord, les premières livraisons en quantité significative seront effectuées à partir du quatrième trimestre 2009. Il est précisé que pour optimiser les coûts de production futurs, NicOx a mis fin au contrat précédemment conclu avec la société Archimica.

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 Etats-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 Etats-Unis. De manière générale, les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis :

- modèles et tests précliniques en laboratoire ;
- remise à la FDA d'une demande d'autorisation d'essai cliniques, (« *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 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. Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique est revu par les autorités avant tout essai clinique aux Etats-Unis.

Autorisation 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 investigateur 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 de mise sur le marché 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 l'action métabolique et 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 consécutifs aux administrations de courte durée. 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 accélérée) 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 pharmaceutiques précliniques ou cliniques supplémentaires concernant la qualité, 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 et de la sécurité du médicament. 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 prescripteurs et 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 États-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 européenne centralisée donnant accès à une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble des États membres de l'Union. 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 États-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 États-Unis ou à l'UE.

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, et qu'il n'existe pas de risque significatif non assuré.

- 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.

Ainsi, pour ce qui concerne l'ensemble des études cliniques conduites aux Etats-Unis et au Canada, la couverture s'élève à un montant global de 10 000 000 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 d'euros avec une sous limitation de 1 000 000 d'euros par patient, en Belgique de 3 000 000 d'euros avec une sous limitation de 400 000 euros par patient, en Pologne de 4 000 000 d'euros par protocole, dans la limite de 100 sinistres, en Allemagne de 50 000 000 d'euros par protocole avec une sous-limitation de 500 000 euros par patient, en Bulgarie de 200 000 euros avec une sous limitation de 10 000 euros par patient, en Grande-Bretagne de 3 500 000 livres sterling, en Espagne de 2 500 000 euros par an avec une sous limitation de 250 000 euros par patient.

La couverture maximale en Grande-Bretagne est de 5 000 000 de livres sterling pour l'étude HCT 3012-X-107, et de 3 500 000 livres sterling pour l'étude HCT 3012-X-108.

La couverture maximale en Allemagne pour l'étude HCT 3012-X-109 est de 50 000 000 d'euros par protocole avec une sous-limitation de 500 000 euros par patient.

La couverture maximale pour l'étude HCT 3012-X-113 en Suisse est de 10 000 000 de francs suisses par protocole, avec des sous-limitations par patient de 1 000 000 de francs suisses pour les dommages corporels et de 50 000 francs suisses pour les dommages matériels.

Enfin, la couverture maximale pour l'étude NCX 6560-X-101 qui débutera en 2009 est en Belgique de 3 000 000 d'euros par protocole avec une sous-limitation de 400 000 euros par patient pour les dommages corporels et matériels.

Au titre de 2008, le coût global des primes au titre des assurances cliniques s'est élevé à 222 508,50 euros.

Une prime d'un montant de 35 009 euros a également été versée en 2008 au titre de l'assurance clinique de l'étude NCX 6560-X-101 qui débutera en 2009.

- 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 de la Société 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 2008, la prime annuelle s'est élevée à 4 363,81 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 2008, 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 2008, s'est élevée à 9 406 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 537 500 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 2008 pour l'assurance des locaux, s'est élevée à 2 673 dollars US.

- Assurance des matériels informatiques

La Société a souscrit une police d'assurances spécifique portant sur son matériel informatique assuré pour une valeur totale de 750 000 euros. La prime annuelle payée en 2008 s'est élevée à 1 300,83 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 2008 était fixé à 15 millions d'euros. Au titre de 2008, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 90 000 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 2008 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 2008, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 100 000 euros.

Une police responsabilité civile spécifique a été souscrite pour NicOx Inc., dont le montant de garantie s'élève à 1 million d'euros, ainsi qu'une police destinée à couvrir la responsabilité de NicOx Inc. au titre des accidents du travail ou maladies professionnelles de ses salariés.

Les primes versées au titre de ces polices en 2008 se sont élevées respectivement à 708,15 dollars US et 964 dollars US.

- Responsabilité civile liée aux rapports sociaux

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir la responsabilité civile pouvant lui incomber ou incomber à l'une des filiales, NicOx Research Institute Srl. et NicOx Inc., au titre de toute violation des règles

relatives aux rapports sociaux, ainsi qu'à prendre en charge les frais de défense y afférent. Le montant de garantie est fixé à 3 millions d'euros par période de garantie et par sinistre.

Au titre de 2008, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 15 000 euros.

- Assurance individuelle accidents

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir les déplacements professionnels des salariés des trois entités NicOx SA, NicOx Research Institute Srl et NicOx Inc. et incluant notamment une garantie décès-invalidité pour un montant maximal de 150 000 euros et une garantie assistance pour un montant maximal de 10 millions d'euros.

La prime au titre de cette police s'est élevée à 11 000 euros au titre de 2008.

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, et qu'à ce jour, il n'existe pas de risque significatif susceptible d'être couvert par une assurance non assuré.

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'interagissent 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 217,6 millions d'euros au 31 décembre 2008. 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 2007 et 31 décembre 2008 s'élevaient respectivement à 32,1 millions d'euros et 73,9 millions d'euros. 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 pas de capacité en matière de vente ou distribution, et ses ressources en matière de marketing sont limitées. 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 ;

- au coût de fabrication et de commercialisation 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 souhaite conclure 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.

Il est précisé que la trésorerie de la Société, au 1^{er} janvier 2009, permettait d'assurer deux années d'activité et qu'il existe une incertitude, dans la conjoncture actuelle, sur la capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires.

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. 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 2008, la Société détenait ou accordait sous licence plus de 666 brevets et plus de 455 demandes de brevets, et les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 988 768 euros en 2008. 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 contreferaient pas, ou ne seraient 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 Etats-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 plusieurs marques, dont la marque « NicOx ». Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de 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. Au premier semestre 2008, Axcan Pharma Inc. et NicOx sont convenus de mettre fin à leur accord de collaboration portant sur les composés donneurs d'oxyde nitrique dans le traitement des maladies hépatiques et la Société a, par conséquent, reçu d'Axcan un paiement de € 2,2 millions pour solde de sa créance.

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 24 des annexes consolidées)

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués d'actifs financiers, 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. Au cours de l'exercice 2008 environ 39 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, et respectivement 61 % en euros. Le chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice est intégralement libellé en euro.

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.

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, 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. Au 31 décembre 2008, les actifs et passifs de cette filiale n'étant pas significatifs les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur les capitaux propres du Groupe.

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 bancaire 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% 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.....	2 485 724	46 893	2 532 617
Passifs.....	(8 479 238)	(567 607)	(9 046 845)
Position nette globale.....	(5 993 514)	(520 714)	(6 514 228)
Position nette en cas d'évolution défavorable.....	(6 308 962)	(548 120)	(6 857 082)
Ecart sur capitaux propres au 31 décembre 2008	(315 448)	(27 406)	(342 854)

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 peuvent notamment être en partie composés d'actions. Dans la mesure où la juste valeur de ces instruments est partiellement déterminée par le prix de marché à la clôture des actions les composants, elle est soumise à un risque de marché. Toutefois l'ensemble de ces instruments financiers bénéficie d'une garantie en capital à l'échéance car la politique de la société en matière d'instruments financiers est de privilégier 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 pour un montant de € 4 952 990 et d'investissements multi-supports pour un montant de € 9 817 065. Les investissements monétaires ne présentent pas de sensibilité au marché de taux et le fond n'a pas d'exposition au risque de change. Les investissements multi-support présentent une sensibilité au risque de taux et n'ont pas d'exposition au risque de change. Une variation de taux de plus ou moins 1% affecterait le résultat avant impôt de plus ou moins € 64 000. L'ensemble de ces investissements présentent une garantie en capital à l'échéance.

Les échéances conseillées afin de maximiser la performance des instruments financiers sont détaillées si 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
Instrument financiers non-courants en millier d'€		4 858		4 858
Instrument financiers courants en millier d'€	9 912			9 912
Instrument financiers non- courants et courants en millier d'€	9 912	4 858		14 770

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

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.

Compte tenu des échanges ayant eu lieu avec la Société Archimica, le Groupe estime qu'il existe un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxcinod résilié le 20 novembre 2008 (cf note 15) ainsi que des intérêts y afférents.

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.

Au 31 décembre 2008					
(en milliers d'€)					
	Titres disponibles à la vente	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat sur option	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Total Bilan
Actifs financiers non courants	-	201	-	4 858	5 059
Clients et autres débiteurs	-	12 320	-	-	12 320
Actifs financiers courants	-	396	-	9 912	10 308
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	-	89 931	89 931
Total	-	12 917	-	104 701	117 618

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

Il n'existe pas de 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.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma d'une part et avec Archimica, d'autre part, ces deux sociétés ont adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières que la Société estime, dans l'un et l'autre cas, sans fondement.

4.4. PERSONNEL

4.4.1. Effectifs

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

	<u>Au 31 décembre 2008</u>	<u>Au 31 décembre 2007</u>	<u>Au 31 décembre 2006</u>
Recherche et Développement.....	97	84	64
Autres services.....	36	33	25
Total.....	133	117	89

Au 31 décembre 2008, le Groupe employait 133 personnes (120 personnes en contrat à durée indéterminée et 13 personnes en contrat à durée déterminée et 119 personnes à plein temps et une à temps partiel), (72 en France dont 1 à temps partiel, 51 en Italie et 10 aux Etats-Unis), dont 97 personnes en recherche et développement et 36 personnes à la Direction et dans les services administratifs. Au cours de l'exercice 2008, le Groupe a recruté 29

personnes, et il y a eu 13 départs (dont 3 fins de contrats à durée déterminée et 10 démissions). Le rapport charges de personnel/effectif total s'est élevé à 145 504 euros en 2008. 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. Ses filiales italienne et américaine pratiquent 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 2008, 1073,50 heures supplémentaires ont été constatées.

L'absentéisme pour l'année 2008 s'est élevé à 2,53 %.

4.4.3 Rémunérations

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2008 se sont élevées à € 20 160 434, soit une augmentation de € 3 965 119 par rapport à 2007. 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 € 3 612 526.

Les charges salariales du Groupe, pour l'exercice 2008, se sont élevées à € 10 007 495. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2008, € 4 088 764.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de € 5 910 110 sur l'exercice dont € 3 612 526 au titre de l'attribution d'actions gratuites, € 1 489 784 au titre de l'attribution d'options de souscription d'actions, et € 807 800 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 65% de femmes et 35% d'hommes. Les femmes représentent 57% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 60% de femmes et 40% d'hommes, et les femmes représentent 52% de l'effectif cadre.

4.4.4 Relations professionnelles

La Société a procédé en mars 2008 à la mise en place d'une délégation unique du personnel qui disposent, en fonction de l'effectif, de 3 sièges, 2 pour le collège des cadres, 1 pour le collège employés, ces sièges sont pourvus par des candidats libres. Des réunions mensuelles sont organisées entre ces représentants du personnel et la direction. Les dernières élections se sont tenues le 17 mars 2008. La Société n'a pas de représentation syndicale.

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 Société a procédé également à la mise en place d'un CHSCT dont la première réunion s'est tenue en octobre 2008 ; 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 2008 une somme de € 95 600 à la formation de ses salariés, dont une somme de € 62 389 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 2008 une contribution d'un montant de € 10 128 à l'AGEFIPH.

4.4.8. Œuvres sociales

La Société a versé pour l'année 2008 à son Comité d'entreprise un budget d'œuvres sociales de € 45 800.

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

Le Comité de direction de NicOx a été rédéfini et se compose de 4 personnes au 31 décembre 2008 :

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (54)	1996	Président Directeur Général
Eric Castaldi (44)	1998	Directeur Financier
Sanjiv Sharma (52)	2007	Vice Président Commercial Affairs
Pascal Pfister (49)	2007	Chief Scientific Officer

Il est précisé que jusqu'au 9 juin 2008, le Comité de Direction était composé de 9 personnes (Michele Garufi, Président Directeur Général ; Pascal Pfister, Chief Scientific Officer ; Eric Castaldi, Chief Financial Officer ; Damian Marron, Executive Vice President Corporate Development ; Staffan Strömberg, Vice President Drug Development ; Ennio Ongini, Vice Président de la Recherche ; Maarten Beekman, Vice President Clinical Development ; Philippe Serrano, Vice Président Affaire Règlementaires ; Sanjiv Sharma, Vice President Commercial Affairs). Le 9 juin 2008, il a été décidé de restreindre le Comité de direction pour accroître sa flexibilité. Les Vice Présidents de la Société sont désormais invités à participer aux réunions en fonctions des sujets de l'ordre du jour. En 2008, l'équipe dirigeante a vu le départ de Monsieur Damian Marron, Executive Vice-Président Corporate Development.

En janvier 2009, il a été décidé d'intégrer au Comité de direction Elisabeth Robinson, co-fondateur de la Société et Président de NicOx Research Institute Srl et Gavin Spencer, Vice Président Business Development.

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

En 2008, NicOx a concentré l'essentiel de ses ressources à la poursuite du développement du candidat médicament le plus avancé de son portefeuille de produits, le composé naproxcinod. Suite à la finalisation du programme clinique de phase 3 du naproxcinod en 2008, la Société anticipe une baisse significative de ses frais de recherche et développement en 2009. En revanche, les frais commerciaux devraient continuer d'augmenter fortement au cours des prochains exercices, en raison des activités de préparation du lancement commercial prévu pour le naproxcinod. NicOx a pour objectif stratégique de devenir une Société biopharmaceutique ayant la capacité de s'autofinancer. Dans cette perspective, NicOx cherche, dans le cadre de ses accords de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques à conserver 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, NicOx externalise la plupart de ses activités. 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 2008, 2007 et 2006 respectivement à 87% (soit €75 millions), 84% (soit € 50 millions) et 80% (soit € 30 millions) du total des dépenses opérationnelles.

Le Groupe n'envisage pas de demander les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation du naproxcinod avant au minimum 2009 ni être en mesure de le commercialiser un avant au moins début 2011. Le montant des dépenses du Groupe pourrait différer de façon significative en fonction de l'avancement de ses activités, 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 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 financerait et assumerait la responsabilité du développement du composé sélectionné.

Le contrat signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que 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 financerait et mènerait 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 financerait 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 financerait 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 seraient supportés intégralement par Biolipox.

Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaboration, elle estime vraisemblable que les partenaires sélectionnés prendront en charge une partie, si ce n'est l'intégralité, des coûts de développement

futurs des 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 naproxcinol 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 paierait 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 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 pourrait 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.

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 ou si les partenaires décident discrétionnairement de mettre fin aux accords. 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 mi-2009 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins début 2011. 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'au potentiel lancement commercial du naproxcinod, 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 dépenses liées aux activités 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 PRINCIPAUX EVENEMENTS MARQUANTS DE L'ANNEE 2008

Progrès considérable dans les activités de pré-commercialisation du naproxcinod

En 2008, NicOx a signé deux accords majeurs de fabrication pour préparer le lancement commercial du naproxcinod. En septembre, un accord a été signé avec Capsugel pour la production commerciale et l'approvisionnement de gélules de naproxcinod. En décembre, un accord a été signé avec DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (Active Pharmaceutical Ingredient, API). Ces accords visent à assurer l'approvisionnement commercial de naproxcinod en quantité nécessaire pour supporter le succès de son lancement commercial.

NicOx discute actuellement avec un certain nombre de sociétés au sujet d'un accord potentiel de commercialisation pour le naproxcinod. L'objectif de NicOx est de conserver certains droits de commercialisation pour le naproxcinod, afin d'exploiter pleinement la valeur stratégique et commerciale du médicament et d'aider la transition planifiée de la Société vers une entreprise pharmaceutique ayant la capacité de s'autofinancer.

Le programme de phase 3 finalisé confirme l'efficacité du naproxcinod et atteint le profil produit cible

En 2008, NicOx a finalisé avec succès un programme clinique de phase 3 pour le naproxcinod chez des patients souffrant d'arthrose du genou (études 301 et 302) et de la hanche (étude 303). Les trois études ont montré des résultats statistiques hautement significatifs sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité (douleur et fonction physique sur l'échelle de WOMAC™ et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie), ainsi qu'une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité.

- En juillet, les premiers résultats de l'extension de 52 semaines de l'étude 301 portant sur la sécurité d'emploi ont été annoncés. Aucun problème de sécurité d'emploi n'a été révélé et une bonne sécurité d'emploi générale à long terme a été démontrée pour les deux doses de naproxcinod.
- Les premiers résultats de l'étude 302, chez 1020 patients souffrant d'arthrose du genou, ont été annoncés en septembre 2008. En plus d'atteindre les trois critères d'évaluation principaux à la 13^{ème} semaine ($p < 0,001$), les deux doses de naproxcinod (750 et 375 mg *bid*) se sont avérées statistiquement non inférieures au naproxène 500 mg *bid* à la 26^{ème} semaine, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC™.
- Les premiers résultats de l'étude 303 chez 810 patients souffrant d'arthrose de la hanche ont été annoncés en novembre. Le naproxcinod 750 mg *bid* a atteint les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité, de manière hautement significative statistiquement ($p < 0,001$).

En 2008, NicOx a complété avec succès une base de données approfondie décrivant le profil de pression artérielle du naproxcinod chez plus de 3000 patients, en utilisant les techniques de mesure de la pression artérielle en cabinet (OBPM) et de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA).

Le naproxcinod montre des résultats positifs de pression artérielle dans l'analyse de l'ensemble des données de phase 3

En décembre 2008, NicOx a annoncé les premiers résultats de l'analyse de l'ensemble des données de pression artérielle recueillies dans le programme de phase 3 (304). Les mesures OBPM ont été effectuées de manière rigoureuse et standardisée dans chacune des études de phase 3 (301, 302 et 303), au début de l'étude et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. Ces données OPBM ont été rassemblées et analysées selon un plan statistique conçu a priori, dont l'objectif était d'évaluer le profil de pression artérielle du naproxcinod 375 mg bid, du naproxcinod 750 mg bid, du naproxène 500 mg bid et du placebo dans une large population arthrosique.

Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'ont indiqué les intervalles de confiance (ICs) unilatéraux à 95%. Le naproxène 500 mg bid a augmenté la pression artérielle systolique (PAS) de 2 mmHg par rapport au placebo, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. D'autres analyses sont en cours sur cet ensemble de données, et NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture au cours des années 2009 et 2010.

Deux études MAPA additionnelles ont fourni des résultats cruciaux et complémentaires au programme de phase 3

En novembre et décembre, NicOx a annoncé les premiers résultats des études de pharmacologie clinique 111 et 112 chez des patients souffrant d'arthrose et présentant une hypertension artérielle contrôlée. Ces essais cliniques ont été conçus pour évaluer le profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod et des deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus utilisés, l'ibuprofène et le naproxène. La technique de pointe MAPA a été utilisée et a fourni des données cruciales et complémentaires aux données OBPM de phase 3.

- Dans l'étude 111, 118 patients ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines (375, 750 et 1125 mg *bid* pour le naproxcinod, 250, 500 and 750 mg *bid* pour le naproxène). Sur l'ensemble de la durée de l'étude, le naproxcinod a réduit la PAS de 2,3 mmHg et le naproxène l'a augmentée de 1,5 mmHg par rapport à la valeur de base.
- Dans l'étude 112, 299 patients ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod 375 mg *bid*, du naproxcinod 750 mg *bid*, du naproxène 250 mg *bid*, du naproxène 500 mg *bid* ou de l'ibuprofène 600 mg *tid*. A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 2,7 mmHg par rapport au naproxène 500 mg *bid* et le naproxcinod 375 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 1,1 mmHg par rapport au naproxène 250 mg *bid*.

Des analyses complémentaires des études 111 et 112 feront l'objet de présentations lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture en 2009 et 2010.

Interactions avec des conseillers cliniques et scientifiques

En 2008, NicOx a organisé 11 comités de consultation ad hoc (Advisory Boards) pour discuter des résultats cliniques du naproxcinod avec des experts mondialement reconnus dans les domaines de la rhumatologie, la cardiologie, la néphrologie et la gastroentérologie. Les conseillers cliniques ont été consultés sur divers sujets tels que les problèmes cardiovasculaires et les problèmes de pression artérielle liés aux AINS traditionnels et aux inhibiteurs de COX-2, les résultats de pression artérielle et gastro-intestinaux observés avec le naproxcinod et le mécanisme d'action de l'oxyde nitrique.

La Société a également participé à 9 congrès scientifiques en 2008 et a parrainé 3 symposia, lors des congrès annuels de l'American Heart Association (AHA) à la Nouvelle Orléans, de l'European League Against Rheumatism (EULAR) à Paris et de l'OsteoArthritis Research Society International (OARSI) à Rome. Tous ces événements ont donné aux scientifiques et cliniciens de NicOx l'opportunité de demander conseil à de nombreux conseillers de premier plan quant aux données obtenues avec le naproxcinod.

Initiation d'une série d'études de phase 1b par Merck & Co., Inc. dans le domaine de l'hypertension

En mai 2008, Merck a initié une série d'études cliniques chez des volontaires atteints d'hypertension artérielle faible à modérée. Ce programme fait partie de l'accord de mars 2006 pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique. Il évalue des doses croissantes uniques et multiples d'un certain nombre de composés, avant de sélectionner un candidat qui sera promu en phase 2. Les objectifs principaux de ces études sont d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique de ces composés.

Accords avec Pfizer Inc dans le domaine de l'ophtalmologie

NicOx et Pfizer discutent actuellement des droits du PF-03187207 pour le glaucome (le PF-03187207 est couvert par l'accord de 2004 entre les deux sociétés). Ceci fait suite aux résultats de deux études de phase 2 aux Etats-Unis et au Japon. Ces résultats ont démontré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% qui ne s'est pas révélée statistiquement significative sur le critère d'évaluation principal. L'accord de mars 2006 allouait à Pfizer les droits exclusifs d'appliquer la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans tout le domaine de l'ophtalmologie et les activités de recherche actuelles sont centrées sur la recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique.

Résultats d'une étude de phase 2 sur le TPI 1020 dans la BPCO

En décembre, NicOx et son partenaire Topigen Pharmaceuticals Inc. ont annoncé les résultats d'une étude de phase 2 sur le TPI 1020 chez des patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Le TPI 1020 n'a pas obtenu l'activité différenciée nécessaire pour être promu en phase ultérieure de développement dans cette indication. Topigen et NicOx examinent actuellement d'autres opportunités thérapeutiques potentielles pour le TPI 1020 dans le domaine des pathologies respiratoires.

4.8 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

Néant.

4.9 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES

Voir paragraphe 3.3.5

CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS

5.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES COMPTES

5.1.1. 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		
	2008	2007	2006
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	3 362	20 620	9 630
Coût des ventes.....	(750)	(2 151)	(1 605)
Frais de recherche et développement.....	(74 281)	(48 278)	(28 317)
Frais administratifs et commerciaux.....	(11 358)	(11 322)	(7 717)
Autres produits.....	3 814	3 933	1 351
Perte opérationnelle.....	(79 213)	(37 198)	(26 658)
Produits financiers nets.....	5 458	5 183	2 223
Perte avant impôts sur le résultat.....	(73 755)	(32 015)	(24 435)
Charge d'impôt sur le résultat.....	(132)	(129)	(261)
Perte de l'exercice	(73 887)	(32 144)	(24 696)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société	(73 887)	(32 144)	(24 696)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-	-
Résultat par action : résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(1,56)	(0,69)	(0,69)
Résultat dilué par action.....	(1,56)	(0,69)	(0,69)

Eléments du bilan

Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	89 931	143 444	54 138
Instruments financiers courants.....	9 912	14 967	27 602
TOTAL ACTIF	123 619	189 461	91 409
Total des capitaux propres	102 069	169 214	73 912
Total des passifs courantes.....	21 235	19 907	17 235

5.1.2 – Résultat de la Société mère

Au niveau de la société mère NicOx S.A., le chiffre d'affaires, y compris les produits de recherche et développement, s'établit au 31 décembre à € 4,9 millions en 2008, contre € 22,2 millions en 2007.

La perte courante avant impôts au 31 décembre 2008 s'établit à € 62,3 millions contre € 28,1 millions au 31 décembre 2007. La perte nette de NicOx S.A. au 31 décembre 2008 s'élève à € 65,8 millions, contre € 29,2 millions au 31 décembre 2007. Cette augmentation significative de la perte nette de NicOx SA s'explique par la forte progression des dépenses opérationnelles en 2008, en conséquence notamment de la poursuite du programme de phase 3 du naproxinod.

5.1.3- Affectation du résultat de l'exercice

Conformément à la loi et aux statuts de la Société, la perte de l'exercice de € 65 820 594 devrait être affectée en totalité au compte « report à nouveau » qui présenterait ainsi un solde négatif de € 201 608 077 millions.

5.1.4 - dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions de l'article 223 Quater du Code général des impôts, nous vous signalons que les comptes de l'exercice écoulé prennent en compte des charges non déductibles des bénéficiaires assujettis à l'impôt sur les sociétés (amortissements excédentaires), visées par l'article 39-4 du Code général des impôts, pour un montant total de € 39 651.

Aucune réintégration fiscale de frais généraux n'est intervenue au cours de l'exercice écoulé par application de l'article 39-5 du Code Général des Impôts.

Le montant des jetons de présence comptabilisés au titre de l'exercice écoulé, s'est élevé à € 310 000. A ce titre, € 220 244 (correspondant à la part non déductible des jetons de présence) ont été réintégrés fiscalement dans l'assiette de l'impôt sur les sociétés.

5.1.5 – Dividendes distribués au titre des trois exercices précédents

Conformément aux dispositions légales (article 243 Bis du Code général des impôts), il est rappelé que la Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au titre des trois exercices précédents.

5.1.6. Rémunération des mandataires sociaux des filiales

Rémunération des mandataires sociaux de NicOx Srl.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versés par la Société au titre de 2008 aux mandataires sociaux de NicOx Srl en fonction pendant l'année 2008 (4 personnes) s'est élevé à environ € 73 249,75 (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
---------------------	--------------------	-------------------------	-----------------------------	---------------------

	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008
Elisabeth Robinson	€ 52 132	€ 52 450,24						
Ennio Ongini (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Manuela Garufi (1)	-	-						
Maurizio Redeghieri	€ 20 800	€ 20 799,51	-	-	-	-	-	-
TOTAL	€ 72 932	€ 73 249,75						

(1) Il est précisé qu'Ennio Ongini et Manuela Garufi exercent leur mandat à titre gracieux. Au cours de l'année 2008, ils étaient salariés de NicOx Srl pour d'autres fonctions à savoir respectivement Vice President Research et NRI Site Director.

Par ailleurs, NicOx Srl rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 13 145,84 en 2008.

Enfin, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration a attribué au profit de deux mandataires sociaux de NicOx Srl, Ennio Ongini et Manuela Garufi, un total de 17 800 actions gratuites, réparties de la façon suivante :

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
Ennio Ongini	23 mai 2007	20 500	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
	23 janvier 2008	13 800	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
Manuela Garufi	23 mai 2007	2 500	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
	25 juillet 2008	4 000	-	-	Assemblée du 22 mai 2007
TOTAL		40 800	-	-	

Les 17 800 actions gratuites attribuées durant l'exercice 2008, le 23 janvier et 25 juillet, sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans, mais ne sont soumises à aucune période de conservation.

Rémunération des mandataires sociaux de NicOx Inc.

Aucune rémunération n'est versée au titre de leur mandat aux mandataires sociaux de NicOx Inc (Michele Garufi et Elisabeth Robinson).

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 Marché réglementé 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, la 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, et ont permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement. Avec 104,7 millions d'euros de trésorerie, d'équivalents trésorerie et d'instruments financiers au 31 décembre 2008, la Société entend poursuivre sa croissance avec l'objectif de devenir une société biopharmaceutique ayant la capacité de s'autofinancer.

La stratégie de NicOx repose largement sur l'externalisation de ses activités. La Société dépend de tiers fabricants pour la production de ses composés. Les dirigeants estiment que cette stratégie permet un contrôle efficace et flexible des coûts.

A ce jour, le chiffre d'affaires de NicOx a été réalisé grâce aux accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques et aux services de recherche et développement fournis dans le cadre de ces accords. 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 actuellement 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 2007 versus 2006 figurent dans le document de référence 2007 aux pages 89 à 94.

Exercices clos les 31 décembre 2008 et 2007

Chiffres d'affaires

Le chiffre d'affaires de NicOx s'élève à €3,4 millions en 2008 contre €20,6 millions en 2007. Cette diminution significative s'explique principalement par le fait qu'en 2007 la Société avait reçu €10,0 millions de Merck et €1,0 million de Pfizer qui ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires en 2007.

Au cours de l'année 2008, NicOx a reconnu en chiffre d'affaires les montants suivants :

€0,3 million correspondant au paiement initial de €5,0 millions 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 le droit d'application de la technologie brevetée de NicOx à un programme de recherche de nouveaux médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie

€2,5 millions correspondant au financement de la recherche dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en mars 2006 référencé ci-dessus

€0,6 million correspondant au solde de l'étalement du paiement initial de €9,2 millions reçu de Merck à la signature en mars 2006 d'un accord de collaboration portant sur de nouveaux candidats-médicaments antihypertenseurs

Ces sommes initialement comptabilisées en produits constatés d'avance sont étalées 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.

Charges opérationnelles

En 2008, les charges opérationnelles s'établissent à €86,4 millions contre €61,8 millions en 2007 (montant ajusté pour tenir compte de la reclassification des subventions de crédit d'impôt recherche en autres produits comme indiqué ci-dessous). Au cours de l'exercice 2008, les charges opérationnelles se répartissent pour 87 % en dépenses de recherche et développement et pour 13 % en frais administratifs et commerciaux contre respectivement 82 % et 18 % en 2007.

