

NOVAGALI P H A R M A

Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1.301.962,56 euros

Siège social : 1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV, 91000 Evry

432 584 225 RCS Evry

DOCUMENT DE REFERENCE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

RAPPORT DE GESTION



En application de son règlement général et notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de référence le 29 avril 2011 sous le numéro R. 11-021. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de Novagali Pharma S.A., 1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV, 91000 Evry ainsi que sur les sites Internet de Novagali Pharma S.A. (<http://www.novagali.com>) et de l'Autorité des marchés financiers (<http://www.amf-france.org>).

NOTE

Dans le présent document de référence, les expressions la « **Société** », « **Novagali Pharma** » ou « **Novagali** » désignent la société Novagali Pharma S.A.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « **Comptes Annuels** ») pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 31 décembre 2009 et 31 décembre 2010.

Les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 figurent au paragraphe 20.1.1 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes sur ces Comptes Annuels figure au paragraphe 20.1.2 du présent document de référence.

La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés.

La Société a établi pour les exercices clos les 31 décembre 2008, 31 décembre 2009 et 31 décembre 2010 des comptes retraités selon les normes IFRS (les « **Comptes selon les Normes IFRS** »). Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire de la Société le 20 avril 2011. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société.

Les Comptes selon les Normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 figurent au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes sur ces Comptes selon les Normes IFRS figure au paragraphe 20.2.2 du présent document de référence. Les Comptes selon les Normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir le paragraphe 24 du présent document de référence).

Sauf indication contraire, les informations financières relatives à la Société mentionnées dans le présent document de référence sont extraites des Comptes selon les Normes IFRS.

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Certaines de ces informations proviennent de sources externes à la Société, notamment du rapport Visiongain 2009, une source reconnue dans le secteur ophtalmologique, mais n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document de référence ainsi qu'un index des abréviations utilisées figurent en Annexe I au présent document de référence.

INDEX

TABLE DE CONDORDANCE.....	8
CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE.....	9
1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE.....	9
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	9
CHAPITRE 2. RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES.....	10
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	10
2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS.....	10
2.3 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEUR RÉSEAU PRIS EN CHARGE PAR LA SOCIÉTÉ.....	10
CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIÈRES ET OPÉRATIONNELLES SÉLECTIONNÉES	11
CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES	12
4.1 RISQUES LIES AUX BESOINS DE FINANCEMENT	12
4.2 RISQUES RELATIFS AUX ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ.....	13
4.3 RISQUES RELATIFS A LA SOCIÉTÉ.....	19
4.4 RISQUES JURIDIQUES	20
4.5 RISQUES DE DILUTION	22
4.6 RISQUES INDUSTRIELS EN RAPPORT AVEC L'ENVIRONNEMENT	22
4.7 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	23
4.8 RISQUES FINANCIERS	24
CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ.....	26
5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ	26
5.1.1 Historique de la Société.....	26
5.1.2 Dénomination sociale	27
5.1.3 Registre du commerce et des sociétés	27
5.1.4 Date de constitution et durée de la Société.....	27
5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable	27
5.1.6 Exercice social.....	28
5.2 INVESTISSEMENTS.....	28
5.2.1 Investissements historiques	28
5.2.2 Investissements en cours	28
5.2.3 Investissements futurs	28
CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS.....	29
6.1 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE	29
6.1.1 Anatomie et physiologie de l'œil	29
6.1.2 L'industrie ophtalmologique	30
6.1.3 Evolution du marché.....	30
6.1.4 Difficultés d'administration des traitements oculaires	31
6.1.5 Processus de développement des produits.....	31
6.2 ACTIVITÉ.....	33
6.2.1 Présentation générale de l'activité.....	33
6.2.2 Principaux atouts et stratégie.....	36
6.2.3 Le portefeuille de produits.....	38
6.2.4 Plates-formes technologiques.....	39
6.2.5 Les produits	40
6.2.6 Collaborations significatives	49
6.2.7 Activités	50
6.2.8 Fournisseurs.....	52
6.2.9 Concurrence.....	52

6.2.10	Réglementation.....	53
CHAPITRE 7.	ORGANIGRAMME	59
CHAPITRE 8.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	60
8.1	SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS	60
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES POUVANT INFLUENCER L'UTILISATION, FAITE PAR LA SOCIÉTÉ, DE SES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	60
8.2.1	Réglementation applicable à la Société en matière d'environnement	60
8.2.2	Conséquences environnementales de l'activité de la Société	60
CHAPITRE 9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ....	62
9.1	PRÉSENTATION GÉNÉRALE.....	62
9.1.1	Etats financiers <i>pro forma</i>	62
9.1.2	Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats	62
9.2	COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES	63
9.2.1	Formation du résultat opérationnel.....	63
9.2.2	Formation du résultat net.....	68
9.2.3	Formation du résultat net par action	69
9.2.4	Evolution des postes du bilan	69
9.3	EXPOSITIONS AUX VARIATIONS DE CHANGE	70
9.4	INFORMATION SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS	70
CHAPITRE 10.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	71
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIÉTÉ	71
10.1.1	Financement par le capital	71
10.1.2	Financement par l'emprunt.....	71
10.1.3	Engagements hors bilan.....	72
10.2	FLUX DE TRÉSORERIE	73
10.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	73
10.2.2	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....	73
10.2.3	Flux de trésorerie liés aux activités de financement	73
10.3	INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	73
10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX	73
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES A L'AVENIR.....	73
CHAPITRE 11.	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....	74
11.1	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	74
11.2	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	74
11.2.1	Brevets.....	74
11.2.2	Marques.....	76
11.2.3	Noms de domaine	77
CHAPITRE 12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	79
CHAPITRE 13.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	80
CHAPITRE 14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	81
14.1	COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE.....	81
14.1.1	Directoire.....	81
14.1.2	Conseil de surveillance.....	82
14.1.3	Comité de direction opérationnelle.....	85
14.1.4	Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale	86

14.2	CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE	86
	CHAPITRE 15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES.....	87
15.1	RÉMUNÉRATIONS, AVANTAGES EN NATURE, OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX	87
15.2	MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNEES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES.....	93
	CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE	94
16.1	FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	94
	16.1.1 Directoire.....	94
	16.1.2 Conseil de surveillance.....	95
16.2	CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION OU DE SURVEILLANCE ET LA SOCIÉTÉ.....	96
16.3	COMITÉS ET CONSEIL SCIENTIFIQUE	96
	16.3.1 Comité d'audit.....	96
	16.3.2 Comité des rémunérations	97
	16.3.3 Conseil scientifique	97
16.4	DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	98
16.5	INFORMATION REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3 DU CODE DE COMMERCE	98
	CHAPITRE 17. SALARIÉS.....	100
17.1	RESSOURCES HUMAINES.....	100
	17.1.1 Effectifs	100
	17.1.2 Politique de recrutement et mouvement du personnel.....	100
	17.1.3 Organisation du temps de travail	100
	17.1.4 Rémunération	101
	17.1.5 Relations professionnelles	101
	17.1.6 Conditions d'hygiène et de sécurité.....	101
	17.1.7 Formation	102
	17.1.8 Œuvres sociales	102
	17.1.9 Emploi et insertion des travailleurs handicapés.....	102
	17.1.10 Sous traitance	102
17.2	PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ.....	103
	17.2.1 Tableau de synthèse de la participation actuelle et potentielle au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	103
	17.2.2 Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société	104
	17.2.3 Options de souscription et d'achat d'actions	104
	17.2.4 Actions de la Société attribuées gratuitement aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société.....	104
	17.2.5 Autres titres donnant accès au capital.....	104
17.3	INTÉRESSEMENT DES SALARIÉS	105
	17.3.1 Accords de participation et d'intéressement	105
	17.3.2 Options de souscription ou d'achat d'actions	105
	17.3.3 Actions de la Société attribuées gratuitement.....	105
	17.3.4 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise.....	105
	17.3.5 Epargne salariale	105
	CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	107
18.1	RÉPARTITION DU CAPITAL SOCIAL ET DES DROITS DE VOTE	107
18.2	DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES.....	107

18.3	MODIFICATIONS INTERVENUES DANS LA RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES	107
18.4	ENGAGEMENTS DE CONSERVATION	108
18.4.1	Engagement de conservation de titres de la Sociétés par ses principaux actionnaires	108
18.4.2	Engagement d’abstention d’émission de titres de la Société	108
18.5	CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	108
18.6	PACTES D’ACTIONNAIRES, CONCERTS ET ACCORDS SUSCEPTIBLES D’ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE.....	109
18.6.1	Pactes d’actionnaires	109
18.6.2	Concerts.....	109
18.6.3	Accords susceptibles d’entraîner un changement de contrôle	109
CHAPITRE 19.	OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS	110
19.1.1	Description des conventions.....	110
19.1.2	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l’exercice clos le 31 décembre 2010	111
CHAPITRE 20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ	113
20.1	COMPTES ANNUELS EN NORMES FRANÇAISES	113
20.1.1	Comptes Annuels pour l’exercice clos le 31 décembre 2010	113
20.1.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuel pour l’exercice clos le 31 décembre 2010	125
20.2	COMPTES SELON LES NORMES IFRS	127
20.2.1	Comptes selon les Normes IFRS pour l’exercice clos le 31 décembre 2010.....	127
20.2.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes selon les Normes IFRS pour l’exercice clos le 31 décembre 2010	154
20.3	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEUR RÉSEAU PRIS EN CHARGE PAR LA SOCIÉTÉ.....	155
20.4	TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES	156
20.5	DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES	157
20.6	INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES	157
20.7	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES	157
20.8	PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D’ARBITRAGE.....	157
20.9	CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE .	157
CHAPITRE 21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	158
21.1	RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL....	158
21.1.1	Montant du capital social (article 7 des statuts).....	158
21.1.2	Titres non représentatifs du capital.....	158
21.1.3	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	158
21.1.4	Autres titres donnant accès au capital.....	159
21.1.5	Délégations d’augmentation de capital en cours de validité.....	163
21.1.6	Promesses d’achat et de vente	164
21.1.7	Informations sur les conditions régissant tout droit d’acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital social souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social 164	
21.1.8	Evolution du capital jusqu’à la date d’enregistrement du présent document de référence	164
21.1.9	Nantissement	164
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	164
21.2.1	Objet social (article 2 des statuts).....	164
21.2.2	Administration, surveillance et direction générale (articles 14 à 17 des statuts)	165
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 12 des statuts)	166
21.2.4	Assemblées générales (articles 21 à 31 des statuts).....	166

21.2.5	Cluses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle.....	167
21.2.6	Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)	167
21.2.7	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social.....	168
CHAPITRE 22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	169
CHAPITRE 23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	171
CHAPITRE 24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	172
CHAPITRE 25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	173

TABLE DE CONDORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent document de référence :

- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF) ; et
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (articles L. 225-100 et suivants du Code de commerce).