Les frais de recherche et de développement s'élèvent à €75,0 millions en 2008 contre €50,4 millions en 2007 (dont €0,8 million affecté au coût des ventes en 2008 et €2,2 millions en 2007). Cette augmentation significative des frais de recherche et développement est essentiellement liée aux dépenses de développement de phase 3 du naproxcinod, telles que les dépenses résultant des collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et fournisseurs impliqués dans les travaux de développement clinique du naproxcinod et de fabrication de ce composé. Actuellement, les coûts des ventes correspondent aux coûts encourus par NicOx dans le cadre des prestations de recherche afférentes aux contrats signés avec Pfizer et Merck. Au 31 décembre 2008, NicOx employait 97 personnes en recherche et développement, contre 84 salariés à la même date en 2007.

Les frais administratifs et commerciaux totalisent à €11,4 millions en 2008 contre €11,3 millions en 2007. Les frais généraux et administratifs représentent €6,6 millions en 2008 contre €6,8 millions en 2007 et incluent des dépenses de personnel administratif, financier ainsi que les rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux, y compris les attributions d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions. Les frais commerciaux totalisent €4,8 millions en 2008 contre €4,5 millions en 2007 et correspondent aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxcinod, de *business development* et de communication. La Société anticipe une augmentation significative de ses frais commerciaux dans le futur du fait des activités liées à la préparation du lancement commercial du naproxcinod. Au 31 décembre 2008, NicOx employait 36 personnes au sein de ses services généraux, administratifs et commerciaux, contre 33 salariés au 31 décembre 2007.

Autres produits

En 2008, les autres produits s'établissent à €3,8 millions contre €3,9 millions en 2007. Les autres produits correspondent principalement aux subventions d'exploitations provenant du crédit d'impôt recherche qui, jusqu'au 31 décembre 2007, étaient précédemment présentées en réduction des dépenses de recherche et développement.

Résultat opérationnel

La perte opérationnelle s'élève à €79,2 millions en 2008 contre €37,2 millions en 2007. Cette situation s'explique par l'augmentation importante des dépenses opérationnelles en 2008 et par la forte baisse du chiffre d'affaires reconnue en 2008 comme indiqué ci-dessus.

Autres résultats

Les produits financiers nets totalisent €5,5 millions en 2008 contre €5,2 millions en 2007 et résultent essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie et des instruments financiers du Groupe.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par la Société en 2008 concerne ses filiales et s'est élevée à €0,1 million, de même qu'en 2007.

Résultat net

La perte nette s'élève à €73,9 millions en 2008 contre €32,1 millions en 2007. Comme indiqué ci-dessus, cette augmentation très significative de la perte nette en 2008 résulte de la forte augmentation des dépenses de recherche et développement liées au naproxinod et de la baisse importante du chiffre d'affaires reconnu en 2008.

5.2.1 Trésorerie et ressources en capitaux

Les besoins financiers de NicOx ont été satisfaits jusqu'au 31 décembre 2008 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 2008, 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 55,1 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 217,6 millions d'euros au 31 décembre 2008. 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 2008, ses dettes courantes s'élèvent à €21,2 millions, incluant €16,2 millions au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, € 2,1 millions au titre des rémunérations des salariés engagées dans leur principe, €1,5 million au titre des taxes et impôts dus, €1,1 million de produits constatés d'avance correspondant à des paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration et €0,3 million au titre des autres dettes.

La Société n'a pas contracté d'emprunt au 31 décembre 2008.

En 2008, NicOx a accordé un prêt de €6,0 millions à Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture signé avec cette société. Suite à la rupture du contrat en novembre 2008, NicOx a renoncé à €5,0 des €6,0

millions du prêt conformément aux termes de l'accord et Archimica reste redevable envers NicOx, au 31 décembre 2008, d'une somme de €0,9 million en ce qui concerne ce prêt. Considérant le fait qu'il existe un risque pour le recouvrement de cette somme, la Société a décidé de partiellement déprécier cet actif et a, au 31 décembre 2008, enregistré une provision pour dépréciation d'un montant de €0,5 million.

Au 31 décembre 2008, les instruments financiers courants et non courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société totalisent €104,7 millions, contre €172,8 millions au 31 décembre 2007.

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 2008 a atteint 61,6 millions d'euros, contre 29,6 millions d'euros en 2007. Cette augmentation très significative du taux net d'utilisation de la trésorerie s'explique par l'augmentation significative des charges opérationnelles de la Société en 2008. La Société anticipe une baisse significative de ses frais de recherche et développement en 2009 suite à la finalisation du programme clinique de phase 3 du naproxcinod en 2008. Les frais commerciaux devraient augmenter fortement au cours des prochains exercices, en raison des activités de préparation du lancement commercial prévu pour le naproxcinod. D'une manière générale, les dépenses opérationnelles devraient diminuer en 2009 par rapport à 2008. La consommation par la Société de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'instruments financiers devrait diminuer significativement en 2009, suite à la finalisation du programme clinique de phase 3 du naproxcinod en 2008. Les estimations budgétaires actuelles laissent supposer que NicOx a suffisamment de trésorerie pour financer les activités de la Société jusqu'à la fin de l'année 2010. Cette projection n'inclut pas de possibles paiements initiaux et d'étapes susceptibles de provenir d'un accord potentiel pour la commercialisation du naproxcinod.

NicOx estime que sa principale source potentielle de revenus pour les années à venir devrait provenir de l'éventuelle future commercialisation du naproxcinod. Dans l'attente de cette éventuelle commercialisation, les revenus de la Société devraient provenir 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 pourrait 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 paierait des redevances conformes aux standards de l'industrie pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés. Au 31 décembre 2008, NicOx et Pfizer discutent des droits du composé PF - 03187207, sélectionné par Pfizer dans le cadre de l'accord de 2004, pour permettre la poursuite de son développement et de sa commercialisation éventuelle.

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 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, la Société pourrait 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 recevrait 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. Suite aux résultats cliniques obtenus sur le composé TPI 1020 en décembre 2008, NicOx et Topigen ont décidé de ne pas poursuivre le développement du TPI 1020 dans la bronchopneumonie chronique obstructive et évaluent les opportunités de poursuivre le développement de ce composé dans d'autres indications thérapeutiques.

Selon les termes de l'accord conclu avec Ferrer, NicOx pourrait 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 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 le naproxcinod, produit le plus avancé de son portefeuille, soit commercialisé au plus tôt au début de l'année 2011, et ne peut garantir ni le principe, ni le calendrier d'obtention des autorisations réglementaires ainsi que des autres autorisations nécessaires à la commercialisation.

Dans le cadre d'une disposition fiscale de la loi de finance rectificative 2008, la Société prévoit d'obtenir en 2009 le remboursement anticipé des crédits d'impôts recherche relatifs aux années 2005 à 2008, soit € 9 millions.

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 (notamment dans le contexte économique et financier actuel); 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 règlementaires. Cf paragraphe 4.2 sur les facteurs de risques.

NicOx anticipe une augmentation soutenue de ses dépenses liées à la pré-commercialisation du naproxcinod. Le niveau des dépenses de la Société pourrait différer significativement des projections, en fonction de ses activités, de sa situation financière et des conditions de marché. Dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en août 2004, Pfizer financerait et assumerait la responsabilité du développement du composé sélectionné. Le contrat signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que 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, tandis que Merck financerait et mènerait 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 financerait l'intégralité des dépenses de développement du composé objet de l'accord jusqu'à l'enregistrement du médicament. Le contrat signé avec Ferrer prévoit que Ferrer serait 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 seraient supportés intégralement par Orexo. 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.

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

Ernst & Young Audit
Village d'Entreprises Green Side
400 avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia-Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2008

Ernst & Young Audit
Village d'Entreprises Green Side
400 avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia-Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2008

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 2008, sur :

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

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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

II. Justification des appréciations

La crise financière qui s'est progressivement accompagnée d'une crise économique emporte de multiples conséquences pour les entreprises et notamment au plan de leur activité et de leur financement. La très grande volatilité sur les marchés financiers demeurés actifs, la raréfaction des transactions sur des marchés financiers devenus inactifs ainsi que le manque de visibilité sur le futur créent des conditions spécifiques cette année pour la préparation des comptes, particulièrement au regard des estimations comptables qui sont requises en application des principes comptables. Ces conditions sont décrites dans la note 2.1 de l'annexe des comptes.

C'est dans ce contexte que nous avons procédé à nos propres appréciations que nous portons à votre connaissance en application des dispositions de l'article L.823.9 du Code de commerce.

- **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.

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 à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Ernst & Young Audit
Village d'Entreprises Green Side
400 avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

Sophia Antipolis et Marseille, le 25 février 2009

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2008	2007
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	4, 5.1	3 362	20 620
Coût des ventes.....	5.1	(750)	(2 151)
Frais de recherche et développement.....	5.2	(74 281)	(48 278)
Frais administratifs et commerciaux.....	5.3	(11 358)	(11 322)
Autres produits.....		3 814	3 933
Perte opérationnelle.....		(79 213)	(37 198)
Produits financiers nets.....	5.5	5 458	5 183
Perte avant impôts sur le résultat.....		(73 755)	(32 015)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(132)	(129)
Perte de la période		(73 887)	(32 144)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société		(73 887)	(32 144)
- Aux intérêts minoritaires.....		-	-
Résultat par action : résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(1,56)	(0,69)
Résultat dilué par action.....	7	(1,56)	(0,69)

BILAN CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2008	2007
(en milliers d'€)			
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.		3 429	2 720
Immobilisations incorporelles.....		835	464
Instruments financiers	13	4 858	14 402
Subventions publiques à recevoir.....	10	-	5 264
Actifs financiers.....	12	201	186
Impôts différés	5	21	10
Total actif non courant.....		9 344	23 046
Actif courant			
Actifs financiers	15	396	-
Clients.....	11	6	2 224
Subventions publiques à recevoir	10	9 004	133
Autres actifs courants.....	12	3 310	2 564
Charges constatées d'avance.....		1 716	3 083
Instruments financiers courants.....	13	9 912	14 967
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	14	89 931	143 444
Total actif courant.....		114 275	166 415
TOTAL ACTIF		123 619	189 461
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	16.1	9 498	9 457
Autres réserves.....	16.1,16.3,16.5,16.6	92 571	159 757
Intérêts minoritaires.....		-	-
Total des capitaux propres		102 069	169 214
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	18	175	201
Impôts différés	6	127	120
Location financement.....		13	19
Total des passifs non courants.....		315	340
Passifs courants			
Location financement.....		6	10
Dettes fournisseurs.....		16 232	13 858
Produits constatés d'avance.....	20	1 119	1 481
Impôt exigible.....	6	-	51
Dettes fiscales et sociales.....		3 568	4 197
Autres passifs.....		310	310
Total des passifs courants.....		21 235	19 907
TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres		123 619	189 461

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2008

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre:	
		2008	2007
		(en milliers d'€)	
Perte nette (*)		(73 887)	(32 144)
Plus ou moins value de cession d'actifs.....		10	24
Amortissement des immobilisations incorporelles.....	9	168	60
Amortissement des immobilisations corporelles.....	8	717	469
Variation des provisions	18	522	66
Impôts différés.....	6	(3)	12
Trésorerie provenant des activités opérationnelles.....		(72 473)	(31 513)
Créances clients.....	11	2 218	24
Dettes fournisseurs.....		2 350	7 672
Autres		(1 401)	804
Produits constatés d'avance.....		(362)	(6 620)
Charges constatées d'avance.....		1 377	(1 721)
Subventions publiques.....	10	(3 597)	(3 150)
Variation du besoin en fonds de roulement		585	(2 991)
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions.....		5 910	5 204
(Gains) et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers..	5.5	(401)	1 063
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		(59)	(138)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers.....	5.5	(220)	(1 214)
Prêts et avances consentis - Abandon		5 257	-
Intérêts courus sur prêt.....		(201)	-
Autres opérations non monétaires.....		10 286	4 915
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		(61 602)	(29 589)
Acquisition d'immobilisations corporelles		(1 434)	(1 377)
Acquisition d'immobilisations incorporelles		(527)	(312)
Prêts et avances consentis		(6 000)	-
Acquisition d'autres actifs à long terme		-	(71)
Résultat net d'(acquisitions) et cessions d'instruments financiers		15 221	(1 616)
Besoin de trésorerie (investissement).....		7 260	(3 376)
Cession d'immobilisations corporelles		4	88
Cession d'immobilisations incorporelles		-	(24)
Ressources liées aux investissements		4	64
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....		7 264	(3 312)
Produits d'émission d'actions		732	122 332
Remboursements d'emprunts		(10)	(22)
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières à court terme		-	-
(Rachat) et revente d'actions propres.....		100	(94)
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement		822	122 216
Ecart de conversion.....		4	(10)
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	14	(53 512)	89 305
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture.....		89 931	143 443
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		143 443	54 138
Variation de trésorerie.....		(53 512)	89 305
(*) dont impôt (payé) / reçu		(132)	(129)
(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie		8 261	2 529

COMPTES CONSOLIDES IFRS - 31 DECEMBRE 2008

TABLEAU DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

	Capital apporté		Autres réserves					Intérêts minoritaires	Total des capitaux propres
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	.		
	Nombre	Montant							
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)									
Au 1er janvier 2007.....	38 048 033	7 610	171 009	(43)	3 632	(108 293)	(3)	-	73 912
Ecarts de conversion.	-	-	-	-	-	-	4	-	4
Produits / (Charges) enregistré(e)s en capitaux propres.....	-	-	-	-	-	-	4	-	4
Résultat de la période	-	-	-	-	-	(32 144)	-	-	(32 144)
Total des produits / (charges) enregistré(e)s au titre de la période.....	-	-	-	-	-	(32 144)	-	-	(32 144)
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 sur émission d'action.....	-	-	(8 491)	-	-	-	-	-	(8 491)
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Actions propres.....	-	-	-	(95)	-	(2)	-	-	(93)
Paiement en actions...	-	-	318	-	5 204	-	-	-	5 522
Au 31 décembre 2007.....	47 286 968	9 457	291 811	(138)	8 518	(140 435)	1	-	169 214
Ecarts de conversion.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Produits / (Charges) enregistré(e)s en capitaux propres.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Résultat de la période	-	-	-	-	-	(73 887)	-	-	(73 887)
Total des produits / (charges) enregistré(e)s au titre de la période.....	-	-	-	-	-	(73 887)	-	-	(73 887)
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	-	41	691	-	(155)	-	-	-	577
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Actions propres.....	-	-	-	138	-	(38)	-	-	100
Paiement en actions...	-	-	155	-	5 910	-	-	-	6 065
Au 31 décembre 2008.....	47 492 112	9 498	292 657	-	14 273	(214 360)	1	-	102 069

1. NATURE DE L'ACTIVITE

NicOx S.A. (« la Société ») 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, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

Le Groupe NicOx est un groupe biopharmaceutique, axé sur la recherche le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. 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 2008, le 25 février 2009. 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 2008 et au 31 décembre 2007. Ils ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation. A la clôture de l'exercice 2008, le Groupe détient la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les instruments financiers suffisants pour permettre de couvrir intégralement ses besoins de financement jusqu'à la clôture de l'exercice 2009.

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 comptes consolidés de NicOx SA et de toutes ses filiales ("Le Groupe") sont établis conformément au référentiel IFRS de l'IASB tel qu'adopté dans l'Union européenne au 31 décembre 2008. Ces principes ne diffèrent pas des normes IFRS telles que publiées par l'IASB dans la mesure où l'application des normes et interprétations suivantes, obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2008 est sans incidence sur les comptes du groupe NicOx :

- IFRIC 12 - Accords de concessions de services publics, est applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2008 mais n'a toujours pas été adoptée par l'UE. Néanmoins, compte tenu de la nature des activités du Groupe, cette interprétation ne lui est pas applicable.
- IFRIC 14 - IAS 19 - Le plafonnement de l'actif au titre des régimes à prestations définies, les exigences de financement minimal et leur interaction - endossée par l'Union Européenne en décembre 2008 mais avec une date d'application obligatoire dans l'UE différée pour les exercices ouverts à compter du 31 décembre 2008. Cette interprétation n'a pas d'impact sur les états financiers de NicOx.

Ce référentiel est disponible sur le site : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission.

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour la période close le 31 décembre 2008, mais n'ont pas d'impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendement IAS39 & IFRS7 relatif à la classification d'instruments financiers, (applicable à compter du 1er juillet 2008). Cette interprétation ne s'est pas appliquée au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application optionnelle pour la période close le 31 décembre 2008, mais n'ont pas été adoptées par anticipation par le Groupe :

- IFRIC 11, *Actions propres et transactions intragroupe* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er mars 2007). Cette interprétation ne s'applique pas au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas encore entrées en vigueur à la date d'approbation des comptes clos au 31 décembre 2008 et n'ont pas été adoptées par anticipation :

- IFRS 8, *Segments opérationnels* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). La direction n'a pas constaté de divergence entre son Reporting interne et l'information sectorielle publiée. Pas conséquent cette norme ne devrait pas impacter la présentation des états financiers du Groupe.
- IAS 1 révisée, *Présentation des états financiers* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- IAS 23, *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 aux activités du Groupe.
- IFRS 3, *Regroupements d'entreprises* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- IAS 27, *Etats financiers consolidés et individuels* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- Amendement IAS 32 et IAS 1, *Puttable financial instruments and obligations arising on liquidation* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas souscrit d'instruments financiers correspondants aux critères définis par la norme pour être classés en capitaux propres, la direction estime que cet amendement ne devrait pas s'appliquer.
- Amendement IAS39, *Eligible Hedged Items* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- Amendement IFRS 1 et IAS 27, *Lost of an investment in a subsidiary, jointly controlled entity or associate* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). La direction estime que cette interprétation ne devrait pas s'appliquer au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.
- Amendement IFRS 2, *Vesting conditions and cancellations* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). La direction estime que cet amendement ne devrait pas impacter la présentation des états financiers du Groupe en l'état des transactions effectuées.
- *Improvements to IFRS* (applicable au 1^{er} janvier 2009 – sauf IFRS 5, applicable au 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur la présentation des états financiers du Groupe.
- IFRIC 13, *Programmes de fidélité des 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 15, Accord pour la construction d'un bien immobilier* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). Le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.
- *IFRIC16, Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} Octobre 2008). Le Groupe n'ayant pas recours à des instruments de couverture pour couvrir un risque de conversion de ses activités à l'étranger, la direction estime que le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.
- *IFRIC17, Distributions en nature aux actionnaires* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur les états financiers du Groupe.

2.2. Périmètre de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales consolidées selon la méthode d'intégration globale (cf note 26).

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 filiales sont consolidées par intégration globale à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle cesse d'être exercé par le Groupe. Le contrôle est défini comme le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. 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 n'a été considérée comme remplissant la définition d'une entité *ad hoc* qui entraînerait sa consolidation même en l'absence de liens capitalistiques.

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 des immobilisations corporelles est calculé selon le mode linéaire sur les durées d'utilité estimées. En général la durée d'utilité correspond à la durée de vie économique des actifs immobilisés.

Les durées d'utilité des immobilisations corporelles sont les suivantes :

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Equipement de laboratoire	8 ans
Equipement informatique	3-5 ans
Equipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

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

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour le ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée (voir note 2.8).

Une immobilisation corporelle est décomptabilisée lors de sa sortie ou quand aucun avantage économique futur n'est attendu de son utilisation. 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 et décomptabilisé au cours de l'exercice 2008. 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 2008 et 2007, 3 à 5 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. Actifs financiers

Les actifs financiers correspondent aux dépôts et cautionnements divers versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location. Les 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. Au 31 décembre 2008, les actifs financiers comprennent également un prêt (cf. note 15).

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.

La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité si celle-ci est supérieure.

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 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année.

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 » (cf. note 10).

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 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

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. Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée le cas échéant à la date de clôture. Le taux d'actualisation utilisé avant impôt pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges d'intérêt.

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 hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du 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.

2.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient, (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.

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. Cette durée est estimée par la Direction en fonction des spécificités techniques des contrats et de l'expérience acquise sur les anciens contrats.

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. Frais de recherche et développement externes

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.

2.19. 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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.20. 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.

2.21. Evénements postérieurs à la clôture

Le bilan et le compte de résultat du Groupe sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêt 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.

2.22. Information sectorielle

Actuellement, le Groupe opère sur un seul secteur d'activité, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future.

Au niveau géographique, 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.

Par conséquent, les informations requises par la norme IAS 14 – *Information sectorielle* ne sont pas applicables au cas particulier du Groupe.

3. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers du Groupe requiert 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.

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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Frais de recherche et développement

A ce jour, l'intégralité des frais de développement engagés par le Groupe a été comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis. Selon la Direction, 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.

4. ACCORDS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

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. Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe ayant généré du chiffre d'affaire au cours des exercices 2007 et 2008 sont décrites ci-après.

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits du Groupe est le naproxcinod. Ce composé a terminé fin 2008 avec succès un programme réglementaire de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Actuellement, le Groupe ne prévoit pas de commercialisation de l'un de ses candidats médicaments avant le début de l'année 2011 au plus tôt.

4.1 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 bénéficiait 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 a été 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 avait comptabilisé à ce titre un montant de € 277 000 en chiffre 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 avaient pris la décision de ne pas poursuivre le développement du NCX 1000 et de mettre un terme à l'étude.

4.2 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 USD 1 000 000 à NicOx 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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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 2008, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de € 565 000 en chiffre d'affaires (contre € 3 843 000 au cours de l'exercice précédent), correspondant au solde de chiffre d'affaires restant à étaler sur la période d'implication du Groupe.

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 sélectionné. Ces paiements ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2007.

En mai 2008, Merck a initié la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des volontaires hypertendus visant à la sélection du ou des composés qui seront éventuellement retenus pour la phase 2.

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 programme de recherche centré sur l'identification de candidats têtes de série au développement, alors que Merck finance et gère toutes les activités de développement précliniques et cliniques sur les composés sélectionnés.

4.3 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. 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. En 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 (PF – 03187207) 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 cours du premier semestre 2007. En janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une deuxième étude clinique de phase 2 sur le composé PF – 03187207 visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients atteints de glaucome. En mai 2008, NicOx a annoncé les résultats de la première étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée aux Etats-Unis par Pfizer. En août 2008, NicOx a annoncé les résultats de la deuxième étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée en Asie par Pfizer. Suite aux résultats des études menées aux Etats-Unis et au Japon, Pfizer a décidé de ne pas lancer de programme de développement de phase 3 pour le composé PF – 03187207. Au 31 décembre 2008, NicOx et Pfizer discutent des droits du PF – 03187207 pour permettre la poursuite de son développement et sa commercialisation éventuelle.

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 septembre 2008, NicOx et Pfizer ont convenu d'étendre de six mois supplémentaires leur collaboration au titre de la phase de recherche sans versement additionnel. En conséquence, Pfizer dispose, jusqu'en novembre 2009, 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 de mars 2006 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 conduisent 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.

En contrepartie de la signature de cet accord, 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. 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 les 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. En janvier 2008, NicOx a annoncé la signature de la prolongation de son accord de collaboration de mars 2006. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord s'est traduite en mars 2008 par le versement à NicOx de € 3 000 000 au titre du financement de la recherche. Au 31 décembre 2008, NicOx a comptabilisé au titre de cet accord avec Pfizer un montant de € 2 797 000 en chiffre d'affaires (contre € 5 500 000 au cours de l'exercice précédent).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5. PRODUITS ET CHARGES**5.1. Chiffre d'affaires**

La diminution significative du chiffre d'affaires s'explique principalement par le fait qu'en 2007 la Société avait reçu €10,0 millions de Merck et €1,0 million de Pfizer qui ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires en 2007.

	Exercice clos le 31 décembre :	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :		
Axcan	-	277
Merck	565	13 843
Pfizer	2 797	6 500
Total chiffre d'affaires	3 362	20 620

5.2. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement correspondent en majorité à des dépenses de développement de phase 3 du naproxinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et les fournisseurs impliqués dans la fabrication de ce composé. Les coûts des ventes correspondent principalement aux coûts encourus par le Groupe dans le cadre de prestations de recherche afférentes aux accords signés avec les sociétés Pfizer et Merck (cf. notes 4.2 et 4.3)

	Exercice clos le 31 décembre:	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées ⁽¹⁾	(75 031)	(50 429)
Dont part affectée au coût des ventes.....	(750)	(2 151)

(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 € 3 738 000 et à € 2 362 000 respectivement au 31 décembre 2008 et au 31 décembre 2007.

5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs et commerciaux se sont élevés à € 11 358 000 au 31 décembre 2008, contre € 11 322 000 au cours de l'exercice précédent. Les frais administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier ainsi qu'aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais commerciaux correspondent, pour le moment, aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxinod, de « business development » et de communication du Groupe.

Les frais administratifs et commerciaux incluent également 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 € 2 172 000 et € 2 842 000 respectivement au 31 décembre 2008 et au 31 décembre 2007.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Charges salariales	(10 007)	(7 874)
Charges sociales	(4 166)	(2 935)
Retraites ⁽¹⁾	26	(83)
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR) ⁽¹⁾	(22)	(24)
Charges liées aux paiements en action ⁽²⁾	(5 910)	(5 204)
Autres frais de personnel	(81)	(75)
Total	(20 160)	(16 195)

(1) Voir note 18.1.

(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	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Amortissement des immobilisations incorporelles	(168)	(60)
Amortissement des immobilisations corporelles	(717)	(469)
Total	(886)	(529)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
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 2008 et 2007.

	Exercice clos le 31 décembre :	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie.....	(2 717)	1 325
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie.....	8 480	3 743
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....	21	105
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement.....	(1)	(3)
Autres produits financiers et charges financières.....	(325)	13
Total produits financiers nets.....	5 458	5 183

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2008 et 2007 est principalement composée de :

	Exercice clos le 31 décembre :	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible.....	(135)	(118)
Produit (charge) d'impôt différé.....	3	(11)
Total de la charge d'impôt consolidée.....	(132)	(129)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
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	
	2008	2007	2008	2007
Actifs d'impôts différés				
Autres différences temporaires	268	36	232	(48)
Différences fiscales comptables	112	279	(167)	171
Pertes fiscales	78 477	54 577	23 900	13 208
Actifs d'impôts différés non reconnus ⁽¹⁾	(78 836)	(54 882)	(23 954)	(13 332)
Total Actifs d'impôts différés	21	10	-	-
Passif d'impôts différés				
Autres différences temporaires	(398)	(299)	(99)	(158)
Passifs d'impôts différés	271	179	92	148
Total Passif d'impôts différés	(127)	(120)	-	-
Charge nette d'impôt différé			(3)	(11)

- (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 € 78 484 000 en 2008 et de € 54 703 000 en 2007.

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 2008 et 31 décembre 2007 :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	2007
Résultat consolidé avant impôt	(73 755)	(32 015)
Taux légal de la Société mère applicable au Groupe	33.33%	33.33%
Charge d'impôt au taux applicable en France.	24 582	10 671
Déficits reportables non constatés sur l'exercice	(23 899)	(13 208)
Impôts différés relatifs aux différences temporaires non constatés sur l'exercice	(57)	24
Effet des différences permanentes	(769)	2 281
IRAP ⁽¹⁾	51	18
Effet de taux d'impôt différent dans les filiales	(24)	4
Autres	(16)	81
Charge d'impôt de l'exercice	(132)	(129)

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

7. RESULTAT PAR ACTION

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

	Exercice clos le 31 décembre :	
	2008	2007
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe	(73 887)	(32 144)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	47 382 263	46 491 641
Résultat de base par action (en €)	(1,56)	(0,69)

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux actionnaires du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période ajusté des effets des options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif. Au 31 décembre 2008 et 2007, 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 :	
	2008	2007
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe	(73 887)	(32 144)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	47 382 263	46 491 641
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat, des bons de souscription d'actions et des actions gratuites	-	-
Résultat dilué par action (en €)	(1,56)	(0,69)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
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 2007.....	2 022	460	346	391	-	3 219
Acquisitions.....	837	219	283	37	-	1 376 ⁽¹⁾
Cessions ou mises au rebut.....	(117)	(58)	-	(3)	-	(178)
Différence d'évaluation 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 d'évaluation sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2007.....	(1 073)	(289)	(159)	(176)	-	(1 697)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2007.....	1 669	332	470	249	-	2 720
Valeur comptable brute :						
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	2 742	621	629	425	-	4 417
Acquisitions.....	778	489	65	98	-	1 430
Cessions ou mises au rebut.....	(21)	(106)	-	-	-	(127)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	8	1	4	-	13
Au 31 décembre 2008.....	3 499	1 012	696	527	-	5 733
Amortissements cumulés						
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	(1 073)	(289)	(159)	(176)	-	(1 697)
Dotations aux amortissements.....	(397)	(192)	(80)	(49)	-	(717)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut.....	61	52	-	-	-	113
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	(2)	-	(1)	-	(3)
Au 31 décembre 2008.....	(1 409)	(431)	(239)	(226)	-	(2 304)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2008.....	2 090	581	457	301	-	3 429

(1) L'augmentation de la valeur brute des immobilisations corporelles sur l'exercice s'explique principalement par des investissements relatifs à la sécurité des systèmes d'information et à des acquisitions de matériel de laboratoire.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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 2008 est de € 75 000, contre € 128 000 au 31 décembre 2007. Au 31 décembre 2008, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à € 47 000 et la dotation aux amortissements à € 15 000.