Rapport financier annuel	Document de référence
1. Comptes annuels	Paragraphe 20.1.1
2. Comptes consolidés	N/A
3. Rapport de gestion	Voir rubrique ci-dessous « Rapport de gestion annuel »
4. Déclaration de responsabilité	Paragraphe 1.2
5. Rapport des contrôleurs légaux des comptes annuels	Paragraphe 20.1.2
6. Rapport des contrôleurs légaux des comptes consolidés	N/A
7. Communication relative aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes	Paragraphe 20.3
Rapport de gestion annuel – Articles L. 225-100 et suivants du Code de commerce	Document de référence
1. Rapport d'activité	Chapitres 6, 9 et 10
2. Participations – contrôles – filiales	Chapitre 7
3. Informations sociales et environnementales	Paragraphe 8.2 et 17.1
4. Renseignement concernant les organes d'administration et de direction	Chapitres 14, 15 et 16 ; paragraphes 17.2 ; Annexe II
5. Renseignements concernant le capital	Chapitres 18 et 21 ; paragraphe 17.2
6. Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité et des utilisations faites au cours de l'exercice 2010	Paragraphe 21.1.5
7. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Paragraphe 20.4
8. Rapport du président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	Annexe IV
9. Informations requises par l'article L. 225-100-3	Paragraphe 16.5
10. Informations sur les délais de paiement des fournisseurs	Paragraphe 9.4

CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Jérôme Martinez

Président du Directoire de la Société

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 de résultat de la Société et que les informations du rapport de gestion figurant dans le corps du présent document présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

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

Les informations financières historiques présentées dans ce document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux paragraphes 20.1.2 et 20.2.2.

Le rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 contient l'observation suivante :

"Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points exposés dans (i) la note II.1 (Méthodes d'évaluation) de l'annexe, à lire en étroite relation avec la note IV (Evénements postérieurs à la clôture) de l'annexe, présentant la situation financière de votre société au 31 décembre 2009 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à votre société de poursuivre son exploitation et dans (ii) les notes II.8 et III.8 de l'annexe concernant le traitement de la prime de non conversion de l'emprunt obligataire émis le 29 août 2008".

Le rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Selon les Normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009 contient l'observation suivante :

"Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 (base de préparation des états financiers) de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2009 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de poursuivre son exploitation". »

Jérôme Martinez

Président du Directoire

CHAPITRE 2. RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

Grant Thornton
Représenté par Sylvain Quagliaroli
Membre de la Compagnie régionale de Paris
100, rue de Courcelles
75017 Paris
632 013 843 R.C.S. Paris

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2011.

Ernst & Young et Autres
Représenté par Franck Sebag
Membre de la Compagnie régionale de Versailles
41, rue Ybry
92200 Neuilly sur Seine
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 15 mai 2007 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2012.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

Institut de gestion et d'expertise comptable
Représenté par Victor Amselem
Membre de la Compagnie régionale de Paris
3, rue Léon Jost
75017 Paris
662 000 512 R.C.S. Paris

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2011.

Auditex
Représenté par Any Antola
Membre de la Compagnie régionale de Versailles
Tour Ernst & Young
Faubourg de l'Arche
92037 Paris La Défense Cedex
377 652 938 R.C.S. Nanterre

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 15 mai 2007 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2012.

2.3 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEUR RÉSEAU PRIS EN CHARGE PAR LA SOCIÉTÉ

Voir le paragraphe 20.3 du présent document de référence.

CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIÈRES ET OPÉRATIONNELLES SÉLECTIONNÉES

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières de la Société extraite des Comptes selon les Normes IFRS pour chacun des exercices clos les 31 décembre 2008, 2009 et 2010.

En milliers d'euros, sauf données par action	2008	2009	2010
	<i>Données auditées</i>	<i>Données auditées</i>	<i>Données auditées</i>
<u>Eléments du compte de résultat</u>			
Chiffre d'affaires	240	426	580
Contrats de recherche et revenus des licences	170	5	10
Subventions, financements publics et crédits d'impôt recherche	1 788	1 870	933
Produits opérationnels	2 198	2 301	1 523
Dépenses de recherche et développement	10 657	7 218	5 166
Frais généraux	4 618	3 630	3 954
Charges opérationnelles nettes	15 276	10 848	9 120
Résultat opérationnel (perte)	(13 078)	(8 547)	(7 597)
Produits financiers nets.....	287	95	133
Résultat net (perte)	(12 791)	(8 452)	(7 464)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation ⁽¹⁾	6 359 882	6 359 882	10 718 533
Résultat de base par action (perte)	(2,01)	(1,33)	(0,70)
<u>Eléments du bilan</u>			
Trésorerie et instruments financiers courants.....	7 831	4 745	18 167
Total de l'actif	12 972	7 918	21 382
Total des capitaux propres	(737)	(8 444)	16 839
Total du passif non courant.....	9 201	13 654	756
<u>Eléments du tableau des flux de trésorerie</u>			
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	(12 627)	(8 313)	(6 002)

(1) Moyenne pondérée par le nombre de mois durant lesquels les actions étaient en circulation au cours de l'exercice.

CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES

Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, sa capacité à réaliser ses objectifs ou son développement et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

4.1 RISQUES LIES AUX BESOINS DE FINANCEMENT

La Société est déficitaire depuis sa création et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices. De plus, elle ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de trouver les financements nécessaires pour couvrir ses charges opérationnelles futures.

La Société est déficitaire depuis qu'elle a commencé ses activités en 2000. Le déficit de l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'est élevé à 7,5 millions d'euros. La somme des déficits cumulés depuis la création de la Société s'élevait à 65,0 millions d'euros au 31 décembre 2010, après prise en compte du résultat de l'exercice. Au cours des trois derniers exercices, elle a dégagé des flux de trésorerie liés à ses activités opérationnelles négatifs, respectivement de (8,3) millions d'euros et (6,0) millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 31 décembre 2010.

Ces déficits et ces flux de trésorerie négatifs traduisent le fait que, depuis sa création, la Société n'a quasiment enregistré que des dépenses d'exploitation, qui ont augmenté au fur et à mesure de son développement, et qui correspondent principalement aux dépenses de développement pharmaceutique, d'essais précliniques et cliniques et de fabrication de lots cliniques pour ses produits et aux dépenses de personnel. Ses principaux produits comptables sont le chiffre d'affaires provenant de la vente de Cationorm[®], le crédit d'impôt recherche et les produits financiers résultant du placement de sa trésorerie.

A l'avenir, les dépenses d'exploitation de la Société devraient rester significatives pour les raisons suivantes :

- la Société va devoir poursuivre le développement clinique (et préclinique) de ses candidat-médicaments les plus avancés, puis assurer leur commercialisation ;
- la Société va devoir payer des droits de dépôt de demandes d'autorisation de commercialisation aux organismes chargés des autorisations de mise sur le marché ;
- au fur et à mesure du développement de son portefeuille de brevets, les dépenses de la Société liées au dépôt de demandes de brevet et d'entretien de ses brevets vont augmenter ;
- la Société va devoir faire fabriquer des produits qu'elle commercialisera en quantités plus importantes que pour les essais cliniques et fabriquer en quantité plus importante le produit qu'elle commercialise, Cationorm[®] ; et
- la Société va étoffer son portefeuille de produits.

Jusqu'à présent, le seul produit de la Société ayant généré un chiffre d'affaires est Cationorm[®] (426 317 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 et 580 254 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2010).

La Société estime disposer d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation minima pour les douze prochains mois. Cependant, elle pourrait être dans l'incapacité d'auto-financer sa croissance à plus long terme. Ceci la conduirait à envisager la conclusion d'accords de partenariat et/ou la réalisation d'opérations de marché.

La stratégie de la Société pour assurer le financement du développement de ses candidat-médicaments repose en effet d'une part sur la conclusion d'accords de partenariat avec des acteurs du marché à la suite et sur le fondement des résultats de ses études cliniques :

- Pour Cyclokat[®], depuis le premier semestre 2010, la Société a engagé des discussions avec des acteurs majeurs du marché ; les discussions sont conduites concomitamment avec l'étude pivotale confirmatoire de phase III en Europe.
- Pour Vekacia[®], la Société poursuit les discussions avec des partenaires potentiels, engagées à la suite de l'approbation des critères de la deuxième étude de phase III par l'EMA en février 2010 (voir le paragraphe 6.2.5.3 du présent document de référence).

- Pour Catioprost[®], la Société envisage d'entamer des discussions sur un partenariat en vue de finaliser le développement clinique en fonction des résultats de l'étude de phase II attendus pour le premier semestre 2011 (voir le paragraphe 6.2.5.4 du présent document de référence).
- Pour Cortiject[®], la Société envisage un partenariat en vue de finaliser le développement clinique en fonction des résultats de l'étude de phase II qui devrait être initiée au deuxième semestre 2011 (voir le paragraphe 6.2.5.5 du présent document de référence).

L'objectif principal de ces partenariats est de participer au financement du développement clinique, puis de la commercialisation, des candidat-médicaments de la Société.

D'autre part, afin de financer le développement de ses candidat-médicaments, la Société pourra également envisager des levées de fonds sur les marchés, notamment par émission et placement d'actions nouvelles. Dans ce cas, la participation des actionnaires pourrait être diluée. De plus, la Société serait particulièrement dépendante de l'environnement économique et boursier.

Ainsi, si la Société n'est pas en mesure de (i) conclure des accords de partenariat ou de les conclure à des conditions ou dans des délais satisfaisants, en raison des résultats des essais cliniques, ou par manque d'intérêt de la part des acteurs du marché approchés, et/ou de (ii) lever des capitaux suffisants et à des conditions acceptables sur les marchés, elle sera obligée de :

- retarder, réduire ou abandonner certains programmes de recherche et de développement ou de déploiement commercial ;
- réduire ses effectifs ;
- obtenir un financement par le biais de contrats conclus avec des tiers qui pourraient exiger que la Société cède ses droits sur des technologies ou des produits, droits qu'elle aurait conservés dans des circonstances différentes ;
- recourir à d'autres sources de financement, en particulier à de nouvelles augmentations du capital dilutives pour les actionnaires qui n'y souscriraient pas, ou à l'endettement, qui pourrait s'accompagner de « *covenants* » restrictifs ; ou
- envisager de céder certains éléments d'actif ou même fusionner avec une autre société.