Les immobilisations corporelles du Groupe n'ont fait l'objet d'aucune perte de valeur sur l'ensemble des périodes présentées.

La valeur brute des immobilisations intégralement amorties n'est pas significative au 31 décembre 2008.

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

	Au 31 décembre	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(470)	(342)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(247)	(127)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations corporelles.....	(717)	(469)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

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

	Brevets ⁽¹⁾	Logiciels ⁽¹⁾	Total
	(en milliers d'€)		
Valeur comptable brute			
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
Valeur comptable brute			
Au 1 ^{er} janvier 2008	350	650	1000
Acquisition.....		527	527
Cessions, mises au rebus et reclassement	(350)	(4)	(354)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	8	8
Au 31 décembre 2008.....	-	1 181	1 181
Amortissements cumulés.....			
Au 1 ^{er} janvier 2008	(350)	(186)	(536)
Dotations aux amortissements	-	(168)	(168)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus	350	10	360
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	(2)	(2)
Au 31 décembre 2008.....	-	(346)	(346)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2008...	-	835	835

⁽¹⁾ Acquis séparément

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

L'augmentation de la valeur brute des immobilisations incorporelles sur l'exercice provient principalement de l'acquisition d'un logiciel ERP mis en service par le Groupe au cours du premier semestre 2008.

Les immobilisations incorporelles du Groupe n'ont fait l'objet d'aucune perte de valeur sur l'ensemble des périodes présentées.

Les actifs 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 :

Produit	Indication	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3 finalisée	Soumission d'un dossier de NDA auprès de la FDA prévue mi-2009. Soumission d'un dossier d'AMM auprès de l'EMA.	NicOx
NCX 6560	Risques cardiovasculaires	Préclinique	Entrée en phase 1 prévue au 1 ^{er} semestre 2009.	NicOx
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2 suite à la finalisation d'essais cliniques de phase 1b à dose croissante unique chez des volontaires atteints d'hypertension artérielle faible à modérée.	Merck
PF-03187207	Glaucome	Phase 2 finalisée par Pfizer	Discussions en cours avec Pfizer concernant les droits mondiaux du PF-03187207.	Pfizer
NCX 1047	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer
Non divulgué	Rétinopathie diabétique	Recherche	Sélection d'un composé tête de série avant le 1 ^{er} décembre 2009.	Pfizer
Non divulgué	Inflammation Douleur	Recherche		NicOx

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

	Au 31 décembre	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(14)	(40)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(154)	(20)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles	(168)	(60)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Au cours du mois de décembre 2008 une disposition fiscale de la Loi de finance rectificative 2008 a été adoptée. Elle permet aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008. Par conséquent l'intégralité de la créance détenue sur l'état au titre de ces années à été classée en actif courant au 31 Décembre 2008, NicOx prévoyant un remboursement en 2009.

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit

	Antériorité de la créance					Total
	2004	2005	2006	2007	2008	
Subventions publiques à recevoir						
Au 1 janvier 2008	133-	245	1 623	3 396	-	5 397
Créance remboursée au cours de l'exercice ...	(133)	-	-	-	-	(133)
Créance constatée au cours de l'exercice	-	-	-	-	3 730	3 730
Désactualisation des créances	-	10	-	-	-	10
Au 31 décembre 2008	-	255	1 623	3 396	3 730	9 004

11. CRÉANCES CLIENTS

	Au 31 décembre 2008	Au 31 décembre 2007
	(en milliers d'€)	
Créances clients	6	2 224

Au 31 décembre 2007, les créances clients correspondaient exclusivement à la valeur actualisée des refacturations de certains frais de recherche et développement à la société Axcan, déduction faite des sommes refacturées à NicOx par Axcan au titre de ces mêmes frais. Suite à l'arrêt de leur collaboration et selon les termes de l'accord de résiliation signé le 3 juin 2008, Axcan a versé à NicOx la somme de USD 3 439 000 équivalent à € 2 220 000 pour le solde de cette créance.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

12. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA et aux avances versées aux fournisseurs.

	Au 31 décembre	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales	1 725	2 335
Autres créances	1 585	229
Total.....	3 310	2 564

Les autres créances correspondent essentiellement à des acomptes versés à un fournisseur pour la production du principe actif du naproxinod.

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 par contrepartie en résultat, 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.

	Au 31 décembre 2008	Au 31 décembre 2007
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers non-courants.....	4 858	14 402
Instruments financiers courants.....	9 912	14 967
Total des instruments financiers courants et non courants.....	14 770	29 369

14. TRÉSORERIE ET EQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe sont composés de disponibilités en banque et en caisse et de valeurs mobilières de placements principalement investis en bons de trésorerie d'état et des certificats de dépôts négociables 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 2008	Au 31 décembre 2007
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse	3 052	349
Valeurs mobilières de placement.....	86 879	143 095
Total de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	89 931	143 444

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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.

15. ACTIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

Les actifs financiers courants sont composés d'un prêt et d'intérêts sur ce prêt.

Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6% à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxcinod signé avec cette société pour un montant de € 6 000 000 correspondant à \$ 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de 5 000 000 € sur les € 6 000 000 versés à la société au titre du prêt. Cette charge a intégralement été comptabilisée en frais de recherche et développement sur l'exercice. Au 31 Décembre 2008. Le montant du prêt portant intérêt s'élève à la somme de à € 944 000 intérêts inclus. Cette somme est nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, compte tenu des échanges ayant eu lieu avec la société Archimica, le Groupe estime qu'il existe un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société ainsi que des intérêts y afférents. NicOx a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de € 548 000.

Les actifs financiers courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre 2008	Au 31 décembre 2007
	(en milliers d'€)	
Prêt et intérêts sur prêt	944	-
Provisions pour dépréciations	(548)	-
Total des actifs financiers courants	396	-

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre 2008	Au 31 décembre 2007
	(en milliers d'€)	
Dépôts et cautionnements	201	186
Total des actifs financiers non courants	201	186

16. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2008, le capital social de NicOx SA est composé de 47 492 112 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

16.1 Autorisé

	Au 31 décembre 2008	Au 31 décembre 2007
Actions ordinaires de € 0,2 chacune	47 492 112	47 286 968

Le 16 février 2007, NicOx SA 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 1^{er} 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.

16.2 Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2007.....	38 048 033	7 610
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	47 286 968	9 457
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	205 144	41
Au 31 décembre 2008	47 492 112	9 498

16.3. Actions propres

Du 1^{er} janvier au 28 mai 2008, le Groupe détenait des actions NicOx dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007, lequel programme permettait 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 était la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contre-tendance sur le marché. Il a été mis fin à ce programme de rachat d'action à effet du 29 mai 2008, l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 n'ayant pas renouvelé l'autorisation.

Actions propres détenues	En nombre d'actions	Coût historique en milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2007.....	1 926	43
Au 1 ^{er} janvier 2008	13 144	138
Au 31 décembre 2008.....	-	-

16.4. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 17.1).

Au 31 décembre 2008, 174 713 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 1 446 773 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 515 537 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 17.2)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au 31 décembre 2008, 105 000 bons de souscription d’actions ont été exercés et 580 000 bons de souscription d’actions sont en circulation, au titre desquels 598 327 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 17.3).

Au 31 décembre 2008, 719 200 actions gratuites ont été attribuées et aucune action n’a été livrée

16.5. 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)	<u>Primes d’émission</u>
Au 1 ^{er} janvier 2008	291 811
Emission d’actions ordinaires par exercice d’instruments de capitaux propres.....	691
Paiements en actions.....	155
Au 31 décembre 2008	<u>292 657</u>

16.6. 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.

	<u>Au 31 décembre 2008</u>	<u>Au 31 décembre 2007</u>
	(en milliers d’euros)	
Résultats antérieurs non distribués.....	(140 503)	(108 361)
Résultat de la période.....	(73 887)	(32 144)
Actions propres	(38)	2
Réserves indisponibles.....	68	68
Total réserves et résultat consolidé.....	<u>(214 360)</u>	<u>(140 435)</u>

16.7. 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 au 31 décembre 2008 et au 31 décembre 2007.

16.8. 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 17.1, 17.2 et 17.3. Les paiements en actions s'élèvent à € 14 273 000 et € 8 518 000 respectivement au 31 décembre 2008 et au 31 décembre 2007.

17. PAIEMENTS EN ACTIONS

17.1. Options de souscriptions ou d'achat d'actions

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.

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.

L'ensemble de ces autorisations ayant expiré, le Conseil ne peut plus attribuer d'options sous ces autorisations au 31

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

décembre 2008.

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 2008, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(1)	Nombre total d'actions	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 2008	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :										
19/07/2001	26 000	1,46188	38 009	19/07/04	18/07/07	62,08	26 000	-	-	-
14/12/2001	27 450	1,44543	39 677	14/12/04	13/12/07	48,42	22 150	-	5 300	-
17/04/2002	72 750	1,79988	130 941	17/04/05	16/04/08	49,72	70 635	-	2 115	-
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24/07/05	23/07/08	16,57	14 000	-	-	-
03/10/2002	5 200	1,05308	5 476	03/10/05	02/10/08	14,10	700	-	4 500	-
13/11/2002	171 300	1,04234	178 552	(3)	12/11/08	15,67	137 229	-	34 071	-
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(3)	11/12/08	16,10	181 200	-	-	-
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15/04/06	14/04/09	2,02	-	2 117	80 883	2 245
23/07/2003	19 200	1,03620	19 895	23/07/06	22/07/09	5,12	7 900	5 800	5 500	6 158
Sous total	600 100		697 779				459 814	7 917	132 369	8 403
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :										
24/07/2002	30 000	1,00000	30 000	N/A	23/07/08	16,57	30 000	-	-	-
15/04/2003	200 000	1,01988	203 975	(4)	14/04/09	2,02	135 000	52 356	12 644	55 556
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19/10/07	18/10/10	3,60	6 000	62 000	16 700	65 794
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20/12/07	19/12/10	3,63	1 500	15 400	-	16 348
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06/04/08	05/04/11	4,08	14 000	180 000	13 000	191 015
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01/06/08	01/06/11	4,10	36 500	191 000	-	202 673
Sous total	766 100		801 310				223 000	500 756	42 344	531 386

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :

02/06/2005	186 500	1,06073	197 826	02/06/08	01/06/11	4,10	9 000	177 500	-	188 366
05/07/2005	156 000	1,02409	159 758	05/07/08	04/07/11	3,93	94 500	61 500	-	65 258
13/10/2005	24 200	1,06124	25 682	13/10/08	12/10/11	4,07	-	24 200	-	25 682
15/12/2005	15 000	1,06113	15 917	15/12/08	14/12/11	3,53	-	15 000	-	15 917
30/01/2006	311 000	1,05687	328 686	30/01/09	29/01/12	3,49	48 500	262 500	-	278 564
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25/07/09	24/07/12	9,98	1 200	35 400	-	37 568
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25/10/09	24/10/12	11,44	12 900	39 100	-	41 493
29/03/2007	51 700	1,00000	51 700	29/03/10	28/03/13	17,44	-	51 700	-	51 700
23/05/2007	94 600	1,00000	94 600	23/05/10	22/05/13	20,63	6 700	87 900	-	87 900
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27/07/10	26/07/13	18,14	4 500	10 500	-	10 500

Sous total

942 600 983 009 177 300 765 300 - 802 948

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :

26/10/2007	61 500	1,00000	61 500	26/10/10	25/10/13	16,62	7 500	54 000	-	54 000
18/12/2007	18 000	1,00000	18 000	18/12/10	17/12/13	12,26	-	18 000	-	18 000
23/01/2008	68 800	1,00000	68 800	23/01/11	22/01/14	10,66	3 700	65 100	-	65 100
03/04/2008	8 100	1,00000	8 100	03/04/11	02/04/14	9,37	2 700	5 400	-	5 400
29/05/2008	15 000	1,00000	15 000	29/05/11	28/05/14	11,70	-	15 000	-	15 000
25/07/2008	15 300	1,00000	15 300	25/07/11	24/07/14	8,76	-	15 300	-	15 300

Sous total

186 700 186 700 13 900 172 800 - 172 800

TOTAL	2 495 500	2 668 798	874 014	1 446 773	174 713	1 515 537
--------------	------------------	------------------	----------------	------------------	----------------	------------------

- (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 étaient exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.
- (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.

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 2 320 100 options sur les 2 495 500 options attribuées. Au 31 Décembre 2008, toutes les options en circulation ont été valorisées

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

Au 31 décembre 2008		
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période.....	1 660 267	7,62
Attribuées pendant la période	107 200	10,44
Annulées pendant la période.....	(81 400)	7,50
Exercées pendant la période	(98 330)	2,56
Expirées pendant la période.....	(140 964)	15,93
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	1 446 773	6,81
Exerçables à la fin de la période	786 873	3,90

(1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans au 31 décembre 2008 contre 2 à 3 ans au 31 décembre 2007.

Les options en circulation au 31 décembre 2008 ont les prix d'exercice suivants :

Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Au 31 décembre	
		2008	2007
		Nombre d'options	Nombre d'options
16-avr.-08	49,72	-	24 535
23-juil.-08	16,57	-	3 000
2-oct.-08	14,10	-	-
12-nov.-02	15,67	-	84 429
11-déc.-08	16,10	-	29 000
14-avr.-09	2,02	54 473	123 103
22-juil.-09	5,12	5 800	5 800
18-oct.-10	3,60	62 000	78 700
19-oct.-10	3,63	15 400	15 400
5-avr.-11	4,08	180 000	194 500
1-juin-11	4,10	368 500	397 500
4-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	262 500	285 000
24-juil.-12	9,98	35 400	36 600
24-oct.-12	11,44	39 100	45 400
28-mars-13	17,44	51 700	51 700
22-mai-13	20,63	87 900	90 400
26-juil.-13	18,14	10 500	15 000
25-oct.-13	16,62	54 000	61 500
17-déc.-13	12,26	18 000	18 000
22-janv.-14	10,66	65 100	-
2-avr.-14	9,37	5 400	-
28-mai-14	11,70	15 000	-
24-juil.-14	8,76	15 300	-
Total		1 446 773	1 660 267

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 du Groupe. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations du Groupe. 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, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances particulières de la vie du titre. Après 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de la volatilité de NicOx.

Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont les suivantes :

Options de souscription d'option

Date d'attribution.....	15/04/2003	23/07/2003	19/10/2004	20/12/2004	06/04/2005	02/06/2005	05/07/2005
Prix d'exercice de l'option...	2,02	5,12	3,60	3,63	4,08	4,10	3,93
Juste valeur de l'option.....	1,10	2,67	2,16	2,31	2,11	1,95	1,73
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	283 000	19 200	84 700	16 900	207 000	414 000	156 000
Volatilité.....	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	46.00%
Taux d'intérêt sans risque....	3,70%	3,45%	3,30%	3,20%	3,15%	2,75%	2,70%
Date d'attribution.....	13/10/2005	15/12/2005	30/01/2006	25/07/2006	25/10/2006	29/03/2007	23/05/2007
Prix d'exercice de l'option...	4,07	3,53	3,49	9,98	11,44	17,44	20,63
Juste valeur de l'option.....	1,85	1,57	2,67	7,61	10,06	15,78	15,14
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	24 200	15 000	311 000	36 600	52 000	51 700	94 600
Volatilité.....	46.00%	46.00%	95.56%	95.64%	94.40%	92,68%	81,26%
Taux d'intérêt sans risque....	2,90%	3,10%	3,26%	3,74%	3,71%	4,05%	4,44%
Date d'attribution.....	27/07/2007	26/10/2007	18/12/2007	23/01/2008	03/04/2008	29/05/2008	25/07/2008
Prix d'exercice de l'option...	18,14	16,62	12,26	10,66	9,37	11,70	8,76
Juste valeur de l'option.....	11,38	10,75	7,76	5,57	6,07	7,21	7,29
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	15 000	61 500	18 000	68 800	5 400	15 000	15 300
Volatilité.....	74,95%	74,15%	75,34%	73,62%	74,22%	76,11%	76,81%
Taux d'intérêt sans risque....	4,39%	4,20%	4,04%	3,74%	3,86%	4,41%	4,43%

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau ci-après fournit le résultat des évaluations réalisées ainsi que les charges comptables périodiques estimées :

Date d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Nombre initial d'options	Nombre d'options en vie et non acquises définitivement	Nombre d'options probabilisées ou définitivement acquises	Coût total attendu du plan à la date de calcul	Répartition de la charge par exercice				Total
								Charge cumulée au 31/12/08	Coût à reconnaître en 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011	
Options de souscription d'actions expirées				222 000	-	99 221	805 645	805 645				805 645
15/04/03	15/04/06	14/04/09	2,02	283 000	-	157 048	161 759	161 759	-	-	-	161 759
23/07/03	23/07/06	22/07/09	5,12	9 200	-	11 995	29 870	29 870	-	-	-	29 870
19/10/04	19/10/07	18/10/10	3,60	84 700	-	83 516	167 867	167 867	-	-	-	167 867
20/12/04	20/12/07	19/12/10	3,63	16 900	-	16 348	35 312	35 312	-	-	-	35 312
06/04/05	06/04/08	06/04/11	4,08	207 000	-	206 402	406 612	406 612	-	-	-	406 612
02/06/05	02/06/08	02/06/11	4,10	414 000	-	394 223	717 486	717 486	-	-	-	717 486
05/07/05	05/07/08	05/07/11	3,93	156 000	-	65 258	105 718	105 718	-	-	-	105 718
13/10/05	13/10/08	13/10/11	4,07	24 200	-	25 682	44 173	44 173	-	-	-	44 173
15/12/05	15/12/08	15/12/11	3,53	15 000	-	15 917	23 398	23 398	-	-	-	23 398
30/01/06	30/01/09	30/01/12	3,49	311 000	278 564	276 733	689 065	666 351	22 715	-	-	689 065
25/07/06	25/07/09	25/07/12	9,98	36 600	37 568	34 371	244 721	193 731	50 990	-	-	244 721
25/10/06	25/10/09	25/10/12	11,44	52 000	41 493	38 978	366 787	264 946	101 841	-	-	366 787
29/03/07	29/03/10	29/03/13	17,44	51 700	51 700	46 981	741 354	427 923	253 103	60 329	-	741 354
23/05/07	23/05/10	23/05/13	20,63	94 600	87 900	72 596	1 099 107	586 930	368 726	143 450	-	1 099 107
27/07/07	27/07/10	27/07/13	18,14	15 000	10 500	8 592	97 780	45 193	33 557	19 031	-	97 780
26/10/07	26/10/10	26/10/13	16,62	61 500	54 000	44 552	478 929	185 072	161 777	132 081	-	478 929
18/12/07	18/12/10	18/12/13	12,26	18 000	18 000	15 824	122 797	41 876	41 251	39 669	-	122 797
23/01/08	23/01/11	22/01/14	10,66	68 800	65 100	54 551	303 851	94 685	101 523	101 523	6 119	303 851
03/04/08	03/04/11	02/04/14	9,37	8 100	5 400	4 810	29 195	7 198	9 767	9 767	2 462	29 195
29/05/08	29/05/11	28/05/14	11,70	15 000	15 000	13 206	95 214	18 625	31 839	31 839	12 910	95 214
25/07/08	25/07/11	24/07/14	8,76	15 300	15 300	13 729	100 086	14 565	33 385	33 385	18 751	100 086
2 189 600 680 525 1 700 533 6 866 725 5 044 935 1 210 474 571 074 40 242 6 866 725												

L'impact de la valorisation des stock-options sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à € 5 045 000 et à € (1 490 000) au 31 décembre 2008 contre 3 328 000 et à € (1 486 000) au 31 décembre 2007.

17.2 Bons de souscription d'actions (BSA)

Au cours de l'exercice 2008, 140 000 bons de souscription d'actions ont été attribués au bénéfice de certains experts et administrateurs au prix d'exercice de € 11.54, 95 000 bons ont été exercés et aucun bon de souscription d'action n'a été annulé au cours de cette période.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Une synthèse des bons de souscription d’actions en circulation au 31 décembre 2008 est présentée ci-dessous :

Date de l’autorisation	Juin 2003	Juin 2004	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008
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	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l’exercice	23 juillet 2003	(1)	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Date d’expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013
Nombre d’actions par BSA(2)	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1	1
Prix d’exercice par bon (en euros)	5,20	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54
BSA exercés	85 000	-	5 000	5 000	10 000	-	-
BSA en circulation	-	35 000	125 000	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	37 138,15	132 636,15	-	148 552,60	140 000	140 000

- (1) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d’autres, ils sont 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) 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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan.

	Au 31 décembre 2008	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	535 000	10,76
Attribuées pendant la période.....	140 000	11,54
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	(95 000)	5,05
Expirées pendant la période.....	-	-
En circulation à la fin de la période.....	580 000	11,88
Exerçables à la fin de la période.....	580 000	11,88

Conformément à la norme IFRS2, les bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » définie par la norme.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des bons de souscription d'actions sont les suivantes :

Date d'attribution.....	19/10/2004	02/06/2005	12/12/2005	01/06/2006	23/05/2007	29/05/08
Prix d'exercice des bons	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54
Juste valeur des bons	1,89	1,79	1,44	8,63	14,08	5,77
Nombre de bons attribués à l'origine.....	15 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000
Volatilité.....	50,00%	50,00%	46,60%	96,53%	81,26%	61,70%
Taux d'intérêt sans risque....	3,30%	2,75%	3,00%	3,70%	4,44%	4,39%

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. Au 31 décembre 2008, l'ensemble des bons de souscription d'action en circulation ont été valorisés.

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 € 4 342 000 et à € (808 000) au 31 décembre 2008 contre € 3 533 000 et € (1 971 000) au 31 décembre 2007.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
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 de BSA	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2008	Nombre d'options probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €				
							Cumul au 31 décembre 2008	Coût à reconnaître en 2008	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	21,30	-	140 000	1 971 200	1 971 200	-	-	-	1 971 200
29/05/2008	29/05/2008	140 000	11,54	-	140 000	807 800	807 800	-	-	-	807 800
		580 000		-	580 000	4 341 750	4 341 750	-	-	-	4 341 750

17.3. 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 d'administration 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.

Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé que l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à compter de 2008 serait conditionnée à l'accomplissement d'au moins 70% des objectifs de la Société pour l'année au cours de laquelle le Conseil décide l'attribution, ce qui implique que les bénéficiaires ne recevraient pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition correspondante dans l'hypothèse où ce critère ne serait pas rempli à la fin de l'année considérée.

Les conditions d'objectifs ayant été remplies par la Société au 31 décembre 2008, la totalité des actions gratuites attribuées en 2008 sont considérées comme définitivement acquises aux bénéficiaires (sous réserve de remplir les conditions de présence).

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2008, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie ⁽¹⁾	Actions attribuées	Date d'acquisition	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées	Actions en circulation	Actions livrées
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :							
23/05/2007	A	189 900	23/05/09		20 500	169 400	-
23/05/2007	B	155 900	23/05/11		2 000	153 900	-
27/07/2007	A	50 000	27/07/09		-	50 000	-
18/12/2007	A	15 000	18/12/09		-	15 000	-
23/01/2008	A	162 800	23/01/10		16 000	146 800	-
23/01/2008	B	105 000	23/01/12		-	105 000	-
29/05/2008	B	12 000	29/05/12		-	12 000	-
25/07/2008	A	14 000	25/07/10		-	14 000	-
25/07/2008	B	7 000	25/07/12		-	7 000	-
21/10/2008	A	5 800	21/10/10		-	5 800	-
21/10/2008	B	1 800	21/10/12		-	1 800	-
TOTAL		719 200			38 500	680 700	-

(1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 401 000 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 279 700 actions gratuites en circulation 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 90 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Au cours de l'exercice 2008, 308 400 actions gratuites ont été attribuées, aucune action n'a été livrée et 38 500 actions ont été annulées.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des actions gratuites sont les suivantes :

<u>Actions gratuites</u>							
Date d'attribution.....	23/05/2007	27/07/2007	18/12/2007	23/01/2008	29/05/2008	25/07/2008	21/10/2008
Juste valeur de l'action...	20,92	16,86	11,50	8,74	10,63	10,12	4,70
Nombre d'actions attribuées	345 800	50 000	15 000	267 800	12 000	21 000	7 600

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

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 2008	Nombre d'actions à émettre probable	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €					Total
						Cumul au 31 décembre 2008	Coût à reconnaître en 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011	Coût à reconnaître en 2012	
23/05/07	23/05/09	189 900	169 400	166 111	3 475 033	2 774 863	700 169	-	-	-	3 475 033
23/05/07	23/05/11	155 900	153 900	139 469	2 917 688	1 146 111	741 543	741 543	288 491	-	2 917 688
27/07/07	27/07/09	50 000	50 000	47 483	800 569	559 337	241 232	-	-	-	800 569
18/12/07	18/12/09	15 000	15 000	14 993	172 417	89 509	82 908	-	-	-	172 417
23/01/08	23/01/10	162 800	146 800	134 965	1 179 595	548 433	595 282	35 880	-	-	1 179 595
23/01/08	23/01/12	105 000	105 000	93 190	814 476	188 580	204 523	204 523	204 523	12 327	814 476
29/05/08	29/05/12	12 000	12 000	9 904	105 282	15 470	26 352	26 352	26 352	10 757	105 282
25/07/08	25/07/10	14 000	14 000	12 619	127 708	27 971	63 866	35 870	-	-	127 708
25/07/08	25/07/12	7 000	7 000	6 323	63 990	7 004	15 988	15 988	15 988	9 023	63 990
21/10/08	21/10/10	5 800	5 800	4 818	22 642	2 233	11 321	9 088	-	-	22 642
21/10/08	21/10/12	1 800	1 800	1 546	7 266	358	1 815	1 815	1 815	1 462	7 266
		719 200	680 700	631 421	9 686 666	5 359 871	2 684 998	1 071 058	537 168	33 570	9 686 666

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 € 5 360 000 et € (3 613 000) au 31 décembre 2008 contre € 1 747 000 et € (1 747 000) au 31 décembre 2007.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

18. PROVISIONS POUR AUTRES PASSIFS

	Avantages postérieurs à l'emploi	Litiges	Total
	(En milliers d'€)		
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	201	-	201
Dotations de l'exercice.....		878	878
Utilisations.....	-	(720)	(850)
Reprises de provisions devenues sans objet.....	(26)	(158)	(54)
Au 31 décembre 2008.....	175	-	175
Courant 2008.....			
Non courant 2008.....	175		175
Total.....	175		175
	-		-
Courant 2007			
Non courant 2007.....	201		201
Total.....	201		201

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 21 Janvier 2008 la rupture des termes de l'accord précité. Pour sa part, le fournisseur a estimé 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 a considéré ainsi que NicOx a mis fin à l'accord conclu de manière injustifiée et s'est réservé le droit de réclamer le paiement lié à la production réalisée et la compensation liée aux dommages causés par cette rupture. Compte tenu de l'évolution des discussions, une provision de € 878 000 a été comptabilisée au cours du premier semestre 2008. Afin de résoudre ce contentieux, les parties ont signé le 1er octobre 2008 une transaction du litige moyennant le paiement par le Groupe au fournisseur d'un montant de € 850 000, incluant €131 000 de dettes fournisseurs. En contrepartie du versement de cette somme, le fournisseur s'est engagé à renoncer à toute instance et action à l'encontre du Groupe.

18.1. 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 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 € 26 000 au 31 décembre 2008 et à € (83 000) au 31 décembre 2007. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2008 s'élève à € 175 000 et à € 201 000 au 31 décembre 2007.

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			
	2008	2007	2006	2005
Taux d'actualisation.....	5,52%	5,48%	4,60%	4,39%
Augmentations futures des salaires.....	5%	5%	5%	1,50%
Tables de mortalité.....	INSEE 2008	INSEE 2007	INSEE 2006	INSEE 2004

	Au 31 décembre			
	2008	2007	2006	2005
Engagement à l'ouverture.....	201	118	61	53
Coût des services rendus.....	66	34	23	22
Coût financier.....	11	5	3	2
Gains et pertes actuariels.....	(103)	44	31	(16)
Engagement à la clôture.....	175	201	118	61

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à € 2 175 000 au 31 décembre 2008 et à € 1 926 000 au 31 décembre 2007.

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 filiale italienne quelle qu'en soit la raison. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2008 s'élève à € 300 000 et à € 278 000 au 31 décembre 2007.

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	
	2008	2007
Taux d'actualisation.....	4,10%	4,10%
Augmentations futures des salaires.....	5,00%	5,00%
Inflation.....	2,10%	2,10%

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

		Au 31 décembre		
		2008	2007	
Le	Engagement à l'ouverture	278	258	coût
des	Coût des services rendus	52	15	
	Coût financier	10	5	
	Gains et pertes actuariels	(40)	-	
	Engagement à la clôture	300	278	

services rendus, coût financier, gains et pertes actuariels ont été comptabilisés en charge d'exploitation sur l'ensemble des périodes mentionnées.

19. DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs correspondent essentiellement à des travaux de recherche et développement sous-traités. Au 31 décembre 2008, les dettes fournisseurs incluent € 7 939 000 de charges à payer et € 8 292 000 de charges provisionnées.

20. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à € 1 119 000 au 31 décembre 2008 et à € 1 481 000 au 31 décembre 2007. Au 31 décembre 2008, ils proviennent :

- 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 ;
- du paiement de € 3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2008 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de dix huit mois à compter de la date de facturation ;

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 dix huit 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 4.