La survenance d'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

4.2 RISQUES RELATIFS AUX ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ

La Société en est encore au stade du développement et n'a commercialisé qu'un seul de ses produits ; par conséquent, aucune garantie ne peut être donnée quant au délai dans lequel les produits de la Société seront lancés ni quand, ou même si, ils obtiendront un succès commercial.

La Société est une société de création récente dans le secteur ophtalmique qui développe des produits ciblant les maladies oculaires les plus répandues ainsi que certaines maladies orphelines. La Société développe actuellement quatre candidat-médicaments ophtalmiques, qui en sont à divers stades de développement précliniques, cliniques et d'examen réglementaire et génère des déficits (voir le paragraphe 4.1 du présent document de référence). Elle n'a qu'un seul produit commercialisé, Cationorm[®], qui a le statut de dispositif médical en Europe et bénéficie du statut OTC (*over-the-counter*) aux Etats-Unis.

Le développement et le succès de la commercialisation d'un candidat-médicament ophtalmique prennent beaucoup de temps, coûtent cher et ne sont nullement garantis. Le processus se déroule en plusieurs phases, l'objectif étant de démontrer le bénéfice thérapeutique fourni par le produit pour une ou plusieurs indications ainsi que sa tolérabilité et sa sécurité. Un candidat-médicament peut sembler prometteur lors des premiers stades du développement ou à l'issue des essais cliniques sans toutefois être jamais commercialisé, ou il peut être lancé sur le marché sans pour autant obtenir un succès commercial. Le développement et la commercialisation des candidat-médicaments de la Société comportent de nombreux risques, dont en particulier les risques suivants :

- les essais cliniques de candidat-médicaments qui ont démontré un certain succès lors des essais précliniques ou lors des premiers stades des essais cliniques peuvent être difficiles à concevoir et à réaliser ;

- la Société peut ne pas recevoir les approbations réglementaires pour conduire les essais cliniques nécessaires, ou peut être contrainte de recommencer des essais déjà effectués dans un pays pour satisfaire aux exigences réglementaires des autorités d'autres pays ;
- les candidat-médicaments de la Société peuvent être jugés inefficaces ou peuvent causer des effets secondaires indésirables lors des essais précliniques ou cliniques même si les premiers essais étaient prometteurs ;
- il se peut que la Société ne reçoive pas l'approbation réglementaire nécessaire pour commercialiser ses candidat-médicaments sur un ou plusieurs marchés ;
- la production des produits de la Société à une échelle commerciale ou même en quantités nécessaires pour un essai clinique important peut présenter des difficultés ou requérir des développements technologiques supplémentaires ;
- la détention par des tiers de droits de propriété intellectuelle peut bloquer la commercialisation des candidat-médicaments de la Société ou l'obliger à conclure des accords de licence ;
- les candidat-médicaments de la Société ne seront peut-être pas acceptés immédiatement ou sur le long terme par le marché ou pourraient ne pas être profitables ; et
- des concurrents pourraient lancer des candidat-médicaments similaires ou de qualité supérieure à ceux de la Société.

Par conséquent, aucune garantie ne peut être donnée quant au délai dans lequel les candidat-médicaments de la Société seront lancés ni quand, ou même si, ils obtiendront un succès commercial. Si la Société connaissait des délais significatifs dans la commercialisation de ses candidat-médicaments ou enregistrait des échecs commerciaux, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société pourrait faire face à des risques liés à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs.

Afin de développer et de commercialiser certains de ses candidat-médicaments, la Société envisage la conclusion d'accords de collaboration, de partenariat, de recherche, de licence et de distribution avec des acteurs majeurs du marché. Ainsi, la Société envisage la conclusion de partenariats pour Cyclokate[®], Vekacia[®], Catioprost[®] et Cortiject[®] (voir le paragraphe 6.2.1 du présent document de référence).

Par ailleurs, la Société a déjà signé et envisage des partenariats avec des sociétés ou entités, notamment des institutions académiques, pour participer à ses recherches et partager des éléments de propriété intellectuelle.

La Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront à la recherche, au développement pré-clinique et clinique, à la fabrication ou à la commercialisation de ses candidat-médicaments. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. En conséquence, la Société pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien que la Société cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, de partenariat, de recherche, de licence et de distribution, ces restrictions pourraient ne pas lui offrir une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Tous les candidat-médicaments de la Société sont fondés sur l'application des technologies de formulation novatrices de la Société à des principes actifs existants. Ceci oblige la Société à démontrer, outre la stabilité du candidat-médicament, un rapport bénéfices/risques plus favorable que celui des médicaments existants.

Tous les candidat-médicaments de la Société sont fondés sur l'application de ses technologies de formulation à des principes actifs existants. Chaque nouvelle formulation d'un ingrédient actif nécessite, pour obtenir l'approbation réglementaire, une démonstration de sa « stabilité ». Par « stabilité », on entend que la formulation et le principe actif sous-jacent n'ont pas interagi de manière à modifier d'une façon quelconque les caractéristiques thérapeutiques du candidat-médicament. Les composants d'un candidat-médicament qui pouvaient apparaître comme stables lors du développement, peuvent par la suite commencer à interagir et devenir instables, conduisant à la dégradation du

principe actif. Par ailleurs, une période de stabilité trop courte peut entraîner un échec commercial parce que les utilisateurs considéreront que la période de commercialisation correspondante est trop courte.

En outre, la nouvelle formulation d'un principe actif existant change le rapport bénéfices/risques du candidat-médicament par rapport à des médicaments déjà commercialisés utilisant le même principe actif dans une autre formulation. Ainsi, chaque candidat-médicament de la Société utilisant ses technologies de formulation innovantes a un profil chimique, toxicologique et pharmaceutique différent. Ceci oblige la Société à établir son efficacité thérapeutique, sa sécurité et sa tolérance par les patients à chaque phase des essais précliniques et cliniques, tout en devant démontrer qu'il apporte un bénéfice supplémentaire par rapport aux médicaments existants.

Si la Société n'était pas en mesure d'établir la stabilité de l'un de ses candidat-médicaments, ou qu'il apporte un meilleur rapport bénéfices/risques dans les indications concernées que des médicaments existants, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société doit conduire de nombreux essais précliniques et cliniques, qui sont coûteux, peuvent être retardés, ne pas aboutir ou ne pas apporter les résultats escomptés.

Pour obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation d'un candidat-médicament, la Société doit conduire des essais précliniques et cliniques complets afin d'en démontrer la sécurité et l'efficacité.

Les essais précliniques et cliniques coûtent cher. La Société externalise la conduite de la totalité de ses essais précliniques et cliniques à des entreprises spécialisées. Les dépenses de sous-traitance de la Société relatives aux essais précliniques et cliniques se sont élevées à respectivement 6,1 millions d'euros et 3,4 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Si ces dépenses ont été moins élevées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la tendance de ces dépenses devrait évoluer à la hausse. En particulier, l'étude de phase III européenne pour Cyclokat[®] initiée en 2011 devrait représenter des montants significatifs, supérieurs à 6 millions d'euros.

Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société peut être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement en temps et en argent correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreux événements peuvent empêcher ou retarder le démarrage et la conduite des essais, voire conduire à leur interruption anticipée, dont notamment :

- la conduite d'essais cliniques est elle-même soumise à l'obtention d'autorisations réglementaires, que la Société peut ne pas obtenir, ou obtenir après des délais substantiels ;
- les autorités réglementaires peuvent refuser que la Société s'appuie sur des résultats obtenus dans d'autres essais cliniques, sur d'autres candidat-médicaments ayant le même profil, ou dans d'autres pays, pour accélérer son programme d'essais ;
- le recrutement des participants aux essais peut également présenter des difficultés, retarder le début de l'étude ou limiter sa portée en raison du faible nombre de participants ;
- les participants peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de participants se retirent, l'étude peut perdre son caractère significatif et devenir inutile ;
- des difficultés d'approvisionnement en lots cliniques peuvent retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- les essais de phase I visent notamment à démontrer la sécurité et la tolérabilité du candidat-médicament et l'absence d'effets secondaires nocifs ; des résultats négatifs en phase I peuvent conduire à l'abandon du programme d'essais ; même lors des phases ultérieures, alors que les résultats de la phase I étaient positifs, des problèmes de tolérabilité et de sécurité ou des effets secondaires nocifs, peuvent se manifester et retarder ou interrompre les essais ; et
- en cas de problèmes de tolérabilité graves ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Aucune garantie ne peut être donnée quant aux résultats positifs des essais précliniques et cliniques. Des résultats favorables lors d'études précliniques et d'essais cliniques préliminaires ne sont pas toujours confirmés pendant les essais cliniques ultérieurs. De plus, les essais cliniques peuvent produire des résultats sur la sécurité et l'efficacité des produits qui, bien que positifs, ne seront pas suffisants pour obtenir une autorisation réglementaire.

La Société ne dispose pas en interne des compétences et des ressources nécessaires pour lui permettre de conduire des essais précliniques et cliniques elle-même. Par conséquent, elle a externalisé ses essais précliniques et cliniques à des entreprises spécialisées (*Contract Research Organizations* ou « **CROs** »). Les sociétés pharmaceutiques sont en concurrence pour recruter les services de ces entreprises et la Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou même de préserver et renouveler ses relations existantes avec ces entreprises spécialisées à des conditions commercialement acceptables. Les contrats conclus par la Société avec ces entreprises contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourra pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de violation de ses engagements par l'entreprise concernée.

Si la Société ne parvenait pas à démarrer et mener à bien ses essais précliniques et cliniques ou à obtenir des résultats positifs, à un coût raisonnable, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Il est possible que la Société n'obtienne pas l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné.

Pour obtenir l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné, la Société doit démontrer qu'ils répondent aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité définis par les autorités compétentes dans les indications ciblées. L'obtention de cette autorisation peut être refusée ou retardée si, notamment :

- les résultats des essais cliniques, bien que positifs, ne répondent pas aux critères réglementaires applicables ;
- la Société ne peut pas faire valoir auprès de l'autorité compétente sur un territoire les résultats d'essais cliniques conduits dans un autre pays ou sur d'autres candidat-médicaments ;
- la Société est contrainte d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ; et
- les concurrents de la Société annoncent les résultats d'essais cliniques ayant pour conséquence la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient pas l'autorisation de commercialisation d'un produit sur un territoire donné, elle ne pourra pas vendre le produit en question pour l'indication ciblée dans le territoire concerné. De plus, un refus d'autorisation de mise sur le marché sur l'un des territoires clefs pour la Société pourrait avoir une influence négative sur l'autorité en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché dans un autre territoire clef.

Dès lors, si la Société n'obtenait pas l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Vekacia[®], l'un des candidat-médicaments de la Société, bénéficie de la désignation de médicament orphelin. Les essais cliniques sur ces médicaments sont nécessairement conduits sur un nombre limité de patients, d'où le risque de voir des problèmes de sécurité, de tolérance et d'efficacité apparaître après leur lancement commercial. Par ailleurs, en cas de ventes hors prescription trop importantes, ce médicament pourrait perdre cette désignation et la Société les avantages qui y sont attachés.

Vekacia[®], l'un des candidat-médicaments de la Société, est destiné au traitement de la Kératoconjonctivite vernale (« **VKC** ») qui est une maladie orpheline. Vekacia[®] a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Si Vekacia[®] obtient son autorisation de mise sur le marché et sauf si un autre candidat-médicament qui aurait également obtenu le statut de médicament orphelin pour la VKC obtient cette autorisation avant Vekacia[®], celui-ci bénéficiera d'une période de commercialisation exclusive pour la VKC sur le territoire concerné (10 ans en Europe, sept ans aux Etats-Unis).

Le propre des maladies dites orphelines est d'avoir une prévalence faible. Dès lors, les tests cliniques sont nécessairement conduits sur un nombre limité de patients. En conséquence, des problèmes de tolérance, de toxicité, d'efficacité ou des effets secondaires nocifs peuvent apparaître après la commercialisation, le médicament étant utilisé par un nombre plus grand de personnes que lors des essais. Dans certains cas, les autorités compétentes peuvent d'ailleurs assortir leur autorisation de commercialisation de l'obligation d'effectuer des études de surveillance post-commercialisation, l'autorisation devenant alors "conditionnelle". Au cas où de tels problèmes se présenteraient, la Société pourrait devoir retirer Vekacia[®] de la vente, volontairement ou à la demande des autorités compétentes, temporairement ou définitivement.

La période de commercialisation exclusive attachée à la désignation de médicament orphelin a pour objectif de compenser la faible taille du marché concerné, compte-tenu du faible nombre de patients atteints. Il se pourrait

néanmoins que Vekacia® soit prescrit pour des indications autres que la VKC ou, le cas échéant, d'autres maladies orphelines pour lesquelles il aurait reçu le statut de médicament orphelin. Au cas où ces ventes « hors prescription » seraient significatives, les autorités compétentes pourraient retirer à Vekacia® son statut de médicament orphelin, considérant qu'il n'y a plus lieu de compenser la Société pour la faible taille du marché initial. La Société perdrait alors le bénéfice de la période de commercialisation exclusive.

La réalisation de l'un de ces événements pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.

Même si la Société obtient l'autorisation de commercialisation lui permettant de vendre ses produits, elle ne peut garantir que ceux-ci seront acceptés par le marché. Ainsi :

- les prestataires de santé pourraient ne pas reconnaître les bénéfices thérapeutiques des produits de la Société ;
- les consommateurs eux-mêmes pourraient ne pas reconnaître ces bénéfices thérapeutiques ou préférer d'éventuels produits concurrents moins efficaces mais plus faciles à utiliser ;
- des problèmes de tolérance, de toxicité, d'efficacité ou des effets secondaires nocifs pourraient apparaître après la commercialisation ; et
- le prix du produit fixé par la Société, combiné aux politiques de remboursement des gouvernements, mutuelles et compagnies d'assurance, pourrait rendre le coût du traitement trop élevé.

Plus spécifiquement, le coût du traitement pourrait également limiter l'acceptation des produits de la Société par le marché. Ce coût résulte notamment de la combinaison de la politique de prix fixée par la Société et des politiques de remboursement des gouvernements, mutuelles et des autres organismes d'assurances maladie. Confrontés à des déficits chroniques, les gouvernements et les organismes en charge des régimes d'assurance maladie s'efforcent de contrôler les dépenses de santé en limitant le taux de remboursement de certains produits, en particulier des nouveaux produits, et/ou en favorisant des produits qui peuvent être moins efficaces mais aussi moins chers.

Ces facteurs pourraient limiter ou freiner l'acceptation des produits de la Société par le marché, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

La Société pourrait ne pas pouvoir commercialiser ses produits de manière profitable.

La capacité de la Société et de ses partenaires de fixer des prix commercialement viables, lui permettant de générer des profits, dépend de nombreux facteurs, dont le coût de revient, les caractéristiques de ses produits par rapport à celles des produits de ses concurrents, les prix des produits concurrents, l'existence de produits génériques et le type de maladie traitée par le produit, et enfin l'existence d'un éventuel contrôle des prix.

La Société ne peut pas garantir que ses produits pourront être vendus à un prix permettant une commercialisation profitable, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés.

La Société ne dispose actuellement que d'une capacité de fabrication interne très limitée, qui lui permet d'étudier la transposition industrielle de ses candidat-médicaments et de fabriquer les lots pré-cliniques. La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits en vue de tests cliniques sur une grande échelle ou en quantités industrielles en vue de leur commercialisation. Elle a donc recours aujourd'hui, pour l'essentiel de ses lots cliniques, à des sous-traitants spécialisés (*Contract Manufacturing Organizations* ou « *CMOs* »). Au fur et à mesure que ses produits seront commercialisés, elle aura de plus en plus recours à cette sous-traitance.

La Société ne sera peut-être pas en mesure de maintenir les contrats de sous-traitance en cours ou de conclure de nouveaux contrats lorsque ses besoins augmenteront. De nombreuses sociétés pharmaceutiques sont en concurrence les unes avec les autres auprès de ces sociétés spécialisées et celles-ci pourraient augmenter leurs prix. Par ailleurs, les fabricants eux-mêmes ne prendront souvent pas la décision d'établir une capacité de fabrication suffisante avant

que les perspectives de commercialisation d'un produit ne soient plus établies. La Société s'attache cependant à maintenir de bonnes relations de long terme avec ses CMOs.

La fabrication de produits pharmaceutiques doit respecter, en plus des réglementations, autorisations et normes obligatoires, les règles de bonne pratique de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMPs** »), qui sont complexes et dont la mise en œuvre prend du temps, est coûteuse et doit être validée auprès des autorités compétentes et des organismes de certification. En outre, une fois que ces bonnes pratiques sont en place, changer de sous-traitant peut être long et coûteux. Enfin, les sous-traitants peuvent ne pas respecter ces réglementations, autorisations, normes et bonnes pratiques, ceci entraînant l'interruption de la fabrication des produits de la Société, voire engageant sa responsabilité.

La réalisation de l'un des risques ci-dessus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

Les produits de la Société seront en concurrence avec des produits développés, fabriqués et commercialisés par de nombreux concurrents, dont certains disposent de ressources technologiques, commerciales et financières significativement plus importantes que la Société.

Le marché pharmaceutique de l'ophtalmologie est très concurrentiel, connaît une croissance rapide et attire de nombreux acteurs. Beaucoup des concurrents de la Société disposent d'une plus grande expérience et de ressources significativement supérieures en matière de management, fabrication, marketing et recherche que la Société. Des entreprises de plus petite taille ou à des stades moins avancés de leur développement pourraient également devenir des concurrents sérieux.

Ainsi :

- les produits de la Société pourraient ne pas être en mesure de soutenir la concurrence des produits existants ou de futurs produits qui sont ou seront peut-être plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- la Société pourrait devoir faire face à des concurrents pratiquant systématiquement une politique de prix moins élevés ;
- les produits de la Société pourraient ne pas obtenir les autorisations réglementaires requises avant ceux de ses concurrents et dès lors atteindre les marchés ciblés avant eux ;
- la Société pourrait être moins efficace que ses concurrents pour fabriquer et commercialiser ses produits ; ou
- les produits de la Société pourraient devenir obsolètes ou non rentables en raison de nouvelles technologies utilisées, ou de découvertes scientifiques réalisées par ses concurrents.

Par ailleurs, la Société est également en compétition avec ses concurrents pour l'acquisition de droits de propriété intellectuelle ou la conclusion d'accords de partenariat ou de licence. La Société pourrait ainsi ne pas être en mesure d'obtenir les droits ou de conclure les contrats nécessaires pour assurer son développement.

L'un quelconque de ces événements pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

La Société dépend de la fourniture de certains principes actifs et pourrait ne pas être en mesure de se les procurer en quantités suffisantes ou à un prix acceptable.

La Société acquiert auprès de tiers les principes actifs qu'elle utilise pour formuler ses produits :

- la cyclosporine A, utilisée dans Vekacia[®] et Cyclokai[®] ;
- le latanoprost, utilisé dans Catioprost[®] ; et
- la dexamétasone palmitate, utilisée dans Cortiject[®].

Bien que la Société ait déjà mis en place ou envisage de mettre en place (i) des politiques de dédoublement de ses fournisseurs pour les principes actifs achetés et (ii) des contrats d'approvisionnement long-terme avec ses fournisseurs, il se peut que l'approvisionnement de la Société en l'un quelconque de ces principes actifs se retrouve limité ou interrompu et que la Société ne puisse se les procurer en quantités appropriées et à un coût acceptable chez d'autres fournisseurs. La Société ne serait alors plus en mesure de développer, tester, fabriquer et commercialiser ses produits dans les délais escomptés et à un coût acceptable.

Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

Le développement à court et moyen termes de la Société dépend du succès de ses candidat-médicaments les plus avancés : Cyclokaf[®], Vekacia[®] et Catioprost[®].

Si la Société ne parvient pas à achever le développement, à obtenir l'autorisation de mise sur le marché et à commercialiser avec succès ses produits :

- elle ne sera pas en mesure de générer du chiffre d'affaires dans les ordres de grandeur et les délais prévus par son plan d'affaires actuel ;
- elle devra trouver d'autres sources de financement ;
- elle pourra devoir engager des frais supplémentaires pour pouvoir finalement commercialiser ces produits ; et
- elle devra potentiellement revoir à la baisse son plan de développement pour d'autres produits.

Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.3 RISQUES RELATIFS A LA SOCIÉTÉ

La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits.

Actuellement, la Société commercialise Cationorm[®] par l'intermédiaire d'accords de distribution en Europe et dans le reste du monde.

Concernant les autres produits de la Société, au moins s'agissant de ses produits les plus avancés, la stratégie actuelle est de commercialiser directement ces produits en France ou en Europe et de nouer des accords de licences dans le reste du monde avec des acteurs du marché (voir le paragraphe 6.2.7.6 du présent document de référence). A l'exception de Cationorm[®], la Société n'a pas encore commercialisé de produits, ni directement, ni par le biais d'accords de distribution. Elle pourrait ne pas être en mesure de mettre cette stratégie en œuvre, c'est-à-dire localiser des partenaires appropriés pour la distribution de ses produits ou négocier des contrats de licence à des conditions satisfaisantes.

Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

La Société pourrait ne pas conserver son personnel clé et ne pas être en mesure d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.

Le succès de la Société dépend d'un certain nombre de cadres et chercheurs clés, notamment de membres de son Comité de direction opérationnelle. La Société a souscrit à une assurance « hommes clés » pour Jérôme Martinez, président du Directoire et Jean-Sébastien Garrigue, directeur en charge du développement pharmaceutique (voir le paragraphe 4.7 du présent document de référence). La poursuite du développement de la Société la conduira à recruter du personnel, notamment pour le suivi des études cliniques et la préparation des dossiers d'enregistrement. Il existe une vive concurrence entre les sociétés pharmaceutiques pour le recrutement de personnels compétents dans le domaine d'activité de la Société.

La Société a mis en place des mécanismes d'intéressement pour retenir son personnel clef et attirer de nouveaux talents (voir le paragraphe 17.3 du présent document de base).

Pourtant, si la Société ne parvenait pas à conserver, attirer et fidéliser des employés clés, elle pourrait ne pas être en mesure d'atteindre ses objectifs, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait mobiliser de manière excessive ses ressources internes.

Pour ce faire, la Société devra :

- former, gérer, motiver et conserver un nombre croissant d'employés ;
- anticiper des dépenses en liaison avec cette croissance et les besoins de financement associés ;
- prévoir de façon précise la demande de produits de la Société et les revenus qu'ils peuvent générer ; et
- développer ses systèmes d'information.

Si la Société ne parvenait pas à gérer cette croissance ou si elle rencontre des difficultés inattendues pendant son développement, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.4 RISQUES JURIDIQUES

La Société est soumise aux incertitudes inhérentes aux droits de propriété intellectuelle.

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle. Si un ou plusieurs brevets couvrant une technologie ou un produit devaient être invalidés ou jugés inapplicables, le développement et la commercialisation d'une telle technologie ou d'un tel produit pourraient être directement affectés ou interrompus.

Au 31 décembre 2010, le portefeuille de brevets de la Société (déposés ou concédés en licence) couvrait 28 inventions différentes. Sur ces 28 inventions, 15 ont fait l'objet d'un dépôt de brevet et 13 d'entre elles sont protégées par un brevet délivré en Europe et/ou aux Etats-Unis. Les frais de la Société en rapport avec la gestion de ces brevets se sont élevés à 483 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup d'incertitudes dans ce domaine. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables ou que ses brevets fourniront une base pour des produits commercialement viables ;
- que ses demandes de brevet en instance aboutiront à la délivrance de brevets ;
- que ses demandes de brevet, même si elles sont accordées, ne seront pas contestées, invalidées ou jugées inapplicables ;
- que la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents ;
- que ses produits ne violeront pas les droits de propriété intellectuelle ou les brevets détenus par des tiers, et qu'elle ne sera pas contrainte de se défendre contre de telles accusations par des tiers ;
- que des tiers ne se verront pas accorder des brevets ou ne déposeront pas des demandes de brevet portant sur les produits de la Société avant que la Société ne reçoive de tels brevets ou ne dépose de telles demandes ; ou
- que des tiers ne se verront pas accorder ou ne déposeront pas de demandes de brevet ou ne disposeront pas de tout autre droit de propriété intellectuelle qui, même s'ils n'empiètent pas sur ceux de la Société, viennent la limiter dans son développement.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes et peuvent être plus à même de mener de telles procédures. Une décision judiciaire défavorable pourrait affecter sérieusement la capacité de la Société de poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre la Société à :

- cesser de vendre ou d'utiliser certains de ses produits ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle à des conditions onéreuses ; ou
- changer la conception, retarder le lancement ou même abandonner certains de ses produits.

Les demandes de brevet en Europe et aux États-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, en outre, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux États-Unis, la priorité pour un brevet repose sur la date de conception de l'invention, tandis que dans d'autres pays, la priorité est accordée au premier dépôt d'une demande de brevet. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que des tiers ne seront pas les premiers à avoir conçu une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes.

La Société est confrontée à des risques similaires pour ses marques commerciales.

La Société est également confrontée à des risques liés au fait que certains de ses brevets ou demande de brevets sont ou pourraient être co-détenus par la Société et ses partenaires ou licenciés à la Société par des partenaires. Ainsi :

- Un brevet (8100) a été déposé par Yissum (organisme en charge du transfert de la technologie de l'Université Hébraïque de Jérusalem). En contrepartie de la prise initiale de participation de Yissum au capital de la Société, cette dernière dispose d'une licence sur ce brevet conformément à un contrat en date du 21 septembre 2000 modifié par un contrat en date du 7 octobre 2003. Dans le cadre de cette licence, la Société s'est engagée à (i) faire ses meilleurs efforts pour utiliser ses compétences techniques et/ou industrielles afin d'exploiter ce brevet, (ii) rembourser les frais de dépôt et d'enregistrement de ce brevet, (iii) s'acquitter de tous les impôts et taxes portant sur ce brevet et (iv) exploiter ce brevet. La Société a rempli ou remplit actuellement ces obligations. Cependant, si la Société venait à ne plus respecter l'une de ces obligations, elle pourrait perdre le bénéfice de ce contrat de licence et ne plus pouvoir exploiter les produits de son portefeuille qui dépendent de ce brevet (voir le paragraphe 11 du présent document de référence). De même, la Société ne pourrait plus exploiter une partie des brevets dont la demande est en cours qui dépendent directement du brevet 8100.
- Un brevet de la Société (8700) est détenu en copropriété avec Yissum, l'Inserm et le CNRS. Les relations avec le CNRS ne font pas l'objet d'un contrat. Dès lors, en cas de désaccord entre le CNRS et la Société, chacune des deux parties pourrait exploiter le brevet indépendamment de l'autre.
- Dans le cadre du projet Vitrena (voir le paragraphe 6.2.6 du présent document de référence), un programme de recherche est mené conjointement par la Société et ses partenaires, organisés en consortium. Un accord spécifique a été signé le 23 novembre 2010 entre la Société et Crossject, l'un des membres du consortium. Aux termes de cet accord, Crossject est en charge du développement et de l'étude de faisabilité d'un nouveau dispositif d'injection sans aiguille pour l'administration intra-vitréenne de traitements de l'œdème maculaire diabétique. Crossject a accordé à la Société une licence mondiale exclusive de certains de ses brevets dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. De plus, tout brevet déposé par Crossject dans le cadre de l'étude de faisabilité fera l'objet d'une licence exclusive au profit de la Société. Tout non-respect par Crossject de ses engagements pourrait retarder le développement du projet Vitrena.

La Société compte également sur sa technologie, ses procédés de fabrication, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées, qu'elle protège par le biais d'engagements de confidentialité signés par ses employés, ses consultants et certains de ses sous-traitants. La Société ne peut pas garantir que ces engagements seront toujours respectés, que la Société disposera de voies de recours en cas de rupture de tels engagements ou que lesdites informations confidentielles ne seront pas divulguées à des tiers ou développées de façon indépendante par des concurrents. La Société ne peut également pas garantir que, malgré les mesures mises en place, un consultant ou un employé ne réclamera pas des droits sur une invention découverte dans le cadre d'une mission réalisée par la Société.

La Société conclut périodiquement des contrats avec des chercheurs travaillant pour des entités publiques ou privées (voir le paragraphe 6.2.6 du présent document de référence). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des stipulations relatives aux droits de propriété intellectuelle et des engagements de confidentialité. Cependant, la Société ne peut pas garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle sur les résultats des expériences couvertes par de tels contrats, ou qu'elles octroieront des licences portant sur de tels droits à la Société selon des modalités commercialement acceptables.

La survenance de l'une quelconque de ces situations concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

La responsabilité de la Société peut être engagée à l'occasion des essais cliniques ou de l'utilisation de ses produits.

Les activités de la Société en matière de fabrication de ses produits l'exposent à des risques de responsabilité – produit. La Société pourrait également engager sa responsabilité en liaison avec les essais cliniques. Des plaintes peuvent être déposées et des poursuites judiciaires peuvent être intentées contre la Société par des patients, des autorités réglementaires, des laboratoires pharmaceutiques ou d'autres tiers utilisant ou vendant des produits de la Société. Ces poursuites judiciaires pourraient être relatives à des demandes de dommages-intérêts subis du fait de sous-traitants ou d'autres partenaires de la Société sur lesquels la Société n'a que peu de contrôle, ou pas de contrôle du tout. La Société ne peut pas garantir que ses polices d'assurances en vigueur seront suffisantes pour protéger la Société contre de telles poursuites. Si la Société, ses sous-traitants ou ses autres partenaires voyaient leur responsabilité engagée (même en cas de poursuites ne donnant pas lieu à condamnation), ou s'il s'avérait impossible d'obtenir ou de maintenir en vigueur des polices d'assurances appropriées à un prix acceptable ou d'obtenir une autre protection, cela pourrait affecter significativement le développement et, à un stade ultérieur, la commercialisation des produits de la Société et avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

La réglementation relative aux financements publics de dépenses et de recherche pourrait être défavorablement modifiée.