Au 31 décembre 2008, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2007	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2008
(en milliers d'€)				
Pfizer.....	916	3.000	(2 797)	1 119
Merck.....	565		(565)	0
Total.....	1 481	3 000	3362	1 119

21. PASSIFS ÉVENTUELS ET ENGAGEMENTS, LITIGES

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 € 4 095 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2008.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, 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 € 2 281 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2008. 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 2008.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2008, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2008.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma d'une part et avec Archimica, d'autre part, ces deux sociétés ont adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières que la Société estime, dans l'un et l'autre cas, sans fondement.

Un autre litige fournisseur en cours au 31 décembre 2007 a été transigé sans impact financier supplémentaire sur la période. Ce litige n'avait fait l'objet d'aucune provision au 31 décembre 2007.

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 2 750 heures (contre 1 854 heures cumulées au 31 décembre 2007).

22. ENGAGEMENTS HORS BILAN

22.1. 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.

22.2. Engagements donnés

Les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Total	Paiements dus par période		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
(en milliers d'€)					
Contrats de location simple	22.2 - a	3 312	867	2 445	-
Contrats de sous-traitance et maintenance.....	22.2 - b	1 515	1 032	483	-
Engagements de R&D	22.2 - c	9 982	9 614	368	-
Engagements Commerciaux	22.2 - d	10 333	10 333	-	-
Total.....		25 142	21 846	3 296	-

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D.....	22.2 - c	9 104
Autres engagements de R&D.....	22.2 - c	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	22.2 - d	2 156
Total.....		11 771

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.

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 total de € 726 000 ;
- la filiale italienne, NicOx Srl, a signé deux baux de 6 ans effectifs au 1er septembre 2006 d'un montant total 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 total 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 total de USD 803 000 (soit € 577 000 au taux de change du 31 décembre 2008).

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 867 000 au 31 décembre 2009 et de € 2 445 000 au 31 décembre 2014, soit au total € 3 312 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2008 et 31 décembre 2007 s'élèvent respectivement à € 960 000 et € 660 000.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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 et informatiques ainsi que l'entretien et le fonctionnement d'une animalerie dans le centre de recherche à Milan. Dans le cadre de la préparation de la commercialisation du naproxcinod, le Groupe fait également appel à des sociétés de services ainsi qu'à des consultants pour l'aider dans sa stratégie marketing et sa communication ainsi que dans l'organisation de symposium.

Les assurances et souscriptions documentaires ne sont pas retenues comme des engagements.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 1 032 000 à moins d'un an et de € 483 000 entre un et cinq ans, soit au total € 1 515 000.

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.

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de € 9 614 000 à moins d'un an et de € 368 000 entre un et cinq ans, soit au total € 9 982 000.

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 € 9 104 000 (au taux de change du 31 décembre 2008 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. Engagements Commerciaux

L'accord signé au cours du premier semestre 2008 entre NicOx et la société de chimie fine Archimica pour la production commerciale du principe actif du naproxcinod a été dénoncé par NicOx le 20 novembre 2008. En conséquence il ne résulte plus au 31 décembre 2008 d'obligations de NicOx vis à vis la société Archimica.

En décembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production du principe actif du naproxcinod. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod. Selon cet accord, NicOx prévoit que les premières livraisons en quantité significatives seront effectuées à partir du 4^{ème} trimestre 2009. Au titre de cet accord, NicOx est engagé à hauteur de € 8 800 000 à moins d'un an.

En totalité, les échéances annuelles minimales futures des engagements Commerciaux sont de € 8 800 000 à moins d'un an.

e. 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 € 2 156 000 (au taux de change du 31 décembre 2008 pour les montants en dollar US).

f. 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 et pour la production commerciale du principe actif et des gélules du naproxcinod, 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 2008.

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 € 84 000 en 2008, € 75 000 en 2007, € 104 000 en 2006 et € 90 000 en 2005, soit au total € 353 000. NicOx a perçu respectivement une avance de € 66 000 en 2008, € 85 000 en 2007, € 63 000 en 2006 et de € 96 000 en 2005, soit au total € 310 000.

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.

En septembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Cet accord vise à assurer l'approvisionnement de gélules de naproxcinod en quantité nécessaire pour supporter le succès de son lancement commercial.

Dans le cadre du contrat signé avec DSM en novembre 2008, une partie des engagements relatifs à la production du principe actif du naproxcinod n'est pas déterminé à ce jour.

g. Prêts

Le 12 février 2008, NicOx avait accordé un prêt à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture signé avec cette société, pour un montant de € 6 000 000, payables en 9 mensualités. NicOx a mis fin à cet accord le 20 novembre 2008. En conséquence il ne résulte plus au 31 décembre 2008 d'engagements hors bilan de NicOx vis à vis la société Archimica.

23. 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 et des activités de pré-commercialisation du naproxcinod, son candidat-médicament phare. Les besoins de financement de NicOx ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré 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, de la signature d'un partenariat pour la co-commercialisation du naproxcinod, et de la capacité de la Société 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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

24. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du Groupe sont constitués d'actifs financiers, 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. Au cours de l'exercice 2008 environ 39 % des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, et respectivement 61 % en euros. Le chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice est intégralement libellé en euro.

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.

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, 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. Au 31 décembre 2008, les actifs et passifs de cette filiale n'étant pas significatifs les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur les capitaux propres du Groupe.

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 bancaire 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% de la devise d'établissement des comptes contre la totalité des devises concernées.

	Contrevaieur €des postes de bilan exprimés en USD	Contrevaieur €des postes de bilan exprimés en GBP	Total
Actifs.....	2 485 724	46 893	2 532 617
Passifs.....	(8 479 238)	(567 607)	(9 046 845)
Position nette globale.....	(5 993 514)	(520 714)	(6 514 228)
Position nette en cas d'évolution défavorable.....	(6 308 962)	(548 120)	(6 857 082)
Ecart sur capitaux propres au 31 décembre 2008	(315 448)	(27 406)	(342 854)

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 peuvent notamment être en partie composés d'actions. Dans la mesure où la juste valeur de ces instruments est partiellement déterminée par le prix de marché à la clôture des actions les composants, elle est soumise à un risque de marché. Toutefois l'ensemble de ces instruments financiers bénéficie d'une garantie en capital à l'échéance car la politique de la société en matière d'instruments financiers est de privilégier 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 pour un montant de € 4 952 990 et d'investissements multi-supports pour un montant de € 9 817 065. Les investissements monétaires ne présentent pas de sensibilité au marché de taux et le fond n'a pas d'exposition au risque de change. Les investissements multi-support présentent une sensibilité au risque de taux et n'ont pas d'exposition au risque de change. Une variation de taux de plus ou moins 1% affecterait le résultat avant impôt de plus ou moins € 64 000. L'ensemble de ces investissements présentent une garantie en capital à l'échéance.

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'€		4 858		4 858
Instruments financiers courants en millier d'€	9 912			9 912
Instruments financiers non- courants et courants en millier d'€	9 912	4 858		14 770

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

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.

Compte tenu des échanges ayant eu lieu avec la Société Archimica, le Groupe estime qu'il existe un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxinol résilié le 20 novembre 2008 (cf note 15) ainsi que des intérêts y afférents.

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Juste valeur

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

Au 31 décembre 2008					
(en milliers d'€)					
	Titres disponibles à la vente	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat sur option	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Total Bilan
Actifs financiers non courants	-	201	-	4 858	5 059
Clients et autres débiteurs	-	12 320	-	-	12 320
Actifs financiers courants	-	396	-	9 912	10 308
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	-	89 931	89 931
Total	-	12 917	-	104 701	117 618

Tous les passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers au coût historique amorti en date d'arrêté au 31 décembre 2008.

25. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 29 septembre 2008, un accord de confidentialité a été conclu entre NicOx et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la Société NicOx SA, est administrateur de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1^{er} octobre 2008. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine l'Assemblée générale ordinaire.

Le Conseil d'administration de la Société NicOx SA a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait 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 avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

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. Ce contrat, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoyait la fourniture de dix (10)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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 a été soumis à l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention est arrivée à son terme le 31 décembre 2008.

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 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 est arrivé à son terme le 28 février 2008. Il a été remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et daté du 31 janvier 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. Cette convention a été soumise à l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention a pris fin le 28 février 2009.

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 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 2008, 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, 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, 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 comptabilisées pour les administrateurs (7 personnes au 31 décembre 2008 et 2007) et les membres du comité de direction (4 personnes au 31 décembre 2008 contre 9 personnes au 31 décembre 2007) hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

	Exercice clos le 31 décembre :	
	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(1 806)	(2 632)
Avantages postérieurs à l'emploi	1	(35)
Autres avantages à long terme	(146)	(294)
Paiements en action.....	(2 116)	(3 234)
Total	(4 067)	(6 195)

(1) dont pour 2007 et 2008 €70 000 versés à deux administrateurs au titre de contrats de consultants (décrits ci-dessus)

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le montant versé par le Groupe au titre des régimes à cotisation définies pour les membres du Comité de direction s'élèvent à € 146 000 en 2008 et € 294 000 en 2007.

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative de NicOx et d'autre part à la révocation de son Président Directeur Général décrites au paragraphe 21 ci-dessus s'appliquent au Comité de Direction (4 personnes au 31 décembre 2008, trois salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux trois bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus s'élèveraient, respectivement à € 1 256 000 et € 881 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2008. Par ailleurs, dans le cas où le bénéficiaire mandataire social serait révoqué en 2008, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2008.

Au 31 décembre 2008, 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
Options de souscription d'actions.....	2,02	25 000	1,06109	26 527	15/04/09
Options de souscription d'actions.....	3,60	25 000	1,06109	26 527	19/10/10
Options de souscription d'actions.....	4,08	58 000	1,06109	61 543	06/04/11
Options de souscription d'actions.....	4,10	116 000	1,06109	123 086	02/06/11
Options de souscription d'actions.....	3,49	78 500	1,06109	83 296	30/01/12
Actions gratuites.....	-	253 300	1	253 300	
Bons de souscription d'actions.....	3,94	20 000	1,06109	21 221,80	18/10/09
Bons de souscription d'actions.....	4,08	120 000	1,06109	127 330,80	01/06/10
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	1	120 000	28/05/13
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	1,06109	127 330,80	31/05/11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	1	120 000	22/05/12

26. LISTE DES PRINCIPALES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2008

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

5.3.2. Présentation des comptes sociaux

Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Ernst & Young Audit
Village d'Entreprises Green Side
400 avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2008

Ernst & Young Audit
Village d'Entreprises Green Side
400 avenue de Roumanille
B.P. 271
06905 Sophia Antipolis Cedex

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2008

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 2008, 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 et informations spécifiques prévues par la loi.

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

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que nos les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

La crise financière qui s'est progressivement accompagnée d'une crise économique emporte de multiples conséquences pour les entreprises et notamment au plan de leur activité et de leur financement. La très grande volatilité sur les marchés financiers demeurés actifs, la raréfaction des transactions sur des marchés financiers devenus inactifs ainsi que le manque de visibilité sur le futur créent des conditions spécifiques cette année pour la préparation des comptes, particulièrement au regard des estimations comptables qui sont requises en application des principes comptables. Ces conditions sont décrites dans la note 1.2 de l'annexe des comptes.

C'est dans ce contexte que nous avons procédé à nos propres appréciations que nous portons à votre connaissance en application des dispositions de l'article L.823.9 du Code de commerce.

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.

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.

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 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, du changement, de la cessation de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Sophia Antipolis et Marseille, le 25 février 2009

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

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	-	-
Logiciels		773 907	182 903	591 004	42 888
Autres immobilisations incorporelles		53 139	-	53 139	335 713
Immobilisations incorporelles	2.1	885 324	241 181	644 143	378 600
Autres immobilisations corporelles	2.2	1 119 637	309 086	810 551	659 122
Autres immobilisations financières	2.3	2 071 043	548 005	1 523 038	1 126 975
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		4 076 004	1 098 272	2 977 732	2 164 697
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4			1 521 571	55 242
Créances clients et comptes rattachés	2.4			1 105	2 222 625
Autres créances	2.4 - 2.8			13 843 653	7 475 238
Valeurs mobilières de placement	2.5 - 2.8			101 499 056	169 938 776
Disponibilités	2.5			2 916 449	192 913
Charges constatées d'avance	2.6			1 361 724	2 897 321
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT				121 143 558	182 782 115
Ecart de conversion actif	2.11			288 599	14 230
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION				288 599	14 230
TOTAL DE L'ACTIF		4 076 004	1 098 272	124 409 889	184 961 042

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

<u>PASSIF</u>	<u>Notes</u>	<u>Exercice</u> <u>[12 mois]</u>	<u>Exercice</u> <u>Précédent</u> <u>[12 mois]</u>
Capital social	2.7	9 498 422	9 457 394
Primes d'émission	2.7	292 183 559	291 492 756
Réserves Réglementées	2.7	67 760	67 760
Report à nouveau	2.7	(135 787 483)	(106 636 699)
RESULTAT DE L'EXERCICE		(65 820 594)	(29 150 784)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		100 141 664	165 230 427
Provisions pour risques	2.8	288 598	14 230
Provisions pour charges	2.8	175 134	201 409
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES		463 732	215 639
Avances conditionnées		-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Emprunts et dettes financières divers	2.9	310 000	310 000
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	15 082 896	13 008 870
Dettes fiscales & sociales	2.9	2 418 912	3 265 740
Autres dettes	2.9	4 304 764	1 238 522
Produits constatés d'avance	2.10	1 119 048	1 481 423
TOTAL DES DETTES		23 235 620	19 304 555
Ecart de conversion Passif	2.11	568 873	210 421
TOTAL DU PASSIF		124 409 889	184 961 042

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14	-	92 200	24 444
Production vendue (services)	2.14	-	2 788 188	3 210 755
CHIFFRE D'AFFAIRES			2 880 388	3 235 199
Subvention d'exploitation			-	-
Redevances pour concessions de brevet			-	-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			348 689	-
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		1 659 924	18 945 021
PRODUITS D'EXPLOITATION			4 889 001	22 180 220
Achat de marchandises			(724 423)	(45 444)
Variation de stock			-	-
Autres achats et charges externes			(63 860 978)	(46 044 170)
Impôts, taxes et versements assimilés			(333 984)	(257 488)
Salaires et traitements			(6 340 260)	(5 077 387)
Charges sociales			(2 954 520)	(2 096 721)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(268 472)	(112 796)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(10 856)	(261 298)
Dotations aux provisions pour risques & charges			-	(83 357)
Autres charges			(310 071)	(312 567)
CHARGES D'EXPLOITATION			(74 803 564)	(54 291 228)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(69 914 563)	(32 111 008)
Autres intérêts et produits assimilés			219 540	10 813
Reprises sur provisions et transferts de charges			-	17 355
Différences positives de change			506 339	332 185
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			8 480 569	3 742 958
Dotation financières aux amortissements et provisions			(1 025 936)	(15 614)
Intérêts et charges assimilées			(40 001)	(46 446)
Différences négatives de change			(569 447)	(41 641)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			-	-
RESULTAT FINANCIER			7 571 064	3 999 610
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(62 343 499)	(28 111 398)
Produit exceptionnels sur opérations de Gestion	2.15		-	-
Produit exceptionnels sur opérations en Capital	2.15		11 448	84 268
Reprises sur provision et transfert de charges	2.15		-	32 608
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.15		(7 168 611)	17 074
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.15		(49 133)	(4 999 772)
Dotation exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.15		-	(31 829)

NicOx S.A.**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(7 206 296)	(4 897 651)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			3 729 201	3 858 267
TOTAL DES PRODUITS			17 836 099	26 417 481
TOTAL DES CHARGES			(83 656 693)	(55 568 263)
PERTE			(65 820 594)	(29 150 782)

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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 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 SA 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 2008, le 25 février 2009. 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.

Les états financiers ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation. A la clôture de l'exercice 2008, la Société détient la trésorerie et les équivalents de trésorerie suffisants pour permettre de couvrir intégralement ses besoins de financement jusqu'à la clôture de l'exercice 2009.

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 et décomptabilisé au cours de l'exercice 2008. 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.

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Autres immobilisation incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles correspondent à des logiciels enregistrés en « immobilisations en cours » à la clôture de l'exercice.

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 3 à 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, par les titres de participation des filiales de la Société et par un prêt octroyé à un fournisseur dans le cadre d'un contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxcinod. Ce prêt est, le cas échéant, déprécié pour tenir compte des risques de recouvrement.

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 engagées par la société NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. 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 AMF (Bull. COB n°370 de juillet-août 2002), la Société ne réalise pas de compensation entre les moins-values latentes et les plus-values latentes de ces valeurs mobilières de placement.

Les valeurs mobilières de placement comprennent, jusqu'au 28 mai 2008, les actions propres détenues dans une perspective de régularisation de cours. Ces opérations ont été effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale et conformément à l'autorisation de l'Assemblée Générale du 22 mai 2007. L'objectif principal de ce programme de rachat d'actions était la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contretendance sur le marché. Il a été mis fin à ce programme de rachat d'action à effet du 29 mai 2008, l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 n'ayant pas renouvelé l'autorisation.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Une provision pour dépréciation était constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice était inférieur au prix d'achat.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

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 à l'actif et au passif en écart de conversion. 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 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 hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du 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.

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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Le traitement comptable diffère selon la nature des éléments :

- 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 €	01.01.08	Acquisitions	Cessions et mises au rebus	Reclassement	31.12.08
Frais d'établissement	58 278				58 278
Frais de recherche développement					
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	476 677	657 145	359 915		773 907
Autres immobilisation incorporelles ⁽¹⁾	335 712			282 573	53 139
Total des immobilisations incorporelles	870 667	657 145	359 915	282 573	885 324

Amortissement des immobilisations incorporelles En €	01.01.08	Dotations	Reprises	Reclassement	31.12.08
Frais d'établissement	58 278			-	58 278
Frais de recherche développement	-			-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	433 789	109 029	359 915	-	182 903
Total amortissement des immobilisations incorporelles	492 067	109 029	359 914	-	241 181

(1) Les autres immobilisations incorporelles correspondent principalement au 1^{er} janvier 2008 à la facturation des coûts d'acquisition et d'implémentation d'un E.R.P. Ce logiciel a été mis en service au cours du premier semestre 2008 (cf. note 1.2.1)

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles En €	01.01.08	Acquisitions	Cessions	31.12.08
Installations générales, agencements	366 579	35 059	-	401 638
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	493 875	275 419	51 295	717 999
Total des immobilisations corporelles	860 454	310 478	51 295	1 119 637

Amortissement des immobilisations corporelles En €	01.01.08	Dotations	Reprises	31.12.08
Installations générales, agencements	35 830	39 799	-	75 629
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	165 502	119 250	51 295	233 457
Total amortissement des immobilisations corporelles	201 332	159 049	51 295	309 086

2.3 Immobilisations financières

Immobilisations financières En €	01.01.08	Acquisitions	Cessions	31.12.08
Dépôts & cautionnements	117 315			117 315
Autres participations acquisitions	1 009 661			1 009 661
Prêt et intérêts sur prêts	-	6 200 621	5 256 553	944 068
Total des immobilisations financières	1 126 976	6 200 621	5 256 553	2 071 044

Amortissement des immobilisations financières En €	01.01.08	Dotations	Reprises	31.12.08
Autres participations provisions pour dépréciation	-	-	-	-
Prêt et intérêts sur prêts	-	548 006	-	548 006
Total amortissement des immobilisations financières	-	548 006	-	548 006

Les immobilisations financières courantes sont composées d'un prêt et d'intérêts afférents à ce prêt.

Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6% à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxcinod signé avec cette société pour un montant de € 6 000 000 correspondants à \$ 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de 5 000 000 € sur les € 6 000 000 versés à la Société au titre du prêt. Au 31 décembre 2008, le montant du prêt portant intérêt s'élève à la somme de à € 944 000 intérêts inclus. Cette somme est nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, NicOx a procédé à une analyse des indices de perte de valeur de ce prêt et a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de € 548 000.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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	1 521 571	1 521 571	-
Autres créances clients ⁽¹⁾	1 106	1 106	-
Personnel et comptes rattachés	994	994	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	997 087	997 087	-
Etat, crédit d'impôt recherche ⁽²⁾	9 003 650	9 003 650	-
Créances sur filiale	3 835 956	3 835 956	-
Débiteurs divers	7 194	7 194	-
Total créances	15 367 558	15 367 558	-

- (1) Au 31 décembre 2007, les créances clients correspondaient exclusivement aux refacturations de certains frais de recherche et développement à la société Axcant, déduction faite des sommes refacturées à NicOx par Axcant au titre de ces mêmes frais. Suite à l'arrêt de leur collaboration et selon les termes de l'accord de résiliation signé le 3 juin 2008, Axcant a versé à NicOx la somme de USD 3 438 000 équivalent à € 2 220 000 pour le solde de cette créance au cours du premier semestre 2008.
- (2) Au 31 décembre 2008, la Société dispose d'une créance sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche d'un montant de € 9 003 650. Au cours du mois de Décembre 2008 une disposition fiscale de la Loi de finance rectificative 2008 a été adoptée, elle permet aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008. L'intégralité de cette créance a donc une échéance inférieure à un an.

Les créances clients s'élèvent à € 1 106 et € 2 222 625 respectivement au 31 décembre 2008 et 2007.

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 € 104 416 000 et à € 170 133 000 respectivement au 31 décembre 2008 et 2007. Les valeurs mobilières sont constituées principalement de fonds communs de placement monétaires et obligataires pour € 101 499 000.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à environ € 149 000 et € 2 662 000 respectivement au 31 décembre 2008 et 2007. Au 31 décembre 2008, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

Au 31 décembre 2008, la Société ne détient plus d'actions propres (cf note 1.2.6). Sur la période du 1er janvier 2008 au 29 mai 2008, la Société a racheté 155 543 actions pour une valeur d'environ € 1 673 000 et a revendu 166 939 actions pour une valeur d'environ € 1 774 000.

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).

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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 2008, les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance	
En €	
Frais de recherche et développement	1 177 254
Assurances	56 995
Loyer à payer	19 510
Activité promotionnelle	18 384
Divers	72 552
Maintenance	17 029
Total charges constatées d'avance	1 361 724

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2008, le capital social est composé de 47 492 112 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

Autorisé

	Au 31 décembre	
	2008	2007
Actions ordinaires de € 0,2 chacune.....	47 492 112	47 286 968

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.

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2007.....	38 048 033	7 610
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	47 286 968	9 457
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	205 144	41
Au 31 décembre 2008	47 492 112	9 498

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Les réserves indisponibles s'élèvent à € 68 000 respectivement au 31 décembre 2008 et 2007. 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 2007	47 286 968	9 457 394	291 492 756	67 760	(135 787 483)	165 230 427
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice	205 144	41 028	690 803	-	-	731 831
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	(65 820 594)	(65 820 594)
Au 31 décembre 2008	47 492 112	9 498 422	292 183 559	67 760	(201 608 077)	100 141 664

2.7.2- Bons de souscription d'actions

Au cours des exercices 2008 et 2007, la Société a autorisé l'émission de bons de souscription d'actions.

L'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires de la Société, réunie le 28 mai 2008, 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 16 avril 2008 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 29 mai 2008 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 29 mai 2008, expireront le 28 mai 2013. Chaque bon permet de souscrire à une action ordinaire, à un prix d'exercice de € 11,54.

Au 31 décembre 2008, 105 000 bons de souscription d'actions ont été exercés et 580 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 598 327 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2008 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	Jun 2003	Jun 2004	Jun 2005	Jun 2005	Jun 2006	Mai 2007	Mai 2008
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	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 juillet 2003	(1)	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013
Nombre d'actions par BSA(2)	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1,06109	1	1
Prix d'exercice par bon (en euros)	5,20	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54
BSA exercés	85 000	-	5 000	5 000	10 000	-	-
BSA en circulation	-	35 000	125 000	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	37 138,15	132 636,15	-	148 552,60	140 000	140 000

(1) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils sont 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) 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.

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 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.

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

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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.

L'ensemble de ces autorisations ayant expiré, le Conseil ne peut plus attribuer d'options sous ces autorisations au 31 décembre 2008.

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 2008, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par options(1)	Nombre total d'actions	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 2008	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :										
19/07/2001	26 000	1,46188	38 009	19/07/04	18/07/07	62,08	26 000	-	-	-
14/12/2001	27 450	1,44543	39 677	14/12/04	13/12/07	48,42	22 150	-	5 300	-
17/04/2002	72 750	1,79988	130 941	17/04/05	16/04/08	49,72	70 635	-	2 115	-
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24/07/05	23/07/08	16,57	14 000	-	-	-
03/10/2002	5 200	1,05308	5 476	03/10/05	02/10/08	14,10	700	-	4 500	-
13/11/2002	171 300	1,04234	178 552	(3)	12/11/08	15,67	137 229	-	34 071	-
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(3)	11/12/08	16,10	181 200	-	-	-
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15/04/06	14/04/09	2,02	-	2 117	80 883	2 245
23/07/2003	19 200	1,03620	19 895	23/07/06	22/07/09	5,12	7 900	5 800	5 500	6 158
Sous total	600 100		697 779				459 814	7 917	132 369	8 403
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :										
24/07/2002	30 000	1,00000	30 000	N/A	23/07/08	16,57	30 000	-	-	-
15/04/2003	200 000	1,01988	203 975	(4)	14/04/09	2,02	135 000	52 356	12 644	55 556
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19/10/07	18/10/10	3,60	6 000	62 000	16 700	65 794
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20/12/07	19/12/10	3,63	1 500	15 400	-	16 348
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06/04/08	05/04/11	4,08	14 000	180 000	13 000	191 015
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01/06/08	01/06/11	4,10	36 500	191 000	-	202 673
Sous total	766 100		801 310				223 000	500 756	42 344	531 386
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :										

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

02/06/2005	186 500	1,06073	197 826	02/06/08	01/06/11	4,10	9 000	177 500	-	188 366
05/07/2005	156 000	1,02409	159 758	05/07/08	04/07/11	3,93	94 500	61 500	-	65 258
13/10/2005	24 200	1,06124	25 682	13/10/08	12/10/11	4,07	-	24 200	-	25 682
15/12/2005	15 000	1,06113	15 917	15/12/08	14/12/11	3,53	-	15 000	-	15 917
30/01/2006	311 000	1,05687	328 686	30/01/09	29/01/12	3,49	48 500	262 500	-	278 564
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25/07/09	24/07/12	9,98	1 200	35 400	-	37 568
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25/10/09	24/10/12	11,44	12 900	39 100	-	41 493
29/03/2007	51 700	1,00000	51 700	29/03/10	28/03/13	17,44	-	51 700	-	51 700
23/05/2007	94 600	1,00000	94 600	23/05/10	22/05/13	20,63	6 700	87 900	-	87 900
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27/07/10	26/07/13	18,14	4 500	10 500	-	10 500
<i>Sous total</i>	942 600		983 009				177 300	765 300	-	802 948
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :										
26/10/2007	61 500	1,00000	61 500	26/10/10	25/10/13	16,62	7 500	54 000	-	54 000
18/12/2007	18 000	1,00000	18 000	18/12/10	17/12/13	12,26	-	18 000	-	18 000
23/01/2008	68 800	1,00000	68 800	23/01/11	22/01/14	10,66	3 700	65 100	-	65 100
03/04/2008	8 100	1,00000	8 100	03/04/11	02/04/14	9,37	2 700	5 400	-	5 400
29/05/2008	15 000	1,00000	15 000	29/05/11	28/05/14	11,70	-	15 000	-	15 000
25/07/2008	15 300	1,00000	15 300	25/07/11	24/07/14	8,76	-	15 300	-	15 300
<i>Sous total</i>	186 700		186 700				13 900	172 800	-	172 800
TOTAL	2 495 500		2 668 798				874 014	1 446 773	174 713	1 515 537

- (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 étaient exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.
- (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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

Au 31 décembre 2008		
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période.....	1 660 267	7,62
Attribuées pendant la période	107 200	10,44
Annulées pendant la période.....	(81 400)	7,50
Exercées pendant la période	(98 330)	2,56
Expirées pendant la période.....	(140 964)	15,93
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	1 446 773	6,81
Exerçables à la fin de la période	786 873	3,90

Au 31 décembre 2008, 174 713 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 1 446 733 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 515 537 actions.

2.7.4 - 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 d'administration 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.

Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé que l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à compter de 2008 serait conditionnée à l'accomplissement d'au moins 70% des objectifs de la Société pour l'année au cours de laquelle le Conseil décide l'attribution, ce qui implique que les bénéficiaires ne recevraient pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition correspondante dans l'hypothèse où ce critère ne serait pas rempli à la fin de l'année considérée.

Les conditions d'objectifs ayant été remplies par la Société au 31 décembre 2008, la totalité des actions gratuites attribuées en 2008 sont considérées comme définitivement acquises aux bénéficiaires (sous réserve de remplir les conditions de présence).

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2008, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie ⁽¹⁾	Actions attribuées	Date d'acquisition	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées	Actions en circulation	Actions livrées
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :							
23/05/2007	A	189 900	23/05/09		20 500	169 400	-
23/05/2007	B	155 900	23/05/11		2 000	153 900	-
27/07/2007	A	50 000	27/07/09		-	50 000	-
18/12/2007	A	15 000	18/12/09		-	15 000	-
23/01/2008	A	162 800	23/01/10		16 000	146 800	-
23/01/2008	B	105 000	23/01/12		-	105 000	-
29/05/2008	B	12 000	29/05/12		-	12 000	-
25/07/2008	A	14 000	25/07/10		-	14 000	-
25/07/2008	B	7 000	25/07/12		-	7 000	-
21/10/2008	A	5 800	21/10/10		-	5 800	-
21/10/2008	B	1 800	21/10/12		-	1 800	-
TOTAL		719 200			38 500	680 700	-

(1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 401 000 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 279 700 actions gratuites en circulation 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 90 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Au cours de l'exercice 2008, 308 400 actions gratuites ont été attribuées, aucune action n'a été livrée et 38 500 actions ont été annulées.

2.8 Provisions inscrites au bilan

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 € 26 000 au 31 décembre 2008 et à € (83 000) au 31 décembre 2007. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2008 s'élève à € 175 000 et à € 201 000 au 31 décembre 2007.

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	
	2008	2007
Taux d'actualisation.....	5,52%	5,48%
Augmentations futures des salaires.....	5%	5%
Tables de mortalité	INSEE 2008	INSEE 2007

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

	Au 31 décembre	
	2008	2007
Engagement à l'ouverture.....	201	118
Coût des services rendus.....	66	34
Coût financier.....	11	5
Gains et pertes actuariels.....	(103)	44
Engagement à la clôture.....	175	201

	Au 31 décembre	
	2008	2007
Taux d'actualisation.....	7,08%	5,48%
Augmentations futures des salaires.....	5%	5%
Tables de mortalité.....	INSEE 2008	INSEE 2007

	Au 31 décembre	
	2008	2007
Engagement à l'ouverture.....	201	118
Coût des services rendus.....	66	34
Coût financier.....	11	5
Gains et pertes actuariels.....	(103)	44
Engagement à la clôture.....	175	201

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 la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle de la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de 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. 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 € 3 318 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2008. 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 € 1 726 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2008. 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 2008.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2008, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de € 957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2008.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma d'une part et avec Archimica, d'autre part, ces deux sociétés ont adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières que la Société estime, dans l'un et l'autre cas, sans fondement.

Un autre litige fournisseur en cours au 31 décembre 2007 a été transigé sans impact financier supplémentaire sur la période. Ce litige n'avait fait l'objet d'aucune provision au 31 décembre 2007.

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan En €	01.01.08	Dotations	Utilisation	Reprises	31.12.08
<u>Provisions pour risques et charges</u>					
Provision pour perte de change sur dettes et créances	14 230	274 369			288 599
Autres provisions pour risques	-	877 650	719 400	158 250	-
Provisions pour retraite	201 409	-		26 276	175 133
Total des provisions pour risques et charges	215 639	1 152 019	719 400	184 526	463 732
<u>Provisions pour dépréciations</u>					
Des actifs financiers	1 384	752 950 ⁽¹⁾	1 384		752 950
Des actifs circulant	312 613		312 613		
Total des provisions pour dépréciation	313 997	752 950	313 997		752 950

(1) La provision pour dépréciation des actifs financiers inclut € 205 000 de provision pour dépréciation sur des valeurs mobilières de placement et € 548 000 de provision pour dépréciation de prêt (voir note 2.3).

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			-	-
Fournisseurs & comptes rattachés	15 082 896	15 082 896	-	-
Personnel, charges à payer	1 308 225	1 308 225	-	-
Organismes sociaux	1 017 730	1 017 730	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	94 185	94 185	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	4 304 763	4 304 763	-	-
Total des dettes	21 807 799	21 807 799	-	-

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « Fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à € 7 824 145 et correspond pour l'essentiel à des honoraires et des frais de recherche. Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Fournisseurs factures non parvenues	
En €	
Frais généraux et honoraires divers	640 180
Frais de recherches	7 183 965
Total Fournisseurs factures non parvenues	7 824 145

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 €	
Personnel autres charge à payer	12 633
Dettes provisionnées pour congés payés	423 061
Personnel primes à payer	872 531
Provisions charges sociales	523 072
Charges sociales à payer	494 658
Etat autres charges à payer	94 185
Total des charges fiscales et sociales à payer	2 420 140

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 2 750 heures (contre 1 854 heures cumulées au 31 décembre 2007).

2.10 Produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à € 1 119 000 au 31 décembre 2008 et à € 1 481 000 au 31 décembre 2007. Au 31 décembre 2008, ils proviennent :

- 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 ;
- du paiement de € 3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2008 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de dix huit mois à compter de la date de facturation ;

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 dix huit mois comme indiqué ci-dessus), étant précisé que la durée d'implication de la Société est variable selon les avancées et les résultats obtenus comme indiqué en note 2.13.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Au 31 décembre 2008, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2007	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2008
(en milliers d'€)				
Pfizer.....	916	3 000	(2 797)	1 119
Merck.....	565		(565)	0
Total.....	1 481	3 000	3362	1 119

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 2008 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

Ecarts de conversion Actif :

En €

Créances sur filiale en devises.	220 353
Trésorerie et disponibilités	775
Dettes fournisseurs	67 396
Autres	73
Total écarts de conversion Actif :	288 599

Au 31 décembre 2008, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

Ecarts de conversion Passif :

En €

Dettes fournisseurs	154 416
Dettes sur filiales	157 470
Trésorerie et disponibilité	251 806
Autres	5 181
Total écarts de conversion Passif :	568 873

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de € 63 224 998 au 31 décembre 2008 et € 41 523 849 au 31 décembre 2007.

2.13. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société sont constitués principalement 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

société est le naproxénod 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 ayant impacté les exercices 2008 et 2007 sont décrites ci-après.

2.13.1- Axcán Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx et Axcán Pharma Inc. (« Axcán »), 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, Axcán bénéficiait 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, Axcán 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 a été 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 avait comptabilisé à ce titre un montant de € 277 000 en chiffre 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, Axcán 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 Axcán et NicOx avaient pris la décision de ne pas poursuivre le développement du NCX 1000 et de mettre un terme à l'étude.

2.13.2- 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 USD 1 000 000 à NicOx 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 2008, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de € 565 000 en chiffre d'affaires (contre € 3 843 000 au cours de l'exercice précédent), correspondant au solde de chiffre d'affaires restant à étaler sur la période d'implication du Groupe.

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 sélectionné. Ces paiements ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2007.

En mai 2008, Merck a initié la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des volontaires hypertendus visant à la sélection du ou des composés qui seront éventuellement retenus pour la phase 2.

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-

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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 programme de recherche centré sur l'identification de candidats têtes de série au développement, alors que Merck finance et gère toutes les activités de développement précliniques et cliniques sur les composés sélectionnés.

2.13.3- 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. 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 reconnus en chiffre d'affaires en 2005. En 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 (PF – 03187207) 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 cours du premier semestre 2007. En janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une deuxième étude clinique de phase 2 sur le composé PF – 03187207 visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients atteints de glaucome. En mai 2008, NicOx a annoncé les résultats de la première étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée aux Etats-Unis par Pfizer. En août 2008, NicOx a annoncé les résultats de la deuxième étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée en Asie par Pfizer. Suite aux résultats des études menées aux Etats-Unis et au Japon, Pfizer a décidé de ne pas lancer de programme de développement de phase 3 pour le composé PF – 03187207. Au 31 décembre 2008, NicOx et Pfizer discutent des droits du PF – 03187207 pour permettre la poursuite de son développement et sa commercialisation éventuelle.

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 septembre 2008, NicOx et Pfizer ont convenu d'étendre de six mois supplémentaires leur collaboration au titre de la phase de recherche sans versement additionnel. En conséquence, Pfizer dispose, jusqu'en novembre 2009, 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 de mars 2006 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 conduisent 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.

En contrepartie de la signature de cet accord, 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. En mars 2007, un nouveau paiement de € 3 000 000 au titre du financement de la

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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. En janvier 2008, NicOx a annoncé la signature de la prolongation de son accord de collaboration de mars 2006. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord s'est traduite en mars 2008 par le versement à NicOx de € 3 000 000 au titre du financement de la recherche.. Au 31 décembre 2008, NicOx a comptabilisé au titre de cet accord avec Pfizer un montant de € 2 797 000 en chiffre d'affaires (contre € 5 500 000 au cours de l'exercice précédent).

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaire de la société est constitué exclusivement de contribution de partenaires dans le cadre des accords de co-développement décrits ci-dessus.

Au 31 décembre 2008, le chiffre d'affaire généré par les contributions de partenaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires provenant de contribution de partenaires	
En €	
Pfizer	2 500 000
Total	2 500 000

Autres produits - redevances pour concessions de brevet

Les autres produits sont composés de redevances pour concessions de brevet et de la refacturation de certains coûts aux filiales.

Au 31 décembre 2008, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits en €	
Redevances pour concessions de brevets Merck	564 756
Redevances pour concessions de brevets Pfizer	297 619
Refacturation à NicOx SRL	255 992
Refacturation à NicOx Inc	914 773
Autres produits	319 786
Total	2 352 926

2.15 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2008, les charges et produits exceptionnels de NicOx S.A. s'analysent comme suit

Charges Exceptionnelles	
En €	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	7 168 612
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	49 133
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	
Total des charges exceptionnelles	7 217 745

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Produits Exceptionnels	
En €	
Produits exceptionnels sur opérations des gestions	
Produits exceptionnels sur opérations en capital	11 449
Reprise sur provisions et transferts de charges	
Total des produits exceptionnels	11 449

Les charges exceptionnelles sur opérations en gestion incluent des indemnités de rupture de contrat d'un montant de € 6 449 000 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.

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 sont les suivants :

	Notes	Total	Paielements dus par période		
			(en milliers d'€)		
Obligations contractuelles			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location simple.....	2.16.1	1 021	285	736	-
Contrats de location financement (1).....	2.16.2	22	8	14	-
Contrats de sous-traitance et maintenance	2.16.3	862	463	399	-
Engagements de R&D.....	2.16.4	9 460	9 098	362	-
Engagements Commerciaux	2.16.6	10 333	10 333	-	-
Total		21 698	20 187	1 511	

(1) L'impact de l'actualisation des engagements de location financement au 31 décembre 2008 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	6 411
Autres engagements de R&D.....	2.16.4	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	2.16.5	2 156
Total.....		9 078

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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.

A la connaissance de la Société, 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 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; il s'agit d'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 € 285 000 au 31 décembre 2009 et de € 736 000 au 31 décembre 2014, soit un total de € 1 021 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2008, et 31 décembre 2007 s'élèvent respectivement à € 352 000 et € 280 000.

2.16.2- Contrats de location financement

La Société finance l'acquisition de certains équipements au travers de contrats de location financement.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 8 000 au 31 décembre 2009 et de € 14 000 au 31 décembre 2014, soit un total de € 22 000.

Les charges de location financement pour les exercices clos au 31 décembre 2008 et 2007 s'élèvent respectivement à € 10 000 et € 23 000.

Immobilisations en location financement				
en milliers d'€				
Postes du bilan	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		De l'exercice	Cumulées	
Matériel informatique	75	15	47	28
Totaux	75	15	47	28

2.16.3- Contrats de sous-traitance et de maintenance

La Société fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements. Les assurances et souscriptions documentaires ne sont pas retenues comme des engagements.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 463 000 au 31 décembre 2009 et de € 399 000 au 31 décembre 2014, soit au total € 862 000.

2.16.4- Engagements de Recherche et Développement

La Société 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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de € 9 098 000 au 31 décembre 2009 et de € 362 000 au 31 décembre 2014, soit au total € 9 460 000.

Certains accords prévoient que, dans le cas où les résultats obtenus seraient brevetables, la Société 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 pourrait être amenée à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de € 6 411 000 (au taux de clôture au 31 décembre 2008 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 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 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 € 2 156 000 (au taux de change du 31 décembre 2008 pour les montants en dollar US).

2.16.6- Engagements Commerciaux

L'accord signé au cours du premier semestre 2008 entre NicOx et la société de chimie fine Archimica pour la production commerciale du principe actif du naproxcinod a été dénoncé par NicOx le 20 novembre 2008. En conséquence il ne résulte plus au 31 décembre 2008 d'obligations de NicOx vis à vis la société Archimica.

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod. Selon cet accord, NicOx prévoit que les premières livraisons en quantité significatives seront effectuées à partir du 4ème trimestre 2009. A ce titre, NicOx est engagé à hauteur de € 10 300 000 à moins d'un an.

En totalité, les échéances annuelles minimales futures des engagements Commerciaux sont de € 8 833 000 à moins d'un an.

2.16.7- Autres contrats ayant un impact financier indéterminé

La Société a signé un certain nombre de contrats avec des prestataires de services, notamment pour le développement de méthodes de synthèse des composés de NicOx et pour la production commerciale du principe actif et des gélules du naproxcinod, 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 2008.

En septembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Cet accord vise à assurer l'approvisionnement de gélules de naproxcinod en quantité nécessaire pour supporter le succès de son lancement commercial.

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod.

2.16.8- Prêts

Le 12 février 2008, NicOx avait accordé un prêt à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture signé avec cette société, pour un montant de € 6 000 000, payables en 9 mensualités. NicOx a mis fin à cet accord le 20 novembre 2008. En conséquence il ne résulte plus au 31 décembre 2008 d'engagements hors bilan de NicOx vis à vis la société Archimica.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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 € 924 000 en 2008. Au 31 décembre 2007, les rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux se sont élevées à environ € 907 000 et ont concerné 7 personnes.

Le montant global des rémunérations des administrateurs au titre des exercices 2008 et 2007 se répartit comme suit :

	2008	2007
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(880)	(864)
Avantages à long terme.....	(44)	(43)
Total	(924)	(907)

(1) dont pour 2008 et 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 2008, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA, d'options ou d'actions	Nombre actions par option	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions.....	3,94	20 000	1,06109	21 221,80	18-oct-09
Bons de souscription d'actions.....	4,08	120 000	1,06109	127 330,80	01-juin-10
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	1	120 000	28-mai-13
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	1,06109	127 330,80	31-mai-11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	1	120 000	22-mai12
Options de souscription d'actions...	2,02	25 000	1,06109	26 528	15-avr-09
Options de souscription d'actions...	4,08	40 000	1,06109	42 444	06-avr-11
Options de souscription d'actions...	4,10	80 000	1,06109	84 888	02-juin-11
Options de souscription d'actions...	3,49	53 500	1,06109	56 769	30-janv-12
Actions gratuites.....	-	53 500	-	53 500	-
Actions gratuites.....	-	37 000	-	37 000	-

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.18 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

	Ernst & Young Audit				PriceWaterhouseCoopers Audit/ Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007
Audit								
□ Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur (1)	116 400	188 011	73,7	73,2	79 440 ⁽³⁾	170 353 ⁽⁴⁾	96,9	97
• Filiales intégrées globalement (2)	35 630	44 850	22,6	17,5	-	-	-	-
□ Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	5 954	24 030	3,7	9,3	2 500 ⁽⁴⁾	5 190 ⁽⁴⁾	3,1	3
• Emetteur	-	-	-	-	-	-	-	-
• Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	157 984	256 891	100	100	81 940	175 543	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>	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	157 984	256 891	100	100	81 940	175 543	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.

(3) Montant versé à Deloitte & Associés

(4) Montant versé à PriceWaterhouseCoopers

2.19 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 72 salariés, dont 47 personnes dans le département Recherche et Développement et 25 personnes dans les autres services.

2.20 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 2008 : € 9 003 650
- Déficit ordinaire indéfiniment reportable : € 235 241 772

2.21 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.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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)	1 553 338	(65 754)
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		
Cautions et avals donnés par la Société		
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	8 312 367	3 709 561
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2008)	164 882	37 115
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—

2.22 Relations avec les parties liées

Le 29 septembre 2008, un accord de confidentialité a été conclu entre NicOx et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est administrateur de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine l'Assemblée générale ordinaire.

Le Conseil d'administration de la Société a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de license soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2006.

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 naproxenol. Ce contrat, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoyait 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 a été soumis à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention est arrivée à son terme le 31 décembre 2008.

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 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 est arrivé à son terme le 28 février 2008. Il a été remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1er mars 2008, et daté du 31 janvier 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. Cette convention a été soumise à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention a pris fin le 28 février 2009.

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 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 2008, 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.

Deux 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 2008 :

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 16 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Srl. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Srl l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Srl € 67 449 au titre de cette convention.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 17 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Inc. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Inc. l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Inc € 11 593 au titre de cette convention.

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 2008 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 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 2008, les charges comptabilisées chez NicOx Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à € 8 312 367. 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 1er 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.
- 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. En 2008, NicOx Srl a facturé un total de € 40 001 à NicOx SA au titre de cette convention
- 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 naproxcinod aux Etats-Unis. En 2008, les charges comptabilisées chez NicOx Inc et refacturées à NicOx SA se sont élevées à € 3 664 761. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.
- 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.
- 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 2008, 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,

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Srl € 127 704 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 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Inc. € 160 484 au titre de cette convention.

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2008 et 2007 est décrit en note 2.17.

2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A au 31 décembre 2008. 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.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2008

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

	31-déc-08	31-déc-07	31-déc-06	31-déc-05	31-déc-04
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	9 498 422	9 457 394	7 609 607	6 429 180	6 429 180
- ordinaires	47 492 110	47 286 968	38 048 033	32 145 898	32 145 898
- à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription et actions gratuites	2 794 564	2 769 367	2 021 450	1 101 900	1 101 900
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	2 880 388	3 235 199	2 660 898	593 478	848 082
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	(69 619 157)	(32 570 414)	(24 861 789)	(14 320 741)	(13 496 558)
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	3 729 201	3 858 267	1 224 705	165 230	128 856
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	69 362	(438 637)	46 918	(120 337)	(802 099)
Résultat net	(65 820 594)	(29 150 784)	(23 590 166)	(14 275 848)	(14 169 801)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	(1,39)	(0,61)	(0,62)	(0,44)	(0,42)
Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	(1,39)	(0,62)	(0,62)	(0,44)	(0,44)
Résultat net dilué	(1,31)	(0,58)	(0,59)	(0,42)	(0,43)
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	70	57	43	35	28
Masse salariale	6 340 260	5 077 387	3 981 012	2 948 286	1 888 330
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales...]	2 954 520	2 047 006	1 499 005	1 166 316	749 229

5.3.3. Valeurs mobilières détenues en portefeuille

Conformément aux dispositions de l'article L.232-7 du Code de commerce, nous vous informons qu'un inventaire des valeurs mobilières détenues en portefeuille par la Société à la clôture de l'exercice écoulé est annexé aux comptes annuels qui vous sont présentés.

5.3.4. Dépenses somptuaires

Aucune dépense somptuaire au sens des articles CGI 223 quarter et 39-4 du Code général des impôts n'a été engagée par NicOx au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX

Au titre des exercices 2007 et 2008, 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/ Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007
Audit								
<input type="checkbox"/> Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur (1)	116 400	188 011	73,7	73,2	79 440 ⁽³⁾	170 353 ⁽⁴⁾	96,9	97
• Filiales intégrées globalement (2)	35 630	44 850	22,6	17,5	-	-	-	-
<input type="checkbox"/> Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	5 954	24 030	3,7	9,3	2 500 ⁽⁴⁾	5 190 ⁽⁴⁾	3,1	3
• Filiales intégrées globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	157 984	256 891	100	100	81 940	175 543	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
<input type="checkbox"/> Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
<input type="checkbox"/> Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous total</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	157 984	256 891	100	100	81 940	175 543	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.

(3) Montant versé à Deloitte & Associés.

(4) Montant versé à PriceWaterhouseCoopers.

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 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 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 Celera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine), de l'INSERM (France) et bioMérieux (France). Il était administrateur de Applera Corporation (société américaine) jusqu'en juin 2008. 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. Du 1^{er} mai 2006 au 1^{er} mai 2008, le Dr. Lassen a été 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. Le Dr. Lassen a été Président Directeur Général de NsGene A/S de 1999 à 2008, et administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008. Il est Président du Conseil d'administration de Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de 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 Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

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 administrateur de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), d'Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine) PhRMA (association américaine) et de Harvard Sleep Division. Il est également Co-Président de l'association PA Biotechnology et consultant pour les sociétés HealthCap Fund/ Odlander Fredrikson & Co et MPM Asset Management/MPM Bioventures IV. Frank Baldino, Jr. peut être contacté au 41, Moores Road, Frazer PA 19355, 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., de Cerimon, Inc. et de Valéritas, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Memory Pharmaceuticals (société américaine) et 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 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'Enzon Pharmaceuticals, Inc. (société américaine), de Bio One Capital (société singapourienne), de Novo A/S (société danoise), EUSA Pharma et de C Bio Ltd (société Australienne). Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française. Il est vice-Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio (société singapourienne). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (SWMF) Life Science Venture Fund, GP, LLC (société américaine). Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J6BD– UK, Société anglaise pour laquelle il intervient en qualité de consultant sénior.

En application de l'article 13 des statuts de la Société, les administrateurs de la Société sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires pour une durée de six années.

Leurs fonctions prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice écoulé tenu dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les fonctions d'administrateur prennent également fin lorsqu'est atteinte la limite d'âge pour exercer cette fonction, fixée à 75 ans. L'administrateur atteint par cette limite d'âge est considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire annuelle, laquelle prend acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Il est précisé que les mandats de Messieurs Jorgen Buus Lassen et Bengt Samuelsson viennent 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 ils auront atteint la limite d'âge fixée par les statuts.

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, un mandataire social est lié à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu à effet du 1^{er} mars 2008 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 2009, 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 18 décembre 2007. Cet accord a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 12 février 2008. Il a été soumis au vote de l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 par une résolution qui a été rejetée par l'assemblée.

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 2008 ainsi que tout autre mandat exercé 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 pour 2010	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 3/7/1934	12/16/1998	6/3/2004	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2008	Administrateur	Président du Conseil d'administration	Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S	A/S	Kobenhavn V – Danemark	2003	Pas de date d'échéance	Président Directeur Général de NeuroSearch A/S (Ballerup – Danemark) de 1998 au 1 mai 2006
					Administrateur	Pharmexa A/S	A/S	Horsholm – Danemark	1997	Pas de date d'échéance	Administrateur de Bavarian Nordic A/S (Kvistgard – Danemark) de 1997 à 2006
					Administrateur et Directeur scientifique	Effector A/S	A/S	Kobenhavn - Danemark	1989 and 2006	Pas de date d'échéance	Directeur scientifique et administrateur NeuroSearch A/S de 2006 à 2008

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	Enzon Pharmaceuticals	Inc	Bridgewater – USA	11/11/2004	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2008	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration de Celltech Group Ltd jusqu'en 2004
					Administrateur	Bio One Capital Pte	Ltd	Singapour – République de Singapour	1/11/2004	Pas de date d'échéance	Executive Vice Président et Président de la Recherche et du Développement de Pharmacia Corp. (Peapack, New Jersey – USA) de 1995 à 2003
					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	Inc	Oxford, England	1/01/2007	-	Administrateur de Elan Corporation Plc. (Dublin – Irlande) de mai 2005 à décembre 2006
					Consultant Sénior	Essex Woodlands Health Ventures UK	Ltd	London – UK			Administrateur de ABio (Singapour – République de Singapour) de 2003 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	
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	Novoxel	SA	Paris – France	12/2004	-	Membre du Conseil scientifique de CBio Pty (Brisbane – Australie) jusqu'en octobre 2006
					Président du Conseil scientifique	SWMF (South West Michigan First) Life Science Venture Fund GP	LLP	Kalamazoo, Michigan – USA	2005	Pas de date d'échéance	Membre du Conseil scientifique de Healthcap AB (Stockholm – Suède) jusqu'en décembre 2006
					Vice Président	S*Bio	Ltd	–Singapour – République de Singapour	-	-	Président du Conseil d'administration de Inion Oy (Tampere – Finlande)
					Administrateur	CBio	Ltd	Brisbane – Australie	-	-	Administrateur KDII, société suédoise
					-	Schering Plough	-	Kenilworth – NJ, 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	
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)	Vice-président et Administrateur de Millennium Pharmaceuticals de 2002 à 2004
					Président	Elixir Pharmaceuticals	Inc	Cambridge, MA - USA	2004	Pas de date d'échéance	Président de Ikaria jusqu'en 2006
					Président	Cerimon	Inc	Boston, MASouth San Francisco, CA - USA	2005	2008 (renouvellement annuel)	Président de ViaCell jusqu'en 2007
					Directeur associé	Deerhaven Partners	-	Bodega, CA - USA	2004	Pas de date d'échéance	Administrateur de Windhover Information jusqu'en 2008
					Administrateur	Memory Pharmaceuticals		Montvale, NJ	2006	2008	
					Administrateur	New England Healthcare Institute		Cambridge, MA	2006		
					Administrateur	BIO Ventures for Global Health		Washington DC	2005		
					Associé principal	MPM Capital	LLC	Boston MA	2005		
					Président	Valeritas	Inc.	Parsippany, NJ, USA	2008	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	Date d'échéance du mandat en cours	
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	
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	-	
					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	Quarter 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, Jr. 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	1993	Juin 2008	Administrateur d'Exonhit (France)
					Administrateur	Celera Corporation (suite à une scission de Applera)	-	Alameda, CA ,USA	Juin 2008	-	Membre du Conseil de surveillance de Boehringer Mannheim (Allemagne)
					Administrateur	INSERM		Paris-France	2006		
					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 25 juillet 2008, 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 d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB), 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.

Il est précisé que le contrat de consultant de Göran Ando est venu à expiration le 31 décembre 2008 et n'a pas été renouvelé.

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 de déclarations effectuées en décembre 2008, 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 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 2008.

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 2008 s'est déroulée le 17 décembre 2008. Le Conseil d'administration a 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 2008, 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 2008 se répartit comme suit :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
23/01/2008	5	7
28/02/2008	6	7
03/04/2008	7	7
29/05/2008	6	7
25/07/2008	7	7
21/10/2008	7	7
17/12/2008	7	7
Pourcentage	91,84%	–

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 2008, notamment délibéré sur les points suivants : approbation du budget 2008 ; objectifs Société pour 2008 ; contrat de fourniture du principe actif avec Archimica et DSM ; attribution d'options de souscription d'actions ; attribution gratuite d'actions ; 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 2007 et affectation du résultat ; examen de l'activité de la Société au cours de l'exercice 2007 ; rapport de gestion pour 2007 ; examen des conventions visées aux articles L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ; examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ; rapport du conseil sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; document de référence pour 2007 ; convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général ; convocation des assemblées générales ordinaire et extraordinaire, ordre du jour, résolutions et rapport sur les résolutions ; rapport spécial sur les options de souscription ou d'achat d'actions ; rapport spécial sur les actions gratuites ; rapport sur les opérations d'achat d'actions de la Société (article L.225-109 du Code de commerce) ; présentation du rôle du Comité d'entreprise de la Société ; compte rendu des assemblées générales ; comptes consolidés du premier trimestre 2008 ; émission de bons de souscription d'actions ; arrêté des comptes semestriels consolidés et du rapport financier semestriel ; budget prévisionnel 2008 révisé ; évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; approbation préalable d'un accord soumis à l'article L.225-38 du Code de commerce ; information financière trimestrielle consolidée ; assurance responsabilité des mandataires sociaux ; constatation de l'augmentation du capital social suite à l'exercice d'options et de bons de souscription d'actions ; convocation des assemblées de porteurs de bons de souscription d'actions ; budget 2009 ; composition des comités d'audit, des rémunérations et de gouvernement d'entreprise ; risques auxquels la Société est exposée ; fonctionnement du Conseil d'administration ; liens entre administrateurs et entre les administrateurs et les entités du groupe ; jetons de présence pour 2008 ; rémunération variable du Président directeur général pour 2008 ; rémunération du Président directeur général pour 2009 ; réunions du Comité scientifique ; réalisation des objectifs société pour 2008 (et acquisition irrévocable des actions gratuites allouées en 2008) ; objectifs société pour 2009 ; budget pour 2009 ; recommandations AFEP/MEDEF sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur

un marché réglementé ; examen des activités et de la stratégie de la Société, notamment la recherche d'un partenariat sur le naproxinod.

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 18 décembre 2007, a fixé la rémunération du Président Directeur Général pour 2008, ainsi que la part variable de sa rémunération pour 2007. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, a fixé la rémunération du Président Directeur Général pour 2009, ainsi que la part variable de sa rémunération pour 2008 (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 6 personnes :

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (55)	1996	Président Directeur Général
Pascal Pfister (50)	2007	Chief Scientific Officer
Eric Castaldi (44)	1998	Directeur Financier
Sanjiv Sharma (53)	2007	Vice President Commercial Affairs
Gavin Spencer (39)	2005	Vice President Business Development
Elizabeth Robinson (53)	2006	Président de NicOx Research Institute Srl.

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 Novoxel 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.

Elizabeth Robinson est Président de NicOx Research Institute Srl depuis janvier 2006. Le Dr. Robinson a une grande expérience du développement de composés pharmaceutiques innovants. Le Dr. Robinson est membre fondateur et actionnaire de Relivia Srl, une société italienne spécialisée dans le domaine de la dermatologie. Elle a été Directeur de la division du développement chez Recordati Italie (1990-1996) ; consultante en développement technologique auprès de Techint Engineering Company (1988-1990) ; Vice-Président, New Technology Ventures Europe, de Genzyme (1985-1988) ; Chercheur (visiting scientist) au MIT (1984-1987) ; Assistante au MIT (1983) et Assistante de recherche post-doctorale au MIT (1982-1984). Le Dr. Robinson a obtenu un Phi Beta Kappa du Wellesley College en 1977, un MS en chimie en 1979 et un Doctorat en biotechnologie du Massachusetts Institute of Technology (MIT) en 1982. Le Dr. Robinson est également membre des « Italian Angels for Growth » et du groupe « First Generation » en Italie. Elle est membre de la Commission Fulbright en Italie.

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.

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.

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.