Depuis le début de ses activités, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche français, pour financer ses activités. Ses produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 1 870 milliers d'euros et 933 milliers d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009 et 2010. Le crédit d'impôt recherche s'est respectivement élevé à 1,8 million d'euros et 0,9 million d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009 et 2010. La créance sur l'État au titre du crédit d'impôt recherche s'élève à 0,9 million d'euros au 31 décembre 2010.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause. La loi de finance pour 2011 a durci le régime du crédit d'impôt recherche. Un nouveau changement de réglementation ou une vérification des services fiscaux (alors même que la société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

4.5 RISQUES DE DILUTION

Les actionnaires peuvent être dilués en conséquence (i) de l'exercice des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise existants, (ii) de l'acquisition définitive d'actions gratuites existantes et (iii) de l'exercice d'éventuelles options de souscription ou d'achat d'actions au bénéfice des dirigeants et membres du personnel de la Société.

Depuis sa création, la Société a attribué à intervalles réguliers des bons de souscription d'actions, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et des actions gratuites dans le but de motiver ses dirigeants, employés et consultants, et prévoit, à l'avenir, de continuer à attribuer de tels bons et d'attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions, ainsi que des actions gratuites.

A la date du présent document de référence, l'exercice de l'ensemble des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ainsi que l'acquisition définitive des actions gratuites attribués aux dirigeants, employés et consultants de la Société entraîneraient l'émission d'actions nouvelles représentant approximativement 4,39 % du capital social existant.

Ainsi, l'exercice des instruments financiers existants donnant accès au capital social, ainsi que des attributions futures d'instruments financiers donnant accès au capital pourraient exposer les actionnaires à une dilution de leur participation au capital.

4.6 RISQUES INDUSTRIELS EN RAPPORT AVEC L'ENVIRONNEMENT

Les activités de recherche et développement de la Société l'exposent aux risques chimiques et biologiques et la contraignent à prendre et respecter des mesures de prévention et de protection conformément aux réglementations en vigueur.

Dans le cadre des programmes de recherche et développement et des tests précliniques de la Société, celle-ci utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques, notamment des principes actifs, des solvants et autres produits chimiques susceptibles d'être cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. En conséquence, dans les pays où elle opère, la Société est soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques. En France, elle est tenue de se conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les matières dangereuses.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de ses activités. Le respect des réglementations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité impose à la Société des coûts complémentaires, et elle pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement.

Par ailleurs, en cas de contamination accidentelle, de blessures ou de dommages quelconques, la Société pourrait être tenue pour responsable, ce qui pourrait nuire à ses activités.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

4.7 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de trésorerie et ses activités. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurance de la Société s'est élevé à 79 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

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

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	Banque Populaire	<ul style="list-style-type: none"> Accidents corporels survenant au cours de la vie professionnelle ou de la vie privée. Assurance souscrite pour Jérôme Martinez et Jean-Sébastien Garrigue. 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de garantie de 500 000 euros. 	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.
Responsabilité civile d'exploitation	Chubb	<ul style="list-style-type: none"> Responsabilité civile d'exploitation. Défense recours. 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de 3,5 millions d'euros par année d'assurance (pour tous dommages confondus, y compris corporels) Franchise maximum de 3 000 euros par victime 	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 12 octobre de chaque année.
Dommages aux biens	AGF	<ul style="list-style-type: none"> Couvre classiquement les risques d'incendie, de dégât des eaux, de vol et de bris de machine dans les locaux de la Société. 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de garantie en fonction du risque couvert (maximum de 1,2 million d'euros pour la couverture du risque incendies). Franchise en fonction du risque couvert. 	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.
Responsabilité civile des dirigeants et mandataires sociaux	Chartis	<ul style="list-style-type: none"> Responsabilité civile des dirigeants sociaux et honoraires d'avocat pour leur défense civile et pénale. 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de garantie de 5,0 millions d'euros. 	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 12 janvier de chaque année.
Introduction en bourse	Chartis	<ul style="list-style-type: none"> Responsabilité civile liée à l'introduction en bourse de la Société 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de garantie de 3,0 millions d'euros 	<ul style="list-style-type: none"> Durée ferme du 15 juillet 2010 au 15 juillet 2011
Essais cliniques	Chubb	<ul style="list-style-type: none"> Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant total de la prime et des garanties souscrites pour les essais dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant. 	<ul style="list-style-type: none"> Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique. 	—

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Rapports sociaux	Chartis	<ul style="list-style-type: none"> Couvre les frais de défense et les dommages et intérêts dus par la Société en cas de litige sociaux, notamment devant le Conseil des prud'hommes 	<ul style="list-style-type: none"> Plafond de garantie à 0,5 million d'euros 	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 26 février de chaque année.
Flotte automobile et véhicules collaborateurs	Covea Fleet	—	—	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.
Mission	Chartis	<ul style="list-style-type: none"> Risques liés aux déplacements de salariés de la Société à l'étranger 	—	<ul style="list-style-type: none"> Renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année.

Ces polices ne couvrent pas les éventuelles pertes d'exploitation. La Société estime que le rapport coût/bénéfice d'une couverture contre des pertes d'exploitation à son stade de développement, et compte tenu du faible chiffre d'affaires généré par les ventes de ses produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. Par ailleurs, la Société a mis en place des procédures limitées de sauvegarde de ses données informatiques.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire, notamment au fur et à mesure de son développement, à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter l'activité de la Société et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des essais cliniques à venir, tels que décrits au paragraphe 6.2.5 du présent document de référence, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances devrait croître tout en restant peu significatif par rapport au montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

4.8 RISQUES FINANCIERS

Risque de taux de change

La Société n'est aujourd'hui pas exposée au risque de change. Elle pourrait néanmoins devenir exposée à un tel risque si elle développe ses activités hors de la zone euro, et en particulier aux États-Unis, premier marché mondial pour l'ophtalmologie.

Risque de liquidité

Voir les paragraphes 4.1 et 10.5 du présent document de référence.

Risque de taux d'intérêts

L'exposition aux variations de taux d'intérêts de la Société provient principalement de deux éléments du bilan : la trésorerie et les instruments financiers courants. Ces derniers sont composés de SICAV monétaires et de fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable.

Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de la trésorerie de la Société et des instruments financiers courants et donc sur les produits financiers (voir le paragraphe 9.2.2.1 du présent document de référence). Ainsi, la Société estime qu'une variation de 50 points de base du rendement de son encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants sur la période aurait eu un impact d'environ 17 milliers d'euros en 2009 et d'environ 56 milliers d'euros en 2010, en base annuelle, sur ses produits financiers.

Pour les besoins de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique des soldes de ces postes à la clôture de chacun des mois de l'exercice.

Risque sur actions

Néant.

Risque relatif aux fluctuations du cours des actions

Il est probable que le cours des actions de la Société soit affecté de manière significative par des événements tels que des variations des résultats financiers de la Société, une évolution des conditions de marché propres à son secteur d'activité, les annonces de nouveaux contrats, d'innovations technologiques et de collaborations par la Société ou ses principaux concurrents, un développement concernant les droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets, l'annonce de résultats de produits en cours de développement par la Société ou ses principaux concurrents, l'obtention d'agréments et homologations réglementaires ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux produits par la Société ou ses principaux concurrents. Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années qui ne reflétaient pas nécessairement les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours des actions de la Société.

CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

5.1.1 Historique de la Société

Novagali Pharma a été créée en août 2000 à l'initiative de Simon Benita, professeur à l'Université Hébraïque de Jérusalem, où la technologie ayant servi de point de départ aux programmes de recherche de la Société a été inventée. La Société a alors installé ses laboratoires et son siège social à la pépinière d'entreprises située sur le Gépôle d'Evry.

Lors de la création de la Société en 2000 puis en octobre 2001, un premier tour de table de 3,6 millions d'euros a été réalisé auprès de la Caisse des Dépôts et Consignation (CDC) et d'Auriga Partners. Cet apport de liquidités a permis à la Société de recruter ses premières équipes et de débiter ses activités de recherche et de développement. Dans un premier temps, elles ont porté sur le transfert de la technologie de l'Université Hébraïque de Jérusalem afin de développer la plate-forme technologiques innovante Novasorb[®]. La Société a également mis en place les activités de formulation et de pré-formulation qui lui ont permis d'aboutir aux premiers produits et de réaliser une première étude de phase I en ophtalmologie.

Les résultats positifs de cette étude clinique de phase I ont permis d'initier le deuxième tour de table réalisé en deux tranches : une première tranche de 5,0 millions d'euros en septembre et octobre 2003 (CDC, Auriga Partners, 1.2.3. Ventures, FCJE et Crédit Agricole Private Equity) et une deuxième tranche de 9,2 millions d'euros en mai et juillet 2004 (CDC, Auriga Partners, 1.2.3. Ventures, FCJE, Rothschild et Siparex). La Société a pu alors déménager dans de nouveaux locaux dédiés à ses activités de recherche et de développement et de production pilote début 2004.

Ce deuxième tour de table avait pour objectif de financer le développement d'un portefeuille de produits et les premiers essais cliniques dans le traitement de maladies ophtalmiques affectant la surface oculaire (syndrome de l'œil sec, allergies), les segments antérieur (inflammation et glaucome) et postérieur (dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique) de l'œil. Un mois après avoir finalisé son deuxième tour de table, la Société a lancé son premier essai clinique de phase II en ophtalmologie avec son produit Cationorm[®]. Au cours de cette période, la Société a également développé deux autres plateformes technologiques innovantes Eyeject[®] et Li-Prodrug[®].

La croissance de la Société s'est accompagnée de recrutements significatifs. En décembre 2003, Jérôme Martinez a rejoint Novagali pour prendre la direction du *business development* avant de prendre la présidence du Directoire de la Société en mars 2004. Alain Munoz a été confirmé en mars 2004 dans ses fonctions de président du Conseil de surveillance, fonctions qu'il occupait depuis septembre 2003. De plus, la Société a mis en place dès 2004 un Comité scientifique, dont les membres sont des spécialistes mondialement reconnus dans les domaines de l'ophtalmologie et de la délivrance oculaire. Ces nouveaux recrutements et nominations ont renforcé la crédibilité de la Société qui a pu associer à son développement des professionnels reconnus dans leurs domaines de compétences.