Gavin Spencer est Vice President Business Development. Le Dr. Spencer est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen en Ecosse. Il dispose de plus de 14 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, notamment dans le développement de produits, la recherche, l'évaluation et la concession de licences de nouvelles technologies. Avant de rejoindre NicOx en 2005, le Dr. Spencer était Senior Manager, New Technologies and Product Innovation au sein de Novartis Consumer Health, à Nyon, en Suisse, où il était responsable de la recherche, l'évaluation et la gestion de la faisabilité du développement de nouvelles technologies. Précédemment, il a travaillé 7 ans chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits.

Il est précisé que jusqu'au 9 juin 2008, le Comité de Direction était composé de 9 personnes (Michele Garufi, Président Directeur Général ; Pascal Pfister, Chief Scientific Officer ; Eric Castaldi, Chief Financial Officer ; Damian Marron, Executive Vice President Corporate Development ; Staffan Strömberg, Vice President Drug Development ; Ennio Ongini, Vice Président de la Recherche ; Maarten Beekman, Vice President Clinical Development ; Philippe Serrano, Vice Président Affaires Règlementaires ; Sanjiv Sharma, Vice President Commercial Affairs). Le 9 juin 2008, il a été décidé de restreindre le Comité de direction pour accroître sa flexibilité. Les Vice Présidents de la Société sont désormais invités à participer aux réunions en fonction des sujets de l'ordre du jour.

En janvier 2009, il a été décidé d'intégrer au Comité de direction Elisabeth Robinson, co-fondateur de la Société et Président de NicOx Research Institute Srl et Gavin Spencer, Vice Président Business Development.

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'Edinburgh. 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 10 juin et le 5 décembre 2008.

Lors de la réunion du 10 juin 2008, le Comité scientifique a notamment examiné les projets de recherche de la Société, les activités relatives au projet d'identification d'autres CINODs, les activités conduites dans le cadre des collaborations avec Merck et Pfizer, les travaux conduits sur les bio-marqueurs de l'oxyde nitrique, les travaux concernant l'oxyde nitrique dans les fonctions musculaires et les travaux conduits sur les NO-bionomics.

Lors de la réunion du 5 décembre 2008, le Conseil scientifique a examiné les progrès réalisés dans les projets de recherche de la Société, des données récentes concernant le composé phare naproxcinod, l'avancement du projet d'identification d'autres CINODs et les potentielles implications thérapeutiques, les bénéfices additionnels à évaluer concernant la technologie de la société et un point des programmes actuellement en développement, tant en interne que dans le cadre d'un partenariat.

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 2008, onze réunions de Comités de consultation *ad hoc* ont été organisées concernant le naproxcinod:

- Le 7 février 2008, a été organisée la réunion d'un Comité ad hoc regroupant des experts des domaines de la cardiologie et de la néphrologie. Les objectifs de cette réunion étaient de consulter ces 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 naproxcinod et la communication associée au naproxcinod ;
- Les 23 juillet 2008, 19 août 2008 et 28-29 août 2008, ont été organisées des réunions de Comités ad hoc réunissant des experts en rhumatologie, néphrologie et cardiologie. Les objectifs de ces réunions étaient de consulter les experts concernant les problématiques de pression artérielle associées au traitement de l'arthrose par anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la COX 2, ainsi que d'examiner la communication relative au naproxcinod. Les experts ont dans ce cadre émis des recommandations d'études mécanistiques et d'études cliniques de phase 3b/4 pouvant être menées afin d'obtenir des données additionnelles sur le naproxcinod ;
- Le 13 octobre 2008, a été organisée la réunion d'un comité ad hoc afin de présenter aux experts en cardiologie réunis les résultats relatifs à la pression artérielle obtenues dans les études cliniques HCT 3012-X-301 et HCT 3012-X-302 concernant le naproxcinod ;
- Les 6 et 7 novembre 2008, a été organisée la réunion d'un comité ad hoc d'experts afin d'examiner les mécanismes d'action de l'oxyde nitrique et les axes de communication correspondant pouvant être utilisés pour le naproxcinod ;
- Le 14 novembre 2008, a été organisée la réunion d'un comité ad hoc afin de présenter aux experts réunis les résultats de l'étude clinique HCT 3012-X-302 concernant le naproxcinod ;
- Les 20 et 21 novembre 2008, a été organisée la réunion d'un comité ad hoc réunissant des experts en gastro-entérologie afin d'examiner l'ensemble des données de gastro-entérologie obtenues dans le cadre des études cliniques sur le naproxcinod. Les experts ont également été consultés sur la communication en ce domaine susceptible d'être associée au naproxcinod, et ont émis des recommandations d'études mécanistiques et d'études cliniques de phase 3b/4 pouvant être menées afin d'obtenir des données additionnelles sur le naproxcinod ;
- Le 11 décembre 2008, a été organisée la réunion d'un comité ad hoc réunissant des pharmaciens d'officine et des pharmaciens d'hôpitaux afin d'examiner les questions relatives au conditionnement envisagé pour le naproxcinod ;
- Enfin, deux réunions ont été organisées lors de conférences scientifiques internationales : l'une pendant l'ASH (American Society of Hypertension) concernant les domaines cardiovasculaire et

rénaux, et l'autre pendant l'EULAR (European League Against Rheumatism) concernant le domaine gastro-entérologique.

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 2008, 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 17 décembre 2008, 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 25 juillet 2008, 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 27 juillet 2007.

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 2008, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 100% à ces cinq réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2007, y compris l'examen des engagements hors bilan ; la mise en œuvre de SAP et HFM; la revue de l'information financière trimestrielle consolidée ; le rapport financier semestriel ; l'examen de la mise en œuvre du contrôle interne et de processus d'évaluation des risques, les principaux axes du business plan pour 2009-2013, le budget consolidé pour 2009.

Le Directeur Financier a participé aux cinq réunions du Comité d'audit en 2008. Les Commissaires aux comptes ont participé à trois des cinq réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2008, le Comité des rémunérations était composé de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson (décision du Conseil d'administration du 18 décembre 2007). Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 17 décembre 2008, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 25 juillet 2008 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 , compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB, société à laquelle NicOx a consenti une licence) et préside le Comité scientifique de la Société, 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 2008, le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois. Le taux de présence était de 100% pour les réunions du 25 mars 2008 et du 12 décembre 2008, de 66% pour celle du 20 juin 2008. 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 2009; la masse salariale pour 2008 et pour 2009; 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 AFEP/MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées.

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 ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites 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 2008, 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 17 décembre 2008, 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 25 juillet 2008, 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 2008, 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 recommandations AFEP/MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

La Société se réfère aux recommandations du rapport consolidé AFEP – MEDEF sur le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées.

6.3 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Lors de sa réunion du 17 décembre 2008, le Conseil d'administration a pris connaissance des recommandations AFEP-MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées. Il considère que ces recommandations s'inscrivent dans la démarche de gouvernement d'entreprise de la société. En conséquence, en application de la loi du 3 juillet 2008 transposant la directive communautaire 2006/46/CE du 14 juin 2006, le code AFEP-MEDEF ainsi modifié est celui auquel se réfère la société pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37 du Code de commerce à compter de l'exercice en cours.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2008 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2008 (7 personnes) s'est élevé à environ € 880 380 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat).

6.3.1 Dirigeants mandataires sociaux

La Société ne compte qu'un seul mandataire social dirigeant au sens de la recommandation de l'AMF du 22 décembre 2008 relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux : son Président directeur général, Michele Garufi.

6.3.1.1. Rémunération du Président Directeur Général de la Société

<i>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées</i>		
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2007	Exercice 2008
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	484 029 €	500 380 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (cf. 6.3.1.2)	Non Applicable	Non Applicable
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (cf. 6.3.1.3)	151 662 €	73 257 €
TOTAL	635 691 €	573 637 €

<i>Tableau récapitulatif des rémunérations</i>				
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2007		Exercice 2008	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000 €	330 000 €	330 000 €	330 000 €
-rémunération variable	148 500 €	200 000 € ⁽¹⁾	165 000 €	148 500 € ⁽²⁾
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature ⁽³⁾	5 529 €	5 529 €	5 380 €	5 380 €
TOTAL	484 029 €	535 529 €	500 380 €	483 880 €

(1) Rémunération variable attribuée à Michele Garufi au titre de l'exercice 2006 et versée en 2007.

(2) Rémunération variable attribuée à Michele Garufi au titre de l'exercice 2007 et versée en 2008.

(3) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan.

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi Président Directeur Général Mandat du 01/06/2005 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010		X		X	X (cf. 6.3.1.4)			X

La rémunération brute fixe versée en 2008 à Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, s'est élevée à € 330 000, en application des délibérations du Conseil d'administration du 18 décembre 2007, étant rappelé qu'elle était de € 330 000 en 2007 et de € 280 000 en 2006.

En application de la décision du Conseil d'administration de la Société du 18 décembre 2007, Michele Garufi a reçu, en 2008, un bonus de € 148 500 au titre de 2007, soit 45% de sa rémunération fixe. Au titre de 2006, Michele Garufi avait reçu, en 2007, un bonus de € 200 000, les objectifs du groupe pour 2006 ayant été largement dépassés.

Par délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration de la Société a décidé que la part variable de la rémunération de Michele Garufi au titre de 2008, fonction de la réalisation des objectifs de la Société pour 2008, pourrait atteindre 50% de la rémunération fixe et que la rémunération de Michele Garufi au titre de 2008 comprendrait l'usage d'un véhicule de fonction ainsi que l'usage d'un emplacement de parking à Milan. Le 17 décembre 2008, le Conseil d'administration, a décidé d'allouer à Michele Garufi un bonus pour 2008 de € 165 000. Ainsi, pour 2008, la rémunération variable a représenté 50% de la rémunération fixe reçue par Michele Garufi.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 17 décembre 2008 de fixer la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2009, 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 2009. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2009 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan. Ces avantages en nature ont représenté € 5 380 en 2008, € 5 529 en 2007 et € 5 529 en 2006.

6.3.1.2 Options de souscription d'actions attribuées au Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société

Le seul mandataire social de la Société ayant reçu, au cours des exercices précédents, des options de souscription ou d'achat d'actions est Michele Garufi, Président Directeur Général.

Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions.

Les 198 500 options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi en circulation au 23 février 2009 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 210 629 actions réparties comme suit :

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)

	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5
Date d'assemblée	28 mai 1999	5 juin 2002	5 juin 2002	5 juin 2002	1 ^{er} juin 2005
Date du conseil d'administration	13 novembre 2002	15 avril 2003	6 avril 2005	2 juin 2005	30 janvier 2006
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	25 467 ⁽¹⁾	26 528 ⁽¹⁾	42 444 ⁽¹⁾	84 888 ⁽¹⁾	56 769 ⁽¹⁾
Point de départ d'exercice des options	13/11/2002	15/04/2003	06/04/2005	02/06/2005	30/01/2006
Date d'expiration	12/11/2008	14/04/2009	05/04/2011	01/06/2011	30/01/2012
Prix de souscription (euros)	15,67	2,02	4,08	4,10	3,49
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 23 février 2009	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	24 000 ⁽²⁾	Néant	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	0	25 000 ⁽³⁾	40 000 ⁽⁴⁾	80 000 ⁽⁵⁾	53 500 ⁽⁶⁾

- (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.
- (2) Permettaient de souscrire 25 467 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (3) Permettent de souscrire 26 528 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (4) Permettent de souscrire 42 444 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (5) Permettent de souscrire 84 888 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (6) Permettent de souscrire 56 769 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

Il n'y a pas eu, pendant la durée de l'exercice, de levée d'option de souscription d'actions par Michele Garufi, seul mandataire social de la Société ayant reçu des options de souscription ou d'achat d'actions.

6.3.1.3 Actions gratuites émises au profit du Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration a attribué, le 23 janvier 2008, au profit d'un mandataire social de la Société, Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 37 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008, tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, ayant constaté que les objectifs Société pour 2008 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

Ces actions gratuites, attribuées le 23 janvier 2008, 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.

Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2008						
Actions gratuites attribuées durant l'exercice par l'émetteur	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi, PDG	N°2 23/01/2008	37 000	73 257 €	23 /01/2012	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution qui était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008 tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70% (condition déclarée remplie par le Conseil le 17 décembre 2008)
TOTAL		37 000				

HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2008 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)

	Plan n° 1	Plan n°2 (1)
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	23 janvier 2008
Nombre total d'actions gratuites attribuées	53 500	37 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	23 mai 2011	23 janvier 2012
Date de disponibilité	23 mai 2011 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2008	0	0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	53 500	37 000

(1) Il est précisé que l'acquisition définitive des actions attribuées en vertu de ce plan était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008, tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, ayant constaté que les objectifs Société pour 2008 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

Il est précisé que le Conseil d'administration a attribué, le 22 janvier 2009, au profit du Président Directeur Général, Michele Garufi, 37 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2009, que les objectifs Société 2009 aient été atteints pour au moins 70%. Ces actions gratuites 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.

6.3.1.4 Indemnités de départ au profit du Président Directeur Général de la Société

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 3 avril 2008, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de license soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été soumise au vote de l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans sa cinquième résolution qui a été adoptée.

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait 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 avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

Le Conseil d'administration de la Société a constaté, le 22 janvier 2009, que l'engagement pris au bénéfice de Michele Garufi le 3 avril 2008 n'est pas complètement conforme aux recommandations AFEP/MEDEF concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux.

En effet, les recommandations AFEP/MEDEF préconisent notamment que les indemnités de départ ne devraient autoriser l'indemnisation d'un dirigeant mandataire social qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* », alors que l'engagement en vigueur prévoit, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration de la Société du 22 janvier 2009 a unanimement réaffirmé la volonté de principe de la Société de se référer aux recommandations AFEP/MEDEF.

Le Conseil d'administration a ainsi pris acte que l'engagement pris au bénéfice du Président Directeur Général en avril 2008 et voté par l'assemblée générale ordinaire de 2008 était conforme aux préconisations suivantes des recommandations AFEP/MEDEF :

- l'indemnité de départ est soumise à des conditions de performance ;
- l'indemnité de départ ne serait pas due en cas de départ volontaire ;
- le montant de l'indemnité de départ ne dépasserait pas deux ans de rémunération (fixe et variable) ;

mais n'était pas conforme à la recommandation préconisant que les indemnités de départ ne devraient être dues qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* » dans la mesure où, dans le cadre de l'engagement actuellement en vigueur, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration a décidé, en tenant compte du fait que Michele Garufi est un fondateur de la Société et qu'il a été Président Directeur Général de la Société depuis son immatriculation en 1996, que l'engagement actuellement en vigueur était approprié et raisonnable et qu'il ne serait dès lors pas apporté de modification à l'engagement en vigueur, nonobstant le fait que cet engagement n'est pas complètement conforme aux engagements AFEP/MEDEF.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

6.3.2 Autres mandataires sociaux

6.3.2.1 Rémunération des autres mandataires sociaux

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2007 et 2008 sont répartis comme suit :

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2007	Montants versés au cours de l'exercice 2008
Jean-Luc Bélingard		
Jetons de présence	60 000 € ⁽³⁾	60 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Bengt Samuelsson		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	30 000 € ⁽¹⁾	30 000 € ⁽¹⁾
Frank Baldino		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Jörgen Buus Lassen		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Vaughn Kailian		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Göran Ando		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	40 000 € ⁽²⁾	40 000 € ⁽⁵⁾
TOTAL		

- (1) Au titre, jusqu'au 28 février 2008, 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 conclu le 1er mars 2006.
- (2) 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 réglementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction.
- (3) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2006 et versés en 2007.
- (4) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2007 et versés en 2008.
- (5) Au titre du contrat de consultant du 19 décembre 2007 avec effet au 1^{er} janvier 2008 et ayant pris fin le 31 décembre 2008 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 réglementaire, 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 € 45 660 en 2008.

Les jetons de présence au titre de 2008 ont été répartis par le Conseil d'administration du 17 décembre 2008 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 2009, des jetons de présence au titre de 2008 d'un montant de € 50 000 chacun. Jean-Luc Bélingard, Président du Comité d'audit, a reçu, en 2009, des jetons de présence au titre de 2008 d'un montant de € 60 000.

Bengt Samuelsson recevra également en 2009, au titre de 2008, une somme de € 30 000 en exécution d'un contrat de consultant du 31 janvier 2008 à effet entre le 1er mars 2008 et le 1er mars 2009, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant le politique de

recherche du Groupe, et notifié aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée avec AR en date du 12 février 2008.

Il est rappelé qu'au titre de 2006, les jetons de présence alloués à Messieurs Samuelsson, Baldino, Buus Lassen, Kailian et Ando se sont élevés à € 50 000, que les jetons de présence alloués à Monsieur Bélingard étaient de € 60 000 et que Messieurs Samuelson et Ando ont reçu, respectivement € 30 000 et € 40 000 au titre de contrats de consultants. En 2006, les administrateurs précités n'ont pas reçu d'avantages en nature.

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.

6.3.2.2 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration a émis au profit de mandataires sociaux de la Société un total de 120 000 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 120 000 actions.

Les 500 000 bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2008, permettent de souscrire un total de 515 883,40 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007, et se répartissent comme suit :

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX						
	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2003	Octobre 2004	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008
Date du conseil d'administration	23 juillet 2003	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	90 192,65 (1)	21 221,80(1)	127 330,80(1)	127 330,80(1)	120 000	120 000
<i>Détail des actions par mandataire social</i>						
Jean-Luc Bélingard	54 115,59(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Bengt Samuelsson	-	10 610,90(1)	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Frank Baldino	18 038,53(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Jörgen Buus Lassen	-	10 610,90(1)	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Göran Ando	-	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Vaughn Kailian	18 038,53(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Point de départ d'exercice des bons	23 juillet 2003	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1er juin 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013
Prix de souscription par bon (€)	5,20	3,94	4,08	11,75	21,30	11,54
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 23 février 2009	90 191(2)(3)	-	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	0	20 000(4)	120 000(5)	120 000(5)	120 000	120 000

(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 sont traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

- (2) Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus ont été traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.
- (3) Dont 54 115 actions souscrites par Jean-Luc Bélingard, 18 038 par Vaughn Kailian et 18 038 par Frank Baldino.
- (4) Permettent de souscrire 21 221,80 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (5) Permettent de souscrire 127 330,80 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

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.

6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, ACTIONS GRATUITES)

Options de souscription d'actions

Les onze bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'options de souscription d'actions au cours de l'année 2008 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, un total de 52 100 options de souscription d'actions permettant de souscrire 52 100 actions.

Le prix moyen pondéré de souscription s'élève à € 10,20.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2008 :

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'OPTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action en euros	Plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux onze(1) salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	52 100	10,20	Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2006
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, 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)	98 330 options correspondant à 104 343 actions	2,56	Assemblée Générale du 28 mai 1999 Assemblée Générale du 5 juin 2002

(1) Il est précisé que cinq salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

Actions gratuites

Les onze bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites au cours de l'année 2008 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, un total de 134 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,2 euros, soit un total de 26 800 euros, et d'une valeur comptable totale de 377 605 euros.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2008 :

ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES DURANT L'EXERCICE AUX DIX SALARIES 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 onze (1) salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	134 000	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)	-	-

(1) Il est précisé que deux salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

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 2008 attribué aux membres du comité de direction (4 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à € 4 067 897 sur l'exercice 2008, incluant l'attribution d'actions gratuites pour un montant de € 2 116 000. 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 2008 se sont élevées à € 90 000.

Au 31 décembre 2008, les membres du Comité de Direction détenaient 302 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 320 980 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 2008, les membres du Comité de Direction s'étaient vus attribuer un total de 253 300 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.

En janvier 2009, le Comité de direction a été porté à 6 personnes. 96 600 actions gratuites ont été attribuées aux membres du Comité de direction le 22 janvier 2009 soumises aux memes conditions que les attributions de 2008.

6.6 INDEMNITES DE DEPART AU PROFIT DE SALARIES

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.

Ces dispositions contractuelles prévoient également qu'en cas de rupture du contrat de travail de ces salariés pour un motif autre que la faute grave ou la faute lourde, ils bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et dix huit mois de salaire.

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

Engagement soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008

Le 29 septembre 2008, un accord de confidentialité a été conclu entre NicOx et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1^{er} octobre 2008. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine Assemblée générale ordinaire.

Information sur la poursuite des engagements et conventions règlementées précédemment autorisés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires

Le Conseil d'administration de la Société a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de license soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait 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 avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

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. Ce contrat, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoyait 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 a été soumis à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention est arrivée à son terme le 31 décembre 2008.

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 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 est arrivé à son terme le 28 février 2008. Il a été remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et daté du 31 janvier 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. Cette convention a été soumise à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention prendra fin le 28 février 2009.

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 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 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 2008, 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

Conventions courantes conclues à des conditions normales soumises aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce conclues au cours de l'exercice 2008 :

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 16 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1^{er} juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Srl. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Srl l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Srl € 67 449 au titre de cette convention.
- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 17 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1^{er} juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Inc. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Inc. l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Srl € 11 593 au titre de cette convention.

Conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues avant le 1^{er} janvier 2008 et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice 2008 sont les suivantes :

- 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 2008, les charges comptabilisées chez NicOx Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à € 8 312 367. 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.
 - 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 1^{er} 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. En 2008, NicOx Srl a facturé un total de € 40 001 à NicOx SA au titre de cette convention.
- 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 1^{er} 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 naproxénolone aux Etats-Unis. En 2008, les charges comptabilisées chez NicOx Inc et refacturées à NicOx SA se sont élevées à € 3 664 761. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.
 - 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.

- 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 2008, 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 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Srl € 127 704 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 2008, NicOx SA a facturé à NicOx Inc. € 160 484 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 2008 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 23 février 2009 :

Options en circulation au 23 février 2009

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	70 635	0	2 115	6 734	0
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24-juil-05	23-juil-08	16,57	14 000	0	0	0	0
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	137 229	0	34 071	36 159	0
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(1)	11-déc-08	16,10	181 200	0	0	0	0
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	2 117	80 883	85 828	2 245
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				459 814	7 917	132 369	156 206	8 403
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	40 000	25 000	26 530	42 445
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19-oct-07	18-oct-10	3,60	6 000	60 000	18 700	19 845	63 671
20/12/2004	16 900	1,06154	17 940	20-déc-07	19-déc-10	3,63	1 500	11 400	4 000	4 246	12 102
06/04/2005	207 000	1,05854	219 117	06-avr-08	05-avr-11	4,08	14 000	180 000	13 000	13 795	191 015
02/06/2005	227 500	1,05829	240 762	01-juin-08	01-juin-11	4,10	36 500	191 000	0	0	202 673
<i>Sous total</i>	766 100		801 310				223 000	482 400	60 700	64 416	511 906

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	9 000	177 500	0	0	188 366
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	48 500	262 500	0	0	278 564
25/07/2006	36 600	1,06126	38 842	25-juil-09	24-juil-12	9,98	1 200	35 400	0	0	37 568
25/10/2006	52 000	1,05765	54 998	25-oct-09	24-oct-12	11,44	12 900	39 100	0	0	41 493
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	6 700	87 900	0	0	87 900
27/07/2007	15 000	1,00000	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	4 500	10 500	0	0	10 500

Sous total

942 600		983 009					177 300	765 300	0	0	802 948
---------	--	---------	--	--	--	--	---------	---------	---	---	---------

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	7 500	54 000	0	0	54 000
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	3 700	65 100	0	0	65 100
03/04/2008	8 100	1,00000	8 100	3-avr.-11	2-avr.-14	9,37	2 700	5 400	0	0	5 400
29/05/2008	15 000	1,00000	15 000	29-mai-11	28-mai-14	11,70	0	15 000	0	0	15 000
25/07/2008	15 300	1,00000	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	0	15 300	0	0	15 300

Sous total

186 700		186 700					13 900	172 800	0	0	172 800
---------	--	---------	--	--	--	--	--------	---------	---	---	---------

TOTAL	2 495 500		2 668 798				874 014	1 428 417	193 069	220 622	1 496 057
--------------	------------------	--	------------------	--	--	--	----------------	------------------	----------------	----------------	------------------

(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 2008, 98 330 options de souscription d'actions ont été levées entraînant l'émission de 104 343 actions nouvelles.

Options exercées au 31 décembre 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 :											
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	70 635	0	2 115	6 734	0
24/07/2002	14 000	1,01314	14 184	24-juil-05	23-juil-08	16,57	14 000	0	0	0	0
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	137 229	0	34 071	36 159	0
12/12/2002	181 200	1,00978	182 972	(1)	11-déc-08	16,10	181 200	0	0	0	0
15/04/2003	83 000	1,06112	88 073	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	2 117	80 883	85 828	2 245
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>	574 100		659 770				433 814	7 917	132 369	156 206	8 403
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	52 356	12 644	13 419	55 556
19/10/2004	84 700	1,05686	89 516	19-oct-07	18-oct-10	3,60	6 000	62 000	16 700	17 722	65 794
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	14 000	180 000	13 000	13 795	191 015
<i>Sous total</i>	538 600		560 548				186 500	309 756	42 344	44 936	328 713

b) Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires :

Au 31 décembre 2008, 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 507 756 options permettant de souscrire un montant total de 538 792 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 507 756 options de souscription permettant de souscrire 538 792 actions, que 249 356 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation du 5 juin 2002 et que 258 400 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 3,77 euros.

Par ailleurs, s'agissant de ces dix salariés principaux attributaires, 58 644 options de souscription d'actions ont été levées au 31 décembre 2008. A ce jour, 71 000 options de souscription d'actions ont été levées.

6.10 PLAN D' ACTIONS GRATUITES

a) Informations générales :

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 23 février 2009 :

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	20 500	169 400	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	2 000	153 900	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	0	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	0	15 000	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	16 000	146 800	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	0	105 000	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	0	12 000	29 mai 2012	N/A	22 mai 2007
25 juillet 2008	14 000	0	14 000	25 juillet 2010	25 juillet 2012	22 mai 2007
25 juillet 2008	7 000	0	7 000	25 juillet 2012	N/A	22 mai 2007
21 octobre 2008	5 800	0	5 800	21 octobre 2010	21 octobre 2012	22 mai 2007
21 octobre 2008	1 800	0	1 800	21 octobre 2012	N/A	22 mai 2007
22 janvier 2009	223 500	0	223 500	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	0	147 500	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
Total	1 090 200	38 500	1 051 700			

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.

Le Conseil d'administration a 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. Il est précisé, s'agissant des attributions allouées en 2008, que celles-ci sont devenues définitives suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008 que les objectifs de la Société fixés pour 2008 ont été atteints au-delà de 70%.

Nonobstant la décision de principe précitée du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a, les 25 juillet 2008 et 22 janvier 2009, décidé de procéder à l'attribution sans condition de respectivement 21 000 actions au bénéfice de six salariés du groupe ayant atteint de dix ans d'ancienneté en 2008, et 7 000 actions au bénéfice de trois salariés du groupe atteignant dix ans d'ancienneté en 2009. Le Conseil a ainsi décidé que l'acquisition définitive de ces actions au bénéfice de ces salariés ayant dix ans d'ancienneté dans le groupe ne serait pas subordonnée à des critères de performance.

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 où 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 2008, 680 700 actions gratuites attribuées par la Société en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007 sont en circulation. 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 401 000 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 279 700 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 90 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées au 31 décembre 2008 devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Au 23 février 2009, 1 051 700 actions gratuites attribuées par la Société en vertu de l'autorisation du 22 mai 2007 sont en circulation. 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 624 500 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 427 200 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 127 500 actions gratuites qui lui ont été attribuées au 23 février 2009 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 2008, 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 370 800 actions gratuites.

Il est précisé que ces 370 800 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.

6.13 INDEMNITES POUR LES ADMINISTRATEURS ET LES SALARIES SI LEURS FONCTIONS PRENNENT FIN EN CONSEQUENCE D'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.

Le Conseil d'administration de la Société a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de license soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

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.

6.14 OPERATIONS REALISEES PAR LES DIRIGEANTS ET LEURS PROCHES SUR LES TITRES DE LA SOCIETE

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 des dirigeants au cours de l'année 2008 à savoir :

- exercice de 17 000 bons de souscription d'actions par Vaughn Kailian, administrateur, le 29 mai 2008, pour un montant de € 88 400 ;
- cession de 2 117 actions par Vaughn Kailian, administrateur, le 29 mai 2008, pour un montant de € 22 524,88 ;
- cession de 5 549 actions par Vaughn Kailian, administrateur, le 30 mai 2008, pour un montant de € 59 041,36 ;
- cession de 10 372 actions par Vaughn Kailian, administrateur, le 3 juin 2008, pour un montant de € 110 358,08 ;
- exercice de 51 000 bons de souscription d'actions par Jean-Luc Bélingard, administrateur, le 5 juin 2008, pour un montant de € 265 200 ;
- cession de 31 517 actions par Jean-Luc Bélingard, administrateur, le 5 juin 2008, pour un montant de € 324 625,10 ;
- cession de 22 598 actions par Jean-Luc Bélingard, administrateur, le 6 juin 2008, pour un montant de € 232 759,40 ;
- exercice de 17 000 bons de souscription d'actions par Frank Baldino, administrateur, le 29 mai 2008, pour un montant de € 88 400 ;
- cession de 5 549 actions par Frank Baldino, administrateur, le 30 mai 2008, pour un montant de € 59 041,36 ;
- cession de 2 117 actions par Frank Baldino, administrateur, le 29 mai 2008, pour un montant de € 22 524,88 ;
- cession de 10 372 actions par Frank Baldino, administrateur, le 3 juin 2008, pour un montant de € 110 358,08 ;
- cession de 5 000 actions par Michele Garufi, Président Directeur Général, le 2 décembre 2008, pour un montant de € 52 000 ;
- cession de 7 500 actions par Michele Garufi, Président Directeur Général, le 2 décembre 2008, pour un montant de € 78 300 ;
- cession de 7 500 actions par Michele Garufi, Président Directeur Général, le 2 décembre 2008, pour un montant de € 78 375 ;
- souscription de 42 444 actions par levée d'options de souscription d'actions par Eric Castaldi, Directeur Financier, le 2 décembre 2008, pour un montant de € 80 799,79 ;
- cession de 22 444 actions par Eric Castaldi, Directeur Financier, le 2 décembre 2008, pour un montant de € 233 424,33.

**Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés
(exercice clos le 31 décembre 2008)**

DELOITTE & ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
---------------------	---------------------

NicOx
Exercice clos le 31 décembre 2008

Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions et engagements règlementés

DELOITTE & ASSOCIES Les Docks - Atrium 10.4 10, place de la Joliette B.P. 64529 13567 Marseille Cedex 02 S.A. au capital de € 1.723.040 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 Les Templiers 06905 Sophia-Antipolis Cedex S.A.S. à capital variable Commissaire aux Comptes Membre de la compagnie régionale de Versailles
---	---

NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2008

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L. 225-40 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. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Avec la société Relivia Srl

Administrateur concerné

La société Relivia Srl a un administrateur en commun avec votre société en la personne de M. Michele Garufi.

Nature et objet

Le conseil d'administration du 25 juillet 2008 a autorisé un accord de confidentialité conclu en date du 19 septembre 2008, entre votre société et la société Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de votre société.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Nous rappelons que la convention suivante a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

Avec M. Michele Garufi, président du conseil d'administration et directeur général de votre société

Nature et objet

Le conseil d'administration a décidé le 3 avril 2008 qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la société.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Nous rappelons également que la convention suivante n'a pas été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

Avec M. Bengt Samuelsson, administrateur de votre société

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 votre 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.

Modalités

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé la totalité de ces honoraires en factures non parvenues au 31 décembre 2008.

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 été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Conventions et engagements approuvés par l'assemblée générale

1. Avec M. Bengt Samuelsson

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 votre 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.

Modalités

Au titre de ce contrat, votre société a versé en 2008 à M. Bengt Samuelsson des honoraires de € 30.000 au titre de la convention allant du 1^{er} mars 2007 au 28 février 2008.

2. Avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB

a. Nature et objet

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003, amendés le 10 mai 2004 avec effet au 1^{er} août 2004, sur le NO-Cetirizine. L'objet de ce nouvel accord est :

- de donner acte à la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, 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 2003 sont repris de manière plus détaillée, mais sont fondamentalement inchangés.

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. 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 au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

b. Nature et objet

L'accord cadre entre votre société et la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, 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 2008, sauf en 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 1^{er} août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, pourrait être amenée à verser à votre société.

Modalités

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. 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 au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Conventions et engagements non approuvés par l'assemblée générale

Avec M. Göran Ando

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 votre société et M. Göran Ando, pour la fourniture de conseils stratégiques au président et au comité de direction (notamment les opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du Naproxinod) 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.

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.

Modalités

Au titre de ce contrat, votre société a versé des honoraires de € 40.000 à M. Göran Ando au 31 décembre 2008.

Marseille et Sophia-Antipolis, le 25 février 2009

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Hugues Desgranges	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 chez des patients Phase 2b: Etudes cliniques 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 (NDA aux Etats-Unis). 	<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 cliniques de Phase 4 visant à caractériser plus extensivement le profil de sécurité du composé. - Life cycle management : <i>développement de nouvelles indications thérapeutiques, ou de nouvelles formes pharmaceutiques</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 (FIM : First In Man).

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. Le produit est administré d'abord en dose unique, puis si tout se passe bien en doses répétées. 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 (appelé en méthodologie des essais cliniques : double-aveugle). 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, Advil), le naproxène (Naprosyn), le piroxicam (Feldène) et le nabumétone (Relafen) sont des exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. AINS en est l'abréviation.

Arthrite

Inflammation des articulations. Suite à cette inflammation peuvent se développer des raideurs, sensation de chaleur, enflures (oedèmes), rougeurs et douleurs. 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, le stress, le manque d'exercice 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.

Corticostéroïde

Les hormones stéroïdes sont fabriquées par le cortex (zone périphérique) des glandes surrénales. Le cortisol est un corticostéroïde. Les corticostéroïdes sont aussi utilisés en médecine du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires. Ces sont des médicaments puissants dont les effets indésirables sont bien répertoriés.

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 la COX-2 est bloquée, l'inflammation est diminuée. La COX-2, contrairement à la COX-1, est active principalement sur le site inflammatoire et non dans l'estomac. Elle est aussi active dans le rein.

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 messager qui permet de transmettre une information neurologique d'une cellule à une autre.

Nitrate

Anion (formule chimique NO_3^-) : 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 (voir plus haut, corticostéroïdes).

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 FINANCIERES

Résultats annuels 2008 : 26 février 2009

Information financière trimestrielle 1^{er} trimestre 2009 : 13 mai 2009

Comptes consolidés et sociaux 2008 (publication au BALO): 13 juillet 2009

Information financière semestrielle 1^{er} semestre 2009 : 29 juillet 2009

Information financière trimestrielle 3^{er} trimestre 2009 : 22 octobre 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 2008

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce que Pfizer initie la phase 2 du développement clinique du PF-03187207 au Japon »	3 janvier 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 décembre 2007	3 janvier 2008	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 janvier 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité avec la société SG Securities Paris	7 janvier 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx signe une prolongation de son accord dans le domaine de l'ophtalmologie avec Pfizer »	8 janvier 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 janvier 2008	1 février 2008	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 février 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 4 trimestres 2006 et 2007	13 février 2008	BALO du 13 février 2008, bulletin N°19
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 février 2008	29 février 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx initie deux importantes études MAPA sur le naproxcinod chez des patients hypertendus souffrant d'arthrose »	3 mars 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Résultats financiers pour l'année 2007 : NicOx réalise des progrès significatifs dans ses programmes cliniques »	3 mars 2008	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 mars 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Document de référence 2007	4 mars 2008	Site internet de l'AMF et site internet de la Société : www.nicox.com

Publication des résultats annuels de l'exercice 2007	5 mars 2008	Les Echos du 5 mars 2008
Communiqué de presse, intitulé « NicOx signe un accord pour la production commerciale du principe actif du naproxcinod »	19 mars 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com et site Internet de l'AMF
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 mars 2008	1 avril 2008	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	2 avril 2008	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 28 mai 2008	3 avril 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats annuels de l'exercice 2007	9 avril 2008	BALO du 9 avril 2008, bulletin N°43
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 2008	18 avril 2008	BALO du 18 avril 2008, bulletin N°47 et site Internet de la Société : www.nicox.com
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 2008	18 avril 2008	Les Echos des 18 et 19 avril 2008
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 1ers trimestres 2007 et 2008 de la Société	23 avril 2008	BALO du 23 avril 2008, bulletin N°49
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 avril 2008	30 avril 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce les résultats de l'étude de phase 2a menée aux Etats-Unis sur le PF-03187207 et donne un état des lieux du programme NO-prostaglandines en cours»	6 mai 2008	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 mai 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 2008	10 mai 2008	L'Avenir Côte d'Azur du 10 mai 2008 (numéro 1863 p.16)
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)	12 mai 2008	Siège de la société

Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce l'initiation des premières études cliniques de phase 1 d'un antihypertenseur donneur d'oxyde nitrique par Merck & Co., Inc. chez des patients hypertendus»	13 mai 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour le premier trimestre 2008»	14 mai 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Rapport du Commissaires aux avantages particuliers du 16 mai 2008	19 mai 2008	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1490)
Communiqué de presse, intitulé «NicOx annonce le départ de Damian Marron nommé à un poste de PDG»	27 mai 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx finalise le recrutement des patients de la troisième étude pivotale de phase 3 du naproxcinod»	28 mai 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 mai 2008	30 mai 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Avis de nomination des Commissaires aux comptes Deloitte & Associés (CAC titulaires), BEAS (CAC suppléants), Auditex (CAC suppléants) par décision de l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008	31 mai 2008	L'Avenir Côte d'Azur du 31 mai 2008 (numéro 1866 p.15)
Rapport de gestion ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Ordinaire du 28 mai 2008 (nomination de Commissaires aux Comptes) ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 2008; Extrait du procès-verbal du Conseil d'administration du 29 mai 2008 ; 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 et engagements réglementées de l'exercice 2007 en date du 28 février 2008, sur les conventions et engagements réglementées en date du 13 mai 2008, sur le Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapports des Commissaires aux comptes sur les résolutions des Assemblées générales ; Comptes sociaux et comptes consolidés 2007, Rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux et consolidés 2007	3 juin 2008	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°1022, 1662, 1663, 1664)
Déclaration des achats et cessions par la Société de ses propres actions dans le cadre d'un contrat de liquidité	4 juin 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com

Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2007 et du projet d'affectation du résultat, par l'Assemblée Générale Ordinaire du 28 mai 2008	9 juin 2008	BALO du 9 juin 2008, bulletin N°70
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente une analyse des données de pression artérielle issues de l'étude 301 de phase 3 sur le naproxcinod au congrès de l'EULAR»	13 juin 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 juin 2008	2 juillet 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité NicOx contracté avec la société SG Securities Paris	7 juillet 2008	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 juillet 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : finalisation du recrutement des patients arthrosiques hypertendus dans deux études naproxcinod de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA)»	22 juillet 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des chiffres d'affaires consolidés comparés des 2e trimestres 2007 et 2008 de la Société	23 juillet 2008	BALO du 23 juillet 2008, bulletin N°89
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : premiers résultats obtenus dans l'extension de 52 semaines de l'étude 301 sur le naproxcinod portant sur la sécurité d'emploi»	24 juillet 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Résultats financiers du premier semestre 2008 : NicOx proche de la finalisation des études de phase 3 sur le naproxcinod»	28 juillet 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats semestriels 2008	29 juillet 2008	Les Echos du 29 juillet 2008
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 juillet 2008	31 juillet 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx donne un état des lieux sur le PF-03187207 et sur les recherches en cours en collaboration avec Pfizer»	25 août 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 29 août 2008	29 août 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce que la deuxième étude pivotale de phase 3 sur le naproxcinod (302) atteint ses critères d'évaluation principaux sur l'efficacité et conforte l'absence d'effet néfaste sur la pression artérielle»	15 septembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « NicOx signe un accord avec Capsugel pour la production commerciale des gélules de naproxcinod»	23 septembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 septembre 2008	30 septembre 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour les trois premiers trimestres de 2008»	22 octobre 2008	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	25 octobre 2008	L'avenir Côte d'Azur du 25 octobre 2008 (n°1887, p.14)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 octobre 2008	31 octobre 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce des données de pression artérielle favorables pour le naproxcinod dans une importante étude MAPA»	4 novembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Le naproxcinod de NicOx montre une réduction hautement significative de la pression artérielle diurne par rapport au naproxène»	12 novembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 21 octobre 2008 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	12 novembre 2008	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°3238)
Communiqué de presse, intitulé « La troisième étude pivotale de phase 3 sur le naproxcinod de NicOx montre des résultats positifs sur l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pression artérielle»	24 novembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx signe un accord avec DSM pour la production commerciale du principe actif du naproxcinod»	2 décembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 novembre 2008	4 décembre 2008	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « L'analyse de l'ensemble des données de phase 3 du naproxcinod de NicOx montre des résultats de pression artérielle solides»	17 décembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Le naproxcinod de NicOx montre un profil de pression artérielle différencié après 13 semaines de traitement»	19 décembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce des résultats sur le TPI 1020 dans la BPCO»	23 décembre 2008	Site internet de la Société : www.nicox.com

RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE

NicOx SA

Société anonyme au capital de 9 488 299 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,
- des conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales.

I – CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

I.1. Composition et fonctionnement du Conseil d'administration

I.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 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 Novoxel 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 Celera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine), de l'INSERM (France) et bioMérieux (France). Il était administrateur de Applera Corporation (société américaine) jusqu'en juin 2008. 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. Du 1er mai 2006 au 1er mai 2008, le Dr. Lassen a été 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. Le Dr. Lassen a été Président Directeur Général de NsGene A/S de 1999 à 2008, et administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008. Il est Président du Conseil d'administration de Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de 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 Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

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 administrateur de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), d'Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine) PhRMA (association américaine) et de Harvard Sleep Division. Il est également Co-Président de l'association PA Biotechnology et consultant pour les sociétés HealthCap Fund/ Odlander Fredrikson & Co et MPM Asset Management/MPM Bioventures IV. Frank Baldino, Jr. peut être contacté au 41, Moores Road, Frazer PA 19355, 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., de Cerimon, Inc. et de Valéritas, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Memory Pharmaceuticals (société américaine) et 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 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'Enzon Pharmaceuticals, Inc. (société américaine), de Bio One Capital (société singapourienne), de Novo A/S (société danoise), EUSA Pharma et de C Bio Ltd (société Australienne). Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française. Il est vice-Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio (société singapourienne). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (SWMF) Life Science Venture Fund, GP, LLC (société américaine). Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands

Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J6BD– UK, Société anglaise pour laquelle il intervient en qualité de consultant sénior.

En application de l'article 13 des statuts de la Société, les administrateurs de la Société sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires pour une durée de six années.

Leurs fonctions prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice écoulé tenu dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les fonctions d'administrateur prennent également fin lorsqu'est atteinte la limite d'âge pour exercer cette fonction, fixée à 75 ans. L'administrateur atteint par cette limite d'âge est considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire annuelle, laquelle prend acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Il est précisé que les mandats de Messieurs Jorgen Buus Lassen et Bengt Samuelsson viennent 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 ils auront atteint la limite d'âge fixée par les statuts.

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, un mandataire social est lié à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu à effet du 1^{er} mars 2008 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 2009, 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 18 décembre 2007. Cet accord a été notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 12 février 2008. Il a été soumis au vote de l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 par une résolution qui a été rejetée par l'assemblée.

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 25 juillet 2008, 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 d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB), 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.

Il est précisé que le contrat de consultant de Göran Ando est venu à expiration le 31 décembre 2008 et n'a pas été renouvelé.

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 de déclarations effectuées en décembre 2008, 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 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 2008.

1.1.2 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.

1.1.3 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.

1.1.4 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 2008 s'est déroulée le 17 décembre 2008. Le Conseil d'administration a confirmé qu'il considérait que son fonctionnement et les conditions de préparation de ses travaux étaient satisfaisants.

I.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.

I.3. Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2008, 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 2008 se répartit comme suit :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
23/01/2008	5	7
28/02/2008	6	7
03/04/2008	7	7
29/05/2008	6	7
25/07/2008	7	7
21/10/2008	7	7
17/12/2008	7	7
Pourcentage	91,84%	–

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 2008, notamment délibéré sur les points suivants : approbation du budget 2008 ; objectifs société pour 2008 ; contrat de fourniture du principe actif avec Archimica et DSM ; attribution d'options de souscription d'actions ; attribution gratuite d'actions ; 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 2007 et affectation du résultat ; examen de l'activité de la Société au cours de l'exercice 2007 ; rapport de gestion pour 2007 ; examen des conventions visées aux articles L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ; examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ; rapport du conseil sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; document de référence pour 2007 ; convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général ; convocation des assemblées générales ordinaire et extraordinaire, ordre du jour, résolutions et rapport sur les résolutions ; rapport spécial sur les options de souscription ou d'achat d'actions ; rapport spécial sur les actions gratuites ; rapport sur les opérations d'achat d'actions de la Société (article L.225-109 du Code de commerce) ; présentation du rôle du Comité d'entreprise de la Société ; compte rendu des assemblées générales ; comptes consolidés du premier trimestre 2008 ; émission de bons de souscription d'actions ; arrêté des comptes semestriels consolidés et du rapport financier semestriel ; budget prévisionnel 2008 révisé ; évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; approbation préalable d'un accord soumis à l'article L.225-38 du Code de commerce ; information financière trimestrielle consolidée ; assurance responsabilité des mandataires sociaux ; constatation de l'augmentation du capital social suite à l'exercice d'options et de bons de souscription d'actions ; convocation des assemblées de porteurs de bons de souscription d'actions ; budget 2009 ; composition des comités d'audit, des rémunérations et de gouvernement d'entreprise ; risques auxquels la Société est exposée ; fonctionnement du Conseil d'administration ; liens entre administrateurs et entre les administrateurs et les entités du groupe ; jetons de présence pour 2008 ; rémunération variable du Président directeur général pour 2008 ; rémunération du Président directeur général pour 2009 ; réunions du Comité scientifique ; réalisation

des objectifs société pour 2008 (et acquisition irrévocable des actions gratuites allouées en 2008) ; objectifs société pour 2009 ; budget pour 2009 ; recommandations AFEP/MEDEF sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé ; examen des activités et de la stratégie de la Société, notamment la recherche d'un partenariat sur le naproxcinod.

I.4. Principes et règles arrêtées par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux durant l'exercice écoulé.

I.4.1 Rémunération des mandataires sociaux

Lors de sa réunion du 17 décembre 2008, le Conseil d'administration a pris connaissance des recommandations AFEP-MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées. Il considère que ces recommandations s'inscrivent dans la démarche de gouvernement d'entreprise de la société. En conséquence, en application de la loi du 3 juillet 2008 transposant la directive communautaire 2006/46/CE du 14 juin 2006, le code AFEP-MEDEF ainsi modifié est celui auquel se réfère la société pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37 du Code de commerce à compter de l'exercice en cours.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2008 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2008 (7 personnes) s'est élevé à environ € 880 380 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat).

I.4.1.1 Dirigeants mandataires sociaux

La Société ne compte qu'un seul mandataire social dirigeant au sens de la recommandation de l'AMF du 22 décembre 2008 relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux : son Président directeur général, Michele Garufi.

I.4.1.1.1 Rémunération du Président Directeur Général de la Société

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées		
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2007	Exercice 2008
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	484 029 €	500 380 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (cf. I.4.1.1.2)	Non Applicable	Non Applicable
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice (cf. I.4.1.1.3)	151 662 €	73 257 €
TOTAL	635 691 €	573 637 €

Tableau récapitulatif des rémunérations				
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2007		Exercice 2008	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000 €	330 000 €	330 000 €	330 000 €
-rémunération variable	148 500 €	200 000 € ⁽¹⁾	165 000 €	148 500 € ⁽²⁾
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature ⁽³⁾	5 529 €	5 529 €	5 380 €	5 380 €
TOTAL	484 029 €	535 529 €	500 380 €	483 880 €

(1) Rémunération variable attribuée à Michele Garufi au titre de l'exercice 2006 et versée en 2007.

(2) Rémunération variable attribuée à Michele Garufi au titre de l'exercice 2007 et versée en 2008.

(3) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan.

	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Dirigeants Mandataires Sociaux								
Michele Garufi Président Directeur Général Mandat du 01/06/2005 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010		X		X	X (cf. I.4.1.1. 4)			X

La rémunération brute fixe versée en 2008 à Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, s'est élevée à € 330 000, en application des délibérations du Conseil d'administration du 18 décembre 2007, étant rappelé qu'elle était de € 330 000 en 2007 et de € 280 000 en 2006.

En application de la décision du Conseil d'administration de la Société du 18 décembre 2007, Michele Garufi a reçu, en 2008, un bonus de € 148 500 au titre de 2007, soit 45% de sa rémunération fixe. Au titre de 2006, Michele Garufi avait reçu, en 2007, un bonus de € 200 000, les objectifs du groupe pour 2006 ayant été largement dépassés.

Par délibération du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration de la Société a décidé que la part variable de la rémunération de Michele Garufi au titre de 2008, fonction de la réalisation des objectifs de la Société pour 2008, pourrait atteindre 50% de la rémunération fixe et que la rémunération de Michele Garufi au titre de 2008 comprendrait l'usage d'un véhicule de fonction ainsi que l'usage d'un

emplacement de parking à Milan. Le 17 décembre 2008, le Conseil d'administration, a décidé d'allouer à Michele Garufi un bonus pour 2008 de € 165 000. Ainsi, pour 2008, la rémunération variable a représenté 50% de la rémunération fixe reçue par Michele Garufi.

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 17 décembre 2008 de fixer la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2009, 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 2009. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2009 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan. Ces avantages en nature ont représenté € 5 380 en 2008, € 5 529 en 2007 et € 5 529 en 2006.

1.4.1.1.2 Options de souscription d'actions attribuées au Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société

Le seul mandataire social de la Société ayant reçu, au cours des exercices précédents, des options de souscription ou d'achat d'actions est Michele Garufi, Président Directeur Général.

Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions.

Les 198 500 options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi en circulation au 23 février 2009 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 210 629 actions réparties comme suit :

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)

	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5
Date d'assemblée	28 mai 1999	5 juin 2002	5 juin 2002	5 juin 2002	1 ^{er} juin 2005
Date du conseil d'administration	13 novembre 2002	15 avril 2003	6 avril 2005	2 juin 2005	30 janvier 2006
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	25 467 ⁽¹⁾	26 528 ⁽¹⁾	42 444 ⁽¹⁾	84 888 ⁽¹⁾	56 769 ⁽¹⁾
Point de départ d'exercice des options	13/11/2002	15/04/2003	06/04/2005	02/06/2005	30/01/2006
Date d'expiration	12/11/2008	14/04/2009	05/04/2011	01/06/2011	30/01/2012
Prix de souscription (euros)	15,67	2,02	4,08	4,10	3,49
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 23 février 2009	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	24 000 ⁽²⁾	Néant	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	0	25 000 ⁽³⁾	40 000 ⁽⁴⁾	80 000 ⁽⁵⁾	53 500 ⁽⁶⁾

(7) 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.

(8) Permettaient de souscrire 25 467 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

(9) Permettent de souscrire 26 528 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

(10) Permettent de souscrire 42 444 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

(11) Permettent de souscrire 84 888 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

(12) Permettent de souscrire 56 769 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

Il n'y a pas eu, pendant la durée de l'exercice, de levée d'option de souscription d'actions par Michele Garufi, seul mandataire social de la Société ayant reçu des options de souscription ou d'achat d'actions.

1.4.1.1.3 Actions gratuites émises au profit du Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration a attribué, le 23 janvier 2008, au profit d'un mandataire social de la Société, Michele Garufi, Président Directeur

Général, un total de 37 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs société 2008, tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, ayant constaté que les objectifs Société pour 2008 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

Ces actions gratuites, attribuées le 23 janvier 2008, 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.

ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES A MICHELE GARUFI AU COURS DE L'EXERCICE 2008						
Actions gratuites attribuées durant l'exercice par l'émetteur	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
	N°2 23/01/2008	37 000	73 257 €	23 /01/2012	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	attribution qui était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008 tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70% (condition déclarée remplie par le Conseil le 17 décembre 2008)
TOTAL		37 000				

HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2008 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)		
	Plan n°1	Plan n°2 (1)
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	23 janvier 2008
Nombre total d'actions gratuites attribuées	53 500	37 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	23 mai 2011	23 janvier 2012
Date de disponibilité	23 mai 2011 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2008	0	0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	53 500	37 000

(1) Il est précisé que l'acquisition définitive des actions attribuées en vertu de ce plan était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008, tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, ayant constaté que les objectifs Société pour 2008 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

Il est précisé que le Conseil d'administration a attribué, le 22 janvier 2009, au profit du Président Directeur Général, Michele Garufi, 37 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2009, que les objectifs Société 2009 aient été atteints pour au moins 70%. Ces actions gratuites 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.

1.4.1.1.4 Indemnités de départ au profit du Président Directeur Général de la Société

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 3 avril 2008, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il

pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de license soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été soumise au vote de l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans sa cinquième résolution qui a été adoptée.

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait 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 avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

Le Conseil d'administration de la Société a constaté, le 22 janvier 2009, que l'engagement pris au bénéfice de Michele Garufi le 3 avril 2008 n'est pas complètement conforme aux recommandations AFEP/MEDEF concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux.

En effet, les recommandations AFEP/MEDEF préconisent notamment que les indemnités de départ ne devraient autoriser l'indemnisation d'un dirigeant mandataire social qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* », alors que l'engagement en vigueur prévoit, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration de la Société du 22 janvier 2009 a unanimement réaffirmé la volonté de principe de la Société de se référer aux recommandations AFEP/MEDEF.

Le Conseil d'administration a ainsi pris acte que l'engagement pris au bénéfice du Président Directeur Général en avril 2008 et voté par l'assemblée générale ordinaire de 2008 était conforme aux préconisations suivantes des recommandations AFEP/MEDEF :

- l'indemnité de départ est soumise à des conditions de performance ;
- l'indemnité de départ ne serait pas due en cas de départ volontaire ;
- le montant de l'indemnité de départ ne dépasserait pas deux ans de rémunération (fixe et variable) ;

mais n'était pas conforme à la recommandation préconisant que les indemnités de départ ne devraient être dues qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* » dans la mesure où, dans le cadre de l'engagement actuellement en vigueur, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration a décidé, en tenant compte du fait que Michele Garufi est un fondateur de la Société et qu'il a été Président Directeur Général de la Société depuis son immatriculation en 1996, que l'engagement actuellement en vigueur était approprié et raisonnable et qu'il ne serait dès lors pas apporté de modification à l'engagement en vigueur, nonobstant le fait que cet engagement n'est pas complètement conforme aux engagements AFEP/MEDEF.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

I.4.1.2 Autres mandataires sociaux

I.4.1.2.1 Rémunération des autres mandataires sociaux

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2007 et 2008 sont répartis comme suit :

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2007	Montants versés au cours de l'exercice 2008
Jean-Luc Bélingard		
Jetons de présence	60 000 € ⁽³⁾	60 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Bengt Samuelsson		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	30 000 € ⁽¹⁾	30 000 € ⁽¹⁾
Frank Baldino		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Jörgen Buus Lassen		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Vaughn Kailian		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	-	-
Göran Ando		
Jetons de présence	50 000 € ⁽³⁾	50 000 € ⁽⁴⁾
Autres rémunérations	40 000 € ⁽²⁾	40 000 € ⁽⁵⁾
TOTAL		

- (1) Au titre, jusqu'au 28 février 2008, 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 conclu le 1er mars 2006.
- (2) 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.

- (3) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2006 et versés en 2007.
- (4) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2007 et versés en 2008.
- (5) Au titre du contrat de consultant du 19 décembre 2007 avec effet au 1^{er} janvier 2008 et ayant pris fin le 31 décembre 2008 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 € 45 660 en 2008.

Les jetons de présence au titre de 2008 ont été répartis par le Conseil d'administration du 17 décembre 2008 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 2009, des jetons de présence au titre de 2008 d'un montant de € 50 000 chacun. Jean-Luc Bélingard, Président du Comité d'audit, a reçu, en 2009, des jetons de présence au titre de 2008 d'un montant de € 60 000.

Bengt Samuelsson recevra également en 2009, au titre de 2008, une somme de € 30 000 en exécution d'un contrat de consultant du 31 janvier 2008 à effet entre le 1er mars 2008 et le 1er mars 2009, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant le politique de recherche du Groupe, et notifié aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée avec AR en date du 12 février 2008.

Il est rappelé qu'au titre de 2006, les jetons de présence alloués à Messieurs Samuelsson, Baldino, Buus Lassen, Kailian et Ando se sont élevés à € 50 000, que les jetons de présence alloués à Monsieur Bélingard étaient de € 60 000 et que Messieurs Samuelson et Ando ont reçu, respectivement € 30 000 et € 40 000 au titre de contrats de consultants. En 2006, les administrateurs précités n'ont pas reçu d'avantages en nature.

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.

1.4.1.2.2 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Conseil d'administration a émis au profit de mandataires sociaux de la Société un total de 120 000 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 120 000 actions.

Les 500 000 bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2008, permettent de souscrire un total de 515 883,40 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007, et se répartissent comme suit :

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX						
	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Juillet 2003	Octobre 2004	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008
Date du conseil d'administration	23 juillet 2003	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	90 192,65 (1)	21 221,80(1)	127 330,80(1)	127 330,80(1)	120 000	120 000
<i>Détail des actions par mandataire social</i>						
Jean-Luc Bélingard	54 115,59(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Bengt Samuelsson	-	10 610,90(1)	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Frank Baldino	18 038,53(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Jörgen Buus Lassen	-	10 610,90(1)	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Göran Ando	-	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Vaughn Kailian	18 038,53(1)	-	21 221,80(1)	21 221,80(1)	20 000	20 000
Point de départ d'exercice des bons	23 juillet 2003	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1er juin 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013
Prix de souscription par bon (€)	5,20	3,94	4,08	11,75	21,30	11,54
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 23 février 2009	90 191(2)(3)	-	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	0	20 000(4)	120 000(5)	120 000(5)	120 000	120 000

- (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 sont traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.
- (2) Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus ont été traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.
- (3) Dont 54 115 actions souscrites par Jean-Luc Bélingard, 18 038 par Vaughn Kailian et 18 038 par Frank Baldino.
- (4) Permettent de souscrire 21 221,80 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.
- (5) Permettent de souscrire 127 330,80 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007 précitée.

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.

I.4.2. Dix premiers salariés non mandataires sociaux (options consenties et levées, actions gratuites)

Options de souscription d'actions

Les onze bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'options de souscription d'actions au cours de l'année 2008 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, un total de 52 100 options de souscription d'actions permettant de souscrire 52 100 actions.

Le prix moyen pondéré de souscription s'élève à € 10,20.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2008 :

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action en euros	Plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux onze (1) salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	52 100	10,20	Assemblée Générale du 1 ^{er} juin 2006
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, 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)	98 330 options correspondant à 104 343 actions	2,56	Assemblée Générale du 28 mai 1999 Assemblée Générale du 5 juin 2002

(1) Il est précisé que cinq salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

Actions gratuites

Les onze bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites au cours de l'année 2008 se sont vus attribuer par le Conseil d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, un total de 134 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,2 euros, soit un total de 26 800 euros, et d'une valeur comptable totale de 377 604,85 euros.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2008 :

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 onze (1) salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	134 000	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)	-	-

(1) Il est précisé que deux salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'actions gratuites, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

1.4.3. Rémunération des membres du Comité de direction

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2008 attribué aux membres du comité de direction (4 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à € 4 067 897 sur l'exercice 2008, incluant l'attribution d'actions gratuites pour un montant de € 2 116 000. 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 2008 se sont élevées à € 90 000.

1.4.4. Options et bons de souscription d'actions, et actions gratuites attribuées aux membres du Comité de direction

Au 31 décembre 2008, les membres du Comité de Direction détenaient 302 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 241 300 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 2008, les membres du Comité de Direction s'étaient vus attribuer un total de 257 300 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.

En janvier 2009, le Comité de direction a été porté à 6 personnes. 96 600 actions gratuites ont été attribuées aux membres du Comité de direction le 22 janvier 2009 soumises aux mêmes conditions que les attributions de 2008.

I.5. 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 2008, 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 17 décembre 2008, 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 25 juillet 2008, 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 27 juillet 2007.

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 2008, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 100% à ces cinq réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2007, y compris l'examen des engagements hors bilan ; la mise en œuvre de SAP et HFM; la revue de l'information financière trimestrielle consolidée ; le rapport financier semestriel ; l'examen de la mise en œuvre du contrôle interne et de processus d'évaluation des risques, les principaux axes du business plan pour 2009-2013, le budget consolidé pour 2009.

Le Directeur Financier a participé aux cinq réunions du Comité d'audit en 2008. Les Commissaires aux comptes ont participé à trois des cinq réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2008, le Comité des rémunérations était composé de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson (décision du Conseil d'administration du 18 décembre 2007). Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 17

décembre 2008, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 25 juillet 2008 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, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB, société à laquelle NicOx a consenti une licence) et préside le Comité scientifique de la Société, 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 2008, le Comité des rémunérations s'est réuni trois fois. Le taux de présence était de 100% pour les réunions du 25 mars 2008 et du 12 décembre 2008, de 66% pour celle du 20 juin 2008. 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 2009; la masse salariale pour 2008 et pour 2009; 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 AFEP/MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées.

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 ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites 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 2008, 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 17 décembre 2008, 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 25 juillet 2008, 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 2008, 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 recommandations AFEP/MEDEF du 6 octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

La Société se réfère 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 et rappelle qu'il est en conformité avec la transposition de la 8^{ème} Directive Européenne sur l'obligation d'avoir un comité d'Audit. Par ailleurs, dans le cadre des 4^{ème} et 7^{ème} Directives Européennes, le Groupe poursuit la mise en place, initiée en 2007 d'un processus spécifique de gestion des risques. A noter que les procédures décrites dans ce rapport s'appliquent à la société mère et l'ensemble des sociétés intégrées dans les comptes consolidés du Groupe.

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 trois objectifs relatifs à l'information comptable et financière, issus du 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).

- La réalisation de tests d'existence sur les points de contrôles du guide d'application comptable et financier issu du Cadre de référence AMF

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 certaines procédures ne soient plus adaptées en raison de l'évolution du Groupe, et donc que ces procédures ne soient plus appliquées.

II.2. Organisation générale du dispositif de contrôle interne

Le dispositif de Contrôle Interne de NicOx repose sur des structures et modes d'organisations en charge du pilotage et du contrôle mais également en charge de la gestion des risques.

II.2.1. Les différents acteurs du contrôle interne

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

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 :

- de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques 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, les options de souscription d'action et actions gratuites 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 et d'actions gratuites,
- 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.

Les Comités Opérationnels :

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 quatre 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 de ressources 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 stratégique du développement des projets et du suivi de leur avancement dans le respect du budget et des plannings.

A compter de 2009, deux nouveaux groupes de travail ont été mis en place étant donné l'avancement du projet Naproxcinod :

- Le « *NDA (New Drug Application) Project Team* » dont le rôle est de préparer les dossiers d'autorisations de mise sur le marché aux Etats-Unis, en Europe, etc ..
- Le « *Naproxcinod Brand Team* » dont le rôle est de préparer le lancement du Naproxcinod et d'assurer la gestion du cycle de vie (nouvelles indications thérapeutiques, formulations...)

Le Comité R&D : L'organisation opérationnelle Recherche et Développement du Groupe s'articule autour de directions fonctionnelles sous la supervision du Chief Scientific Officer. Ces dernières se réunissent deux fois par mois en Comité R&D. Ce comité est chargé de revoir les projets, et de valider les sujets abordés. Des comptes rendus systématiques documentent et tracent les décisions.

Les Comités consultatifs :

Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités consultatifs regroupant des experts indépendants afin d'échanger sur des sujets divers liés notamment à ses activités de R&D et commerciales. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

Il existe plusieurs types de Comités Consultatifs dont :

Le « Scientific Advisory Board » : Ce comité a pour fonction de conseiller le Groupe 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 de recherche et développement et experts. Ce comité est constitué d'une équipe restreinte d'experts disponible sur demande pour répondre à des questions spécifiques. Ce comité se réunit généralement deux fois par an.

Le « Clinical Advisory Board » : Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités de consultation « *ad hoc* » constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés cliniques.

Le « Commercial Advisory Board » : Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités de consultation « *ad hoc* » constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour préparer la commercialisation et le marketing du Naproxcinod.

L'assurance Qualité et la Direction Financière

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 : 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, 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 a 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 s'est poursuivie de manière progressive en 2008.

II.2.2. Gestion des risques

Le Groupe s'appuie dans sa gestion des risques, sur deux outils prépondérants qui complètent le dispositif de Contrôle Interne. Cette approche lui permet de tendre vers la conformité de la transposition de la 4ème et 7ème Directive Européenne en établissant notamment un processus spécifique de gestion des risques.

Le document de référence

NicOx réalise chaque année une réactualisation de son document de référence dans lequel est inclus un large chapitre sur les facteurs de risques. NicOx traite notamment des facteurs de risques tant business, financiers, environnementaux, commerciaux que technologiques.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture des risques. NicOx considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son groupe.

La cartographie des risques

Le Groupe utilise également des outils d'identification de risques en s'appuyant en premier lieu sur la matrice des points de contrôle proposée par le Guide d'Application comptable et financier défini par l'AMF. Au cours d'ateliers spécifiques, auxquels participent systématiquement le Contrôleur Financier Groupe et le Contrôleur de Gestion puis ponctuellement le Directeur Financier, la Directrice des Affaires Légales, la Directrice Comptable, le Responsable Informatique, la Directrice des Ressources Humaines et le Directeur de l'Assurance Qualité, les éléments de contrôles à améliorer sont identifiés puis cartographiés sous formes de facteurs de risques et enfin priorisés suivant le niveau de criticité de chacun d'entre eux. Méthodologiquement, la criticité d'un risque s'apprécie de manière relative en croisant les composantes *Probabilité* et *Impact unitaire* suivant une échelle de valeur que le Groupe définit. A la suite de cet exercice, le Groupe établit, après avoir hiérarchisé les facteurs de risque, une cartographie simplifiée des risques. Cette cartographie et les actions d'amélioration de la maîtrise des risques sont présentées au moins une fois par an au Comité d'audit.

II.3. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

II.3.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

Les comptabilités de NicOx SA, NicOx Research Institute Srl et NicOx Inc. sont tenues en interne sous la direction d'une Directrice comptable Groupe.

Les équipes sont composées, pour NicOx SA d'un Superviseur comptable et de trois comptables et pour NicOx Srl d'un Superviseur comptable et de deux comptables.

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 locales.

Ces équipes travaillent en collaboration avec un Contrôleur de Gestion Groupe et sont sous l'autorité du Contrôleur Financier Groupe lui-même sous l'autorité du Directeur financier Groupe.

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, 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 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-après).

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 interne » consolidé

Le système de « reporting interne » est fondé sur la collecte et la compilation de plusieurs types d'informations dans une seule base de données (BW) qui présente l'information croisée des systèmes comptables et analytiques (issues de l'ERP SAP), des retraitements (issus du logiciel de consolidation HFM-Hyperion) et des systèmes budget/« latest estimate » de toutes les entités du Groupe. Ce système permet d'éditer des rapports détaillés ainsi que des tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés à la fin de chaque trimestre.

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 financiers analytiques condensés, pour 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 par voie électronique sécurisée (intranet), 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 retraitements de consolidation sont comptabilisés sur une base trimestrielle.

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 et d'une revue limitée au 30 juin. 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 fortement progressé au cours de l'année 2008 avec la préparation du lancement commercial du Naproxinod. En fonction de l'évolution des activités de NicOx Inc, il est envisagé que les Commissaires aux Comptes du Groupe interviennent localement dans le cadre d'une revue régulière.

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 du Groupe et à en organiser les chaînes de responsabilités, offrant aussi une meilleure couverture des risques. 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, Commercial), administratifs (Achats, Ressources Humaines, Informatique, Juridique), comptables et financiers (processus d'élaboration et de publication de l'information comptable et financière, trésorerie, élaboration budgétaire).

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 2008.

* Périmètre comptable et financier

En 2007, le Groupe a procédé à une auto-évaluation complète de son dispositif de contrôle interne sur le périmètre comptable et financier (piliers 1, 2, 3). Cette évaluation a permis de définir une base de référence permettant une évolution chiffrée de la mise en œuvre du dispositif de Contrôle Interne de NicOx.

En 2008 le Groupe a réalisé :

- une mise à jour partielle de l'auto-évaluation par rapport au Guide d'Application comptable et financier (pilier 2) portant en priorité sur les processus qui ont été le plus impactés par la mise en place d'un ERP SAP (cf. paragraphe II.4.3 ci-après).
- une mise à jour complète de l'auto-évaluation portant sur les principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) et des questionnaires

relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3)

Par ailleurs, le Groupe a réalisé des tests d'existence qui ont porté prioritairement sur les points de contrôles jugés « satisfaisants en 2007 sous conditions de réalisation en 2008 ». Ces travaux sont détaillés dans le § II.4.1.3 consacré au Cadre de Référence AMF sur le Contrôle Interne.

A fin 2008, avec le changement des systèmes d'information, les procédures ont été revues. La finalisation de la mise à jour de certaines procédures du domaine comptable et financier devrait intervenir au cours du premier semestre 2009,

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 2008 en matière de contrôle interne

Le Groupe a réalisé en 2008 une forte avancée en matière de contrôle interne notamment en se dotant d'outils informatiques performants, en réalisant des contrôles périodiques et en capitalisant sur les travaux 2007 relatifs au cadre de référence AMF.

Ces travaux sur des aspects, aussi bien méthodologiques que techniques, décrits ci-après, poursuivent le même objectif de qualité de l'information de gestion.

II.4.1 Cadre de référence AMF sur le Contrôle Interne

Pour mémoire, le Groupe s'est conformé en 2007 aux recommandations de l'AMF contenues dans le Cadre de Référence 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) et a procédé en 2008 à :

- la poursuite de la démarche de cartographie des risques portant sur le domaine comptable et financier,
- la revue de conformité au Cadre de Référence AMF sur le contrôle interne basée sur les 3 piliers indiqués ci-dessous.

Comme en 2007, le Groupe s'est fait aidé en 2008 par un prestataire externe pour la revue, d'un point de vue méthodologique, de cette démarche d'autoévaluation (piliers 1,2,3) et de réalisation des tests d'existence portant sur les éléments de points de contrôle du Guide d'Application comptable et financier (pilier 2).

En décembre 2008, les conclusions des travaux menés en 2008 ont été présentées au Comité d'audit et au Conseil d'administration.

En 2008, les actions suivantes ont été réalisées :

II.4.1.1 Réalisation du plan d'action

Suivant un plan d'action défini, le Groupe a travaillé en 2008 à la résolution des risques identifiés en 2007 dans la cartographie des risques. A chaque point de contrôle déficient une personne a été affectée ainsi qu'un délai de résolution. Une grande majorité des risques identifiés ont été traités.

II.4.1.2 Cartographie des risques

* périmètre comptable et financier

En 2008, le Groupe a réactualisé la cartographie des risques réalisée en 2007 sur le périmètre des processus éligibles au cadre de référence comptable et financier.

D'un point de vue méthodologique, cette cartographie simplifiée a été réalisée sous forme d'ateliers d'identifications de facteurs de risques portant sur les 26 processus définis par l'AMF dans sa composante Guide d'Application (pilier 2).

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 criticité 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*.

Parmi les 200 points de contrôles des 26 processus proposés par le guide d'application, le Groupe a identifié lors de l'autoévaluation 2008 20 facteurs de risques. 12 facteurs de risques ont été retenus sous forme de cartographie simplifiée (dont 2 nouveaux par rapport à 2007). Dans l'absolu, ces 12 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.

L'autoévaluation réalisée en 2008 a permis de constater une amélioration générale par rapport à 2007 puisque sur un total de 20 risques identifiés (dont deux nouveaux) le nombre :

- de facteurs de risques « critique » est passé de 2 en 2007 à 1 en 2008
- de facteurs de risques « fort » est passé de 9 en 2007 à 7 en 2008
- de facteurs de risques « modéré » est resté à 4 en 2008 comme en 2007
- de facteurs de risques « faible » est passé de 2 en 2007 à 6 en 2008
- de facteurs de risques « non significatif » est passé de 1 en 2007 à 2 en 2008

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 2009 de remise à niveau des points de contrôle (cf. § II.5.1).

* périmètre opérationnel

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction a étendu progressivement sa démarche de cartographie des risques à des processus autres que « supports » en sélectionnant en 2008 un processus important de l'organisation de la société.

Il a ainsi été choisi d'évaluer la pratique de l'externalisation d'activités de développement dans un environnement réglementaire (cf. paragraphe II.5.6).

II.4.1.3 Tests d'existence

S'agissant, des éléments de contrôle auto-évalués favorablement en 2007, et suivant les recommandations de l'AMF, un programme de tests d'existence a été réalisé en 2008 afin de donner une certaine matérialité à cette auto-évaluation.

Le Groupe a réalisé des tests d'existence qui ont porté prioritairement sur les points de contrôles jugés « satisfaisants en 2007 sous conditions de réalisation en 2008 ».

Les résultats de ces tests ont fait apparaître que 41% des tests ont été jugés satisfaisants, 50 % moyens et 9 % non satisfaisants. Les tests jugés moyens et non satisfaisants ont principalement porté sur une déficience de documentation, ce point d'amélioration étant prévu au plan d'action 2009.

II.4.1.4 Mise à jour de l'autoévaluation des piliers 1,2,3

La pérennité du dispositif de contrôle interne de NicOx suppose sa mise à jour régulière se traduisant par les ré-autoévaluation des piliers 1,2,3. Pour 2008, le Groupe a pu constater une amélioration globale par rapport à 2007.

* Les résultats de la ré-autoévaluation complète des principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) ont montré une amélioration générale de 7% par rapport à 2007 portant principalement sur la gestion des risques, les activités de contrôle ainsi que sur la gestion du contrôle interne.

* La ré-autoévaluation partielle du guide d'application des processus comptables et financiers (pilier 2) a porté sur les processus qui ont été le plus impactés par la mise en place de l'ERP SAP (soit 13 processus sur 26, représentant 97 points de contrôles sur un total de 200 points de contrôles, soit 369 points de contrôles clefs sur un total de 703 proposés par le guide d'application)

Le Groupe a noté :

- une amélioration de 22 % par rapport à 2007
- une évaluation identique pour 77 % par rapport à 2007
- une détérioration de 1% par rapport à 2007

* La ré-autoévaluation complète des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3) a permis de constater une amélioration générale de 21% par rapport à 2007 sans constater de dégradation.

II.4.1.5 Mise à jour des procédures comptables et financières

Consécutivement à l'implémentation en 2008 des nouveaux systèmes d'information, les procédures comptables et financières ont été remises à jour au cours du dernier trimestre 2008. La finalisation de la mise à jour de ces procédures interviendra au cours du 1^{er} semestre 2009.

II.4.2 Schéma Directeur Informatique

Le Schéma Directeur Informatique initié fin 2006 / début 2007 a servi de base pour poursuivre en 2008 les objectifs :

- de mises en place de nouveaux systèmes d'information
- d'amélioration de la sécurité et des réseaux.

Une mise à jour triennale est d'usage. En 2009, le Groupe a prévu d'évaluer si une réactualisation est nécessaire.

II.4.3 Système d'information comptable et financier

Conformément au Schéma Directeur Informatique et après une phase de formalisation de ses besoins en terme d'outils de gestion sous forme de cahier des charges, le Groupe a procédé en 2007 et 2008, après une phase d'appels d'offres, à la mise en place :

- d'une solution ERP (SAP),
- d'un outil de consolidation (HFM Hypérion).

Le déploiement au niveau groupe de ces deux outils de gestion en 2008 a permis de répondre aux exigences de croissance du Groupe en harmonisant, sécurisant et rendant l'information plus fiable. En effet, ces solutions ont permis une amélioration de la productivité et de la qualité de l'information comptable et financière et ont contribué à l'amélioration de la traçabilité de l'information et à la création de pistes d'audit.

II.4.4 Homogénéisation du processus « payroll » et logiciel Ressources Humaines

En parallèle des outils de gestion comptable, le Groupe a procédé au déploiement au 1^{er} janvier 2008 d'une solution homogène pour NicOx SA et NicOx Inc , dans la production des bulletins de salaires (ADP). Les travaux de déploiement dans la filiale italienne NicOx Srl. seront initiés en 2009 pour une mise en service au 1^{er} janvier 2010.

Le département Ressources Humaines s'est doté en 2008 à l'échelle du Groupe, d'un outil de gestion des ressources humaines (Kiosque HR) permettant notamment le suivi des temps, des congés, la gestion des évaluations, la gestion de la formation.

II.4.5 Architecture réseaux et sécurité

Le Groupe a poursuivi en 2008 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 2008, on recense 60 procédures standard en vigueur et 145 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, 46 audits internes ont été réalisés en 2008 (sur 40 prévus originellement), dont 96% 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.

Par ailleurs, l'Assurance Qualité a travaillé à la définition du processus opérationnel qui fera l'objet d'une cartographie en 2009 (cf. § II.5.6).

II. 5. Axes d'amélioration 2009 en matière de contrôle interne

II.5.1 Poursuite du projet Cadre de référence AMF

* Le Groupe entend déployer et suivre le nouveau plan d'action 2009 de remise à niveau des éléments de contrôle précédemment évalués et à améliorer. Ce plan d'action reprendra également les risques identifiés par les Commissaires aux Comptes au cours de leur revue d'Intérim.

* Un nouveau programme de tests d'existence est prévu tout au long de l'année 2009. Ce programme comprendra notamment un plus grand nombre de tests et couvrira un champ de points de contrôles plus étendu.

* 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 prochaine réactualisation est prévue pour le dernier trimestre 2009. Elle portera sur les processus qui n'avaient pas fait l'objet d'une mise à jour de l'autoévaluation en 2008.

* Enfin, le Groupe finalisera la mise à jour des procédures comptables et financières consécutives au passage vers l'ERP SAP (1^{er} semestre 2009).

En décembre 2009, un bilan de la démarche décrite précédemment, sera dressé par le Comité d'audit et sera présenté aux Commissaires aux Comptes.

II.5.2 Déploiement de l'outil de Reporting Business Object

Consécutivement à l'achèvement des projets transactionnels SAP et HFM/Hypériorion, le Groupe déploiera au cours du premier trimestre 2009 la solution Business Object orientée restitution/pilotage. Ce déploiement permettra à NicOx de compléter l'implémentation d'outils performants en termes transactionnels, de stockage et de restitution.

II.5.3 Outils d'élaboration budgétaire

Le Groupe envisage également de se doter en 2009 d'un outil d'élaboration budgétaire.

II.5.4 Architecture réseaux et sécurité informatique

Le Groupe entend poursuivre en 2009 son programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif sécurité informatique et de ses serveurs.

Par ailleurs, une attention toute particulière sera portée à la documentation des nouvelles architectures réseaux et sécurité informatique réalisées en 2008.

II.5.5 Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Pour 2009, sont déjà prévus environ une trentaine d'audits qui concernent l'évaluation du respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants/fournisseurs du Groupe.

La diminution en 2009 du nombre d'audits par rapport à 2008 s'explique notamment par la fin des études cliniques du Naproxcinod et par la volonté de l'Assurance Qualité de préparer un projet spécifique d'inspection par les autorités réglementaires de tutelle.

II.5.6 Extension de la démarche de cartographie aux autres processus métiers

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction a prévu d'étendre progressivement sa démarche de cartographie des risques à d'autres processus que ceux couvrant le périmètre comptable et financier en choisissant d'évaluer en 2009 la pratique de l'externalisation d'activités de développement dans un environnement réglementaire.

Sous la responsabilité conjointe de l'Assurance Qualité et de la Direction Financière, cette évaluation sera effectuée au cours du premier semestre 2009 avec l'appui d'un prestataire externe qui accompagnera le Groupe dans sa démarche méthodologique. Cette évaluation sera basée sur des entretiens avec les personnes clefs de la R&D mais également avec les responsables impliqués dans le processus sous-traitance ("donneur d'ordres et pilotage de contrat »).

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 2008 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. »

IV – CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

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.

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.

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.

Fait à Sophia-Antipolis,
Le 25 février 2009
Le Président Directeur Général
Michele Garufi

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia Antipolis Cedex

**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**

Exercice clos le 31 décembre 2008

NICOX

Société Anonyme
Les Taissounières - Bât HB4
1681, route des Dolines
B.P. 313
06906 Sophia Antipolis Cedex

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

Exercice clos le 31 décembre 2008

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 2008.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du Conseil d'Administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37, relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne 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.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du Conseil d'Administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Sophia Antipolis et Marseille, le 25 février 2009

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table de concordance ci-après permet d'identifier :

- les informations requises par le Règlement européen n° 809/2004 pris en application de la Directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 novembre 2001 relative au prospectus,
- les informations qui constituent le rapport financier annuel en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du règlement général de l'AMF, et
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel préparé par le Conseil d'administration en application des articles L. 225-100 et suivants du Code de commerce.

LEGISLATION EUROPEENNE		
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 (page 6 et 8)
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 (page 6)
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 (page 7)
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 (page 8) Chapitre 5 – Section 5.1 (page 91)

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 bilanciennes 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 (page 71)
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 (page 9)
5.1.2.	Le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.5 (page 9)
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 (page 9)
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 (page 9)
5.1.5.	les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1 (page 36)
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 (page 86)
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 (page 86)
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 (page 86)
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 (page 36)
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	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.5 (pages 36 à 56)

	services a fait l'objet de publicité, indiquer l'état de ce développement.	
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 (page 36)
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 (page 60), 4.1.11 (page 62)
6.5.	Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	Chapitre 4 – Section 4.1.10 (page 61)
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 (page 32)
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 (page 32)
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 (page 84)
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 (pages 91 à 99)

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 (pages 91 à 99)
9.2.2.	Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)
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 (page 73)
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 (pages 91 à 99)
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 (pages 91 à 99)
10.3.	Fournir : des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;	Chapitre 5 – Section 5.3 (page 99)
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 (page 60), 4.2.7 (page 73)
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 (page 56), 4.1.6 (page 57), 4.1.8 (page 60), 4.1.9 (page 61), 4.1.11 (page 62)
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 (page 94)
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 (page 71)

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 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 ;	N/A
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.	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 : a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ; b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ; c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et 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. Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes. 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	Chapitre 6 – Section 6.1 (page 196)

	<p>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> <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>	
<p>14.2.</p>	<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 (page 196) et 6.2 (page 219)</p>
<p>15.</p>	<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>	Chapitre 6 – Sections 6.3 (page 221) et 6.5 (page 230)
15.2.	le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.	Chapitre 5 – Section 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99) Chapitre 6 – Section 6.3.1.4 (page 225)
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 14.1, premier alinéa, a) :</p>	
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 (page 196)
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 (page 196)
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 (page 219)
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 (page 219)
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 (page 82)
17.2.	<p>Participations et stock options</p> <p>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.</p>	Chapitre 6 – Sections 6.3 (page 221), 6.4 (page 229), 6.5 (page 230), 6.9 (page 235) et 6.10 (page 241)

17.3.	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 – Sections 6.4 (page 229), 6.5 (page 230), 6.9 (page 235), 6.10 (page 241) et 6.12 (page 243)
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 (page 27) et 3.3.2 (page 28)
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 (page 27)
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 (page 32)
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 (page 32)
19.	OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS 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. Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées : 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 ; b) le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.	Chapitre 6 – Section 6.7 (page 231)
20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR	
20.1.	<u>Informations financières historiques</u> 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	Chapitre 2 – Sections 2.1 (page 8) Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.3 (pages 91 à 99)

	<p>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 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> <ul style="list-style-type: none"> a) le bilan ; b) le compte de résultat ; 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 ; d) le tableau de financement ; e) les méthodes comptables et notes explicatives. <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>	
--	--	--

<p>20.2.</p>	<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>	<p>N/A</p>
<p>20.3.</p>	<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>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.3 (page 99)</p>
<p>20.4.</p>	<p><u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u></p>	
<p>20.4.1.</p>	<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>	<p>Chapitre 2 – Sections 2.1 (page 8)</p>
<p>20.4.2.</p>	<p>Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.</p>	<p>En annexe du document de référence Chapitre 5 – Sections 5.3 (page 99) Chapitre 6 – Sections 6.7.1 (page 231)</p>
<p>20.4.3.</p>	<p>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.</p>	<p>N/A</p>

20.5.	<u>Date des dernières informations financières</u>	
20.5.1.	<p>Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter :</p> <p>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 ;</p> <p>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.</p>	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.	<p>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.</p> <p>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 bilancielle comparables.</p>	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 (page 35)
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 (page 35)
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, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 4 – Section 4.3 (page 82)

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 (page 88)
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 (page 12)
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 (page 12) et 3.3.5 (page 32)
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 (page 12)
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 (page 12)
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 (page 15)
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 trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.	Chapitre 3 – Section 3.1.4 (page 9)

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 (page 196)
21.2.3.	Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	Chapitre 3 – Sections 3.1 (page 9), 3.3.1 (page 27)
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 (page 9)
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 (page 10)
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 (page 11)
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 (page 12)
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 (page 60)
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 omis qui rendrait les informations reproduites inexacts ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	N/A
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 (page 8)
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	
	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.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 (page 32) Chapitre 5 – Section 5.3.1 (page 99)

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 :	
(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 ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.5 (page 56), 4.1.6 (page 57), 4.1.9 (page 61) et 4.1.11 (page 62)

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 :	
(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 ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.5 (page 56), 4.1.6 (page 57), 4.1.9 (page 61) et 4.1.11 (page 62)
(ii) le détail des compétences collectives pertinentes et de l'expérience des membres les plus importants du personnel technique	Chapitre 4 – Section 4.1.6 (page 57) Chapitre 6 – Section 6.1.5 (page 215)
(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 ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.8 (page 60)
(iv) une description exhaustive de chaque produit dont le développement peut avoir une incidence significative sur les perspectives futures de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1.4 (page 56)

	RAPPORT FINANCIER ANNUEL (CODE MONETAIRE ET FINANCIER)	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
1	Comptes annuels	5.3.2 (page 156)
2	Comptes consolidés	5.3.1 (page 99)
3	Rapport de gestion	3.1 (page 9), 3.2 (page 12), 3.3 (page 27), 4.1 (page 36), 4.2 (page 71), 4.4 (page 82), 4.5 (page 84), 4.6 (page 86), 4.7 (page 88), 5.1 (page 91), 5.2 (page 94), 5.3 (page 99), 6.1 (page 196), 6.3 (page 221), 6.6 (page 231) et 6.13 (page 243)
4	Déclaration de responsabilité	1.2 (page 6)
5	Rapport des contrôleurs légaux des comptes	5.3.1 ; 5.3.2 (pages 99 et 156)
6	Communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes	5.4 (page 195)

	RAPPORT DE GESTION ANNUEL (CODE DE COMMERCE)	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
1	Rapport d'activité du Groupe (y compris facteurs de risques et incertitudes)	1.3 ; 4 ; 3.1.13 (pages 7, 36 et 12)
2	Activités et résultats de NicOx SA (y compris facteurs de risques et incertitudes)	4 ; 5 (pages 36 et 91)

3	Participations, contrôle, filiales	3.2.9 (page 26) ; 3.2.10 (page 26) ; 3.3.5 (page 32); 3.3.6 (page 34); 4.1.6 (page 57); 4.1.7 (page 57); 4.9 (page 90); 5.1.6 (page 92) ; 5.3.3 (page 195); 6.13 (page 243)
4	Informations sociales et environnementales	4.5 (page 84)
5	Renseignements concernant les organes d'administration et de direction	6 (page 196); 5.1.6 (page 92)
6	Etat de la participation des salariés	4.4.10 (page 84)
7	Renseignements concernant le capital	3.2 (page 12); 3.3 (page 27)
8	Informations sur les opérations de rachat d'actions	3.2.2 (page 12)
9	Informations sur les conventions réglementées	6.7 (page 231)
10	Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité et utilisation faites au cours de l'exercice 2008	3.2.5 (page 16)
11	Tableau des résultats cinq derniers exercices	5.3.2 (page 156)
12	Rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	Page 262