Afin de soutenir la croissance de la Société et le développement de médicaments en ophtalmologie, un nouveau tour de table a été réalisé en avril 2006 et en mars 2007 pour un montant de 26,0 millions d'euros. AGF Private Equity, CIPV, Mercure Longue Epargne et Bernard Chauvin ont rejoint le pôle d'investisseurs de la Société à l'occasion de ce troisième tour de table. En parallèle, la Société a :

- obtenu, fin 2006, le marquage CE (visa autorisant la commercialisation en Europe) de Cationorm[®], produit développé pour les patients présentant des symptômes de sécheresse oculaire ;
- obtenu le statut de médicament orphelin pour Vekacia[®] (une formulation d'émulsion cationique de cyclosporine A) pour le traitement de la VKC (une maladie qui provoque chez les enfants une conjonctivite allergique chronique caractérisée par une gêne oculaire, des douleurs et des démangeaisons ainsi qu'une photophobie intense) de la part de l'*European Medicines Agency* (l'« EMA ») en Europe en mars 2006 et de la *Food and Drug Administration* (« FDA ») aux Etats-Unis en mai 2007 ;
- annoncé en avril 2007 des résultats positifs pour l'étude clinique pivot de phase III pour Vekacia[®] ;
- entamé l'étude clinique pour le lancement commercial de Cationorm[®] en septembre 2007 ;
- démarré l'étude clinique de phase III de Cyclokate[®] en Europe fin 2007 ; et
- obtenu le statut d'établissement pharmaceutique au premier semestre 2008.

En septembre 2008 et novembre 2009, la Société a procédé à une dernière levée de fonds auprès de ses actionnaires historiques et de Rosetta Capital de 15,0 millions d'euros sous forme d'emprunt convertible avec bons de souscription d'actions. En parallèle, la Société a :

- procédé au lancement commercial de Cationorm[®] en France en avril 2008 puis en Asie du Sud-Est, au Moyen-Orient et dans d'autres pays européens;
- débuté l'essai clinique de phase I pour Cortiject[®] en avril 2008 ;
- présenté en 2009, dans le cadre de plusieurs congrès ophtalmiques internationaux, les résultats précliniques de Catioprost[®] pour le traitement du glaucome et la protection de la surface oculaire ; elle a obtenu en mai 2009 l'autorisation de la FDA pour mener aux Etats-Unis une étude clinique de phase III avec Catioprost[®] dans le traitement du glaucome ;
- finalisé en janvier 2009 une étude de phase II aux Etats-Unis avec Cyclokat[®] ;
- reçu au premier semestre 2009 le prix Siemens de l'innovation et le prix Frost & Sullivan pour l'ensemble de ses technologies et la protection de sa propriété intellectuelle ;
- finalisé en novembre 2009 l'étude de phase III pour Cyclokat[®] en Europe ; et
- obtenu l'approbation de l'EMA sur le plan d'investigation pédiatrique de Cyclokat[®] en février 2010.

Par ailleurs, en avril 2010, l'OSEO a accordé une aide (sous forme de subventions et d'avances remboursables) de 9,4 millions d'euros à Novagali et ses partenaires pour le développement du projet collaboratif innovant « Vitrena » dont Novagali est chef de file.

En juillet 2010, la Société a lancé son introduction en bourse sur Euronext Paris et levé 22,2 millions d'euros. Depuis son introduction en bourse, la Société a poursuivi le déploiement commercial de Cationorm[®] (voir le paragraphe 6.2.5.1 du présent document de référence). Elle a débuté l'étude de phase II pour Catioprost[®] aux Etats-Unis (premier patient inclus dans l'étude début décembre 2010). Enfin, pour Cyclokat[®], elle a obtenu un avis scientifique positif de l'EMA pour l'étude pivot confirmatoire de phase III en Europe. Cette étude a débuté le 31 mars 2011 avec l'inclusion du premier patient.

5.1.2 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Novagali Pharma S.A.

5.1.3 Registre du commerce et des sociétés

Novagali Pharma est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés d'Evry sous le numéro SIREN 432 584 225 RCS Evry.

Le code N.A.F. de la Société est 731Z et correspond à l'activité recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

5.1.4 Date de constitution et durée de la Société

La Société a été constituée le 8 août 2000 sous la forme d'une société par actions simplifiée puis transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance suivant décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 septembre 2003. Elle a été immatriculée le 8 août 2000 pour une durée de 99 ans expirant, sauf renouvellement ou dissolution anticipée, le 8 août 2099.

5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable

5.1.5.1 Siège social

1, rue Pierre Fontaine
Bâtiment Genavenir IV
91000 Evry

Téléphone : + 33.1.69.87.40.20

5.1.5.2 Forme juridique et législation applicable

Société anonyme à directoire et conseil de surveillance soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce.

5.1.6 Exercice social

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

5.2 INVESTISSEMENTS

Les investissements de la Société concernent principalement le matériel de recherche et de développement dont la Société est propriétaire. Toutefois, compte tenu de l'organisation choisie par la Société, qui fait largement appel à la sous-traitance pour ses activités notamment en matière de production et d'études cliniques (voir le paragraphe 6.2.7 du présent document de référence pour une description des principaux contrats de sous-traitance), les investissements en immobilisations corporelles sont relativement faibles (voir le paragraphe 10.2.2 du présent document de référence) par rapport aux dépenses en matière de recherche et de développement (voir le paragraphe 9.2.1.2 du présent document de référence pour une description des dépenses en matière de recherche et de développement).

Par ailleurs, la Société est locataire des bâtiments et des agencements situés sur le site d'Evry.

5.2.1 Investissements historiques

La Société a été hébergée depuis sa création par la pépinière Génopôle Entreprises à Evry. La Société a installé ses bureaux et ses laboratoires dans son siège social d'Evry en 2003 et a, à ce titre, réalisé un certain nombre d'investissements en installations, équipements et matériels de laboratoire et de bureau.

L'investissement initial dans les laboratoires d'Evry s'est élevé à environ 1,2 million d'euros. Les acquisitions de matériel concernent les différents équipements d'usage dans l'activité de la Société (voir le paragraphe 6.2 du présent document de référence).

Une partie du matériel financé par la Société est également en dépôt chez des CMOs de la Société (Excelvision en France et Catalent aux Etats-Unis) (voir le paragraphe 6.2.7.5 du présent document de référence).

Les investissements réalisés au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010 ont porté respectivement sur des montants de 21 milliers d'euros et 289 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2010, le montant brut des immobilisations corporelles de la Société s'élevait à 1 944 milliers d'euros contre 1 705 milliers d'euros au 31 décembre 2009.

5.2.2 Investissements en cours

Les investissements en cours concernent principalement le laboratoire de recherche et de développement avec un renforcement des capacités de production industrielle (voir le paragraphe 6.2.7.5 du présent document de référence pour une description des capacités de production de la Société).

5.2.3 Investissements futurs

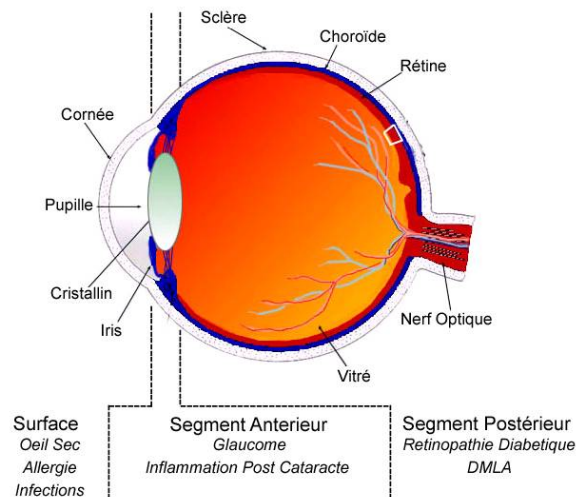
A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun engagement ferme n'a été pris par les organes de direction de la Société quant à la réalisation d'investissements futurs. La Société entend néanmoins assurer le renouvellement technologique des équipements actuels et a budgété des investissements totaux de 250 milliers d'euros pour 2011 et d'un montant annuel identique à moyen terme.

CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS

6.1 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE

6.1.1 Anatomie et physiologie de l'œil

Organe de la vision, l'œil est généralement divisé en trois segments : la surface oculaire, le segment antérieur et le segment postérieur. Chacun de ces segments a des fonctionnalités, une physiologie et des pathologies qui lui sont propres. Novagali développe des produits ophtalmiques pour chacun de ces segments. Le schéma suivant illustre les trois segments de l'œil ainsi que la localisation des maladies pour le traitement desquelles les produits de la Société ont été développés.



Surface de l'œil

La surface de l'œil, qui se compose de la cornée et de la conjonctive, forme une barrière entre l'environnement extérieur et la partie interne de l'œil. Les larmes forment le film lacrymal à la surface de l'œil qui est composé de trois couches superposées :

- la couche externe lipidique permet de lubrifier la surface oculaire et de contrôler l'évaporation de la couche aqueuse sous-jacente.
- la couche aqueuse permet d'hydrater la surface oculaire.
- la couche muqueuse est directement au contact des cellules de la cornée et de la conjonctive dont elle assure la protection.

Le film lacrymal joue un rôle crucial pour préserver l'intégrité de l'œil et des anomalies du film lacrymal causent très vite une irritation caractérisée par une gêne pour le patient et des lésions tissulaires. Dans les cas graves, de telles atteintes peuvent menacer la vision. Toutes ces manifestations pathologiques sont regroupées sous le terme de « syndrome de l'œil sec ». Il existe également d'autres maladies de la surface de l'œil, notamment les allergies, les inflammations et les infections oculaires.

Segment antérieur

Le segment antérieur se compose essentiellement du cristallin, de l'iris et de l'humeur aqueuse. Le cristallin et l'iris jouent les mêmes rôles que l'objectif et le diaphragme d'un appareil photographique. L'humeur aqueuse est le fluide qui remplit l'espace entre la cornée et l'iris (chambre antérieure). Elle est produite continuellement par le corps ciliaire, c'est-à-dire par la partie de l'œil qui est située juste derrière l'iris. Ce fluide nourrit la cornée et le cristallin et donne sa forme à la partie avant de l'œil.

Les pathologies les plus courantes du segment antérieur de l'œil sont la cataracte et le glaucome. La cataracte est une opacification progressive du cristallin. Le glaucome est généralement caractérisé par une élévation de la pression

intraoculaire, souvent causée par une élimination insuffisante de l'humeur aqueuse, et qui induit une atteinte du nerf optique.

Segment postérieur

Le segment postérieur, qui représente les deux tiers de l'œil, comprend le vitré, la rétine, la choroïde et le nerf optique. Le vitré est une solution aqueuse limpide qui remplit l'espace compris entre le cristallin et la rétine. Il donne sa forme au globe oculaire. La rétine est une fine couche de cellules neuronales qui tapissent l'arrière de l'œil. Elle contient des photorécepteurs qui transmettent les signaux visuels au cerveau par le nerf optique. La choroïde est une couche vasculaire qui est située entre la rétine et la sclérotique (la membrane protectrice externe de l'œil) et nourrit les cellules de la rétine.

Les maladies rétinienne telles que l'œdème maculaire diabétique (« **OMD** ») et la dégénérescence maculaire liée à l'âge affectent la rétine de façon irréversible. Elles sont les principales causes de la détérioration de l'acuité visuelle et de la cécité.

6.1.2 L'industrie ophtalmologique

L'industrie ophtalmique est divisée en trois principaux secteurs : les produits pharmaceutiques, les produits d'optique et les équipements chirurgicaux ophtalmiques.

Novagali est positionnée dans le secteur pharmaceutique, dont les ventes ont représenté un total de 14,4 milliards USD en 2009, chiffre qui pourrait dépasser 20,4 milliards USD en 2016, soit un taux de croissance annuel composé de plus de 5 % (source : Visiongain, 2009). L'Europe, les Etats-Unis et le Japon représentent respectivement 20,7%, 39,1% et 14,7% du marché des produits pharmaceutiques ophtalmiques.

Les six principaux segments thérapeutiques du marché pharmaceutique ophtalmologique en 2009 étaient les suivants :

Segment thérapeutique	Chiffre d'affaires (milliards USD)	Part de marché (%)
Glaucome	5,25	36,4
Œil sec.....	1,72	12,0
Allergies oculaires.....	1,49	11,8
Inflammation oculaire	1,19	7,0
Infections oculaires	1,40	9,6
Rétinopathie	1,92	13,4
Autres.....	1,41	9,8
Total	14,4	100%

Source : Visiongain, 2009.

6.1.3 Evolution du marché

Les tendances démographiques, en particulier le vieillissement des populations en Amérique du Nord, en Europe et au Japon, contribuent à l'augmentation de la prévalence des pathologies oculaires, telles que le syndrome de l'œil sec et les rétinopathies. La croissance du marché s'explique également par une connaissance accrue et un meilleur diagnostic des maladies de l'œil d'une part, et par la disponibilité de nouvelles molécules thérapeutiques d'autre part. De plus, un intérêt croissant est accordé à l'amélioration des technologies d'administration des traitements afin d'augmenter l'efficacité, la tolérance et le profil de sécurité pour le patient.

Les autres facteurs significatifs d'évolution du marché des produits pharmaceutiques ophtalmiques sont notamment :

- les conditions environnementales, telles que la pollution, la climatisation, l'utilisation prolongée d'ordinateurs et l'utilisation croissante de lentilles de contact, qui peuvent provoquer ou aggraver la sécheresse, les irritations et les allergies oculaires ;
- la prévalence accrue du diabète qui a souvent des conséquences ophtalmiques ;
- le développement de la chirurgie réfractive au laser et ses complications ; et
- l'usage croissant de médicaments déclenchant ou aggravant des symptômes oculaires tels que les antidépresseurs, les antihypertenseurs et les hormonothérapies substitutives, qui peuvent causer une sécheresse oculaire.

L'évolution des principaux segments thérapeutiques du marché pharmaceutique ophtalmologique est estimée comme suit :

Segment thérapeutique	Chiffre d'affaires (milliards USD)						Part de marché (%)					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Glaucome	5,85	6,19	5,64	5,42	5,35	5,75	34,9	34,6	31,0	29,1	27,8	28,3
Œil sec.....	2,04	2,21	2,39	2,33	2,31	2,30	12,2	12,3	13,1	12,5	12,0	11,3
Allergie, inflammation et infections oculaires.....	4,47	4,62	4,76	4,90	5,02	5,13	26,7	25,8	26,1	26,3	26,1	25,2
Rétinopathie	2,78	3,17	3,62	4,07	4,51	5,00	16,6	17,7	19,9	21,9	23,5	24,6
Autres.....	1,62	1,72	1,82	1,91	2,03	2,18	9,7	9,6	10,0	10,3	10,6	10,7
Total	16,76	17,90	18,22	18,64	19,22	20,35	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Source : Visiongain, 2009.

6.1.4 Difficultés d'administration des traitements oculaires

La croissance du marché des produits pharmaceutiques ophtalmiques est alimentée à la fois par l'emploi de principes actifs déjà utilisés dans d'autres domaines thérapeutiques et qui sont bien documentés en termes de sécurité et de mécanisme d'action, et par la mise au point de nouveaux principes actifs développés spécifiquement pour les maladies ophtalmiques. De plus, la combinaison de ces principes actifs avec des systèmes d'administration améliorés ou avec de nouvelles formulations est un facteur déterminant dans le développement de produits ophtalmiques. Le succès d'un produit ophtalmique réside dans l'efficacité de l'administration du principe actif, évaluée en termes de résultat thérapeutique, de sécurité et de confort du patient.

L'administration de médicaments oculaires est difficile en raison de la complexité, de la fragilité et de la sensibilité des tissus de l'œil, ainsi que de la localisation de certaines maladies ophtalmiques (par exemple, rétinopathie du segment postérieur). Les maladies de l'œil sont difficiles à traiter car, les yeux étant conçus pour rejeter tout corps étranger, l'administration de médicaments nécessite une approche multidimensionnelle tenant compte de tous les paramètres mentionnés ci-dessous.

Ainsi, lors de l'application de collyres, le principal obstacle à surmonter en terme d'administration oculaire est l'élimination immédiate de ce dernier par les larmes, de sorte que seule une faible partie du traitement est absorbée (seulement trois à quatre pour cent de biodisponibilité oculaire). Pour compenser la faible biodisponibilité, des administrations multiples peuvent être nécessaires pour atteindre et maintenir les niveaux thérapeutiques, entraînant une mauvaise observance du traitement par le patient.

Il existe d'autres difficultés d'administration de traitements oculaires liées à l'application topique de médicaments :

- le besoin de réduire l'effet de lavage par les larmes sans augmenter la viscosité des formulations qui cause généralement un trouble de la vue et de l'inconfort ;
- les effets secondaires associés à l'emploi chronique de produits commercialisés qui contiennent des conservateurs ; et
- la faible solubilité dans l'eau de certaines molécules qui ne peuvent, dans l'état actuel des connaissances, être formulées dans des gouttes ophtalmiques conventionnelles.

De plus, les médicaments administrés sur la surface de l'œil pénètrent mal les tissus internes de l'œil. Ainsi, les pathologies du segment postérieur de l'œil nécessitent de recourir à des traitements invasifs (injections ou implants intra et périoculaires).

Lorsque des injections ou des implants sont nécessaires, la formulation des produits doit être conçue de manière à simplifier le protocole d'administration et à en limiter la fréquence (un traitement à libération prolongée étant le système de libération le plus adapté). De plus, la formulation des produits doit éviter l'emploi de tout excipient qui risquerait d'endommager les tissus très fragiles de la structure interne de l'œil. Il est également important de tenir compte du profil de sécurité de chaque médicament formulé de façon à pouvoir définir le type de libération le plus approprié et d'atteindre le meilleur équilibre possible entre efficacité et tolérance.

6.1.5 Processus de développement des produits

Le cycle de développement d'un nouveau médicament peut être très long – typiquement de huit à 12 ans entre la mise en évidence de l'activité pharmacologique d'un produit et sa commercialisation. Cependant, dans le domaine

ophtalmologique, ce cycle peut être raccourci car un nombre important de principes actifs employés sont des molécules déjà utilisées dans le traitement d'autres pathologies et très bien documentées.

Les investissements nécessaires demeurent néanmoins importants et augmentent au fur et à mesure de l'avancement du processus, tandis que le risque de ne pouvoir mettre sur le marché un produit reste élevé tant que les stades les plus avancés du développement du candidat-médicament n'ont pas été atteints.

Novagali est impliquée dans tous les stades de développement d'un produit, depuis le concept jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Novagali a bâti une expertise dans le développement de candidat-médicaments pour l'ophtalmologie, incluant la conduite des essais précliniques et cliniques. En revanche, Novagali n'effectue pas de recherche fondamentale pour la découverte de nouveaux principes actifs mais vise à développer des principes actifs existants ou en cours de développement dans d'autres domaines thérapeutiques, tels que l'oncologie ou la cardiologie, pour le traitement des affections ophtalmiques des différents segments de l'œil.

Le processus de développement d'un produit comprend trois types d'activités :

6.1.5.1 Le développement pharmaceutique

Le développement pharmaceutique vise à produire, à l'échelle industrielle, un candidat-médicament doté de caractéristiques chimiques et physicochimiques précises et ayant des propriétés constantes afin d'assurer la qualité pharmaceutique du produit. La mise au point d'un candidat-médicament comprend deux étapes : la formulation et la présentation dans une forme appropriée pour l'administration oculaire, et le développement et l'optimisation du procédé de fabrication industrielle.

Les spécifications du produit sont définies, en particulier pour ce qui concerne ses propriétés physico-chimiques, par leur profil d'impureté et leur stérilité. L'un des aspects les plus importants du développement pharmaceutique, en liaison avec la mise en œuvre d'une méthode robuste et reproductible, est le développement de méthodes analytiques utilisées pour caractériser le produit et pour contrôler le respect des spécifications (contrôle qualité). Pendant le développement préclinique et clinique du candidat-médicament, les spécifications du produit s'affinent, notamment en fonction des exigences réglementaires concernant la pureté du principe actif et des modifications apportées lors du passage à l'échelle de production industrielle.

6.1.5.2 Les études précliniques

Les études précliniques consistent en l'évaluation de l'efficacité potentielle du produit et de sa sécurité d'emploi. L'efficacité est évaluée sur divers modèles de cultures cellulaires (études *in vitro*) et sur des modèles animaux (études *in vivo*) en tenant compte des limitations inhérentes à la transposition des observations d'une espèce à une autre. Le passage au développement clinique dépend d'une évaluation prudente des bénéfices thérapeutiques attendus par rapport aux risques encourus par les patients.

L'évaluation de la toxicité éventuelle du candidat-médicament, des effets indésirables potentiels et des risques inhérents à l'utilisation du candidat-médicament est une partie importante des études précliniques. Traditionnellement, la toxicité aiguë du produit est évaluée en premier, avec des concentrations différentes en administration unique, puis les effets toxiques associés à l'administration répétée du candidat-médicament sont étudiés. En cas de nécessité, ces études toxicologiques peuvent être complétées par des études sur le profil de sécurité, de pharmacologie, de reproduction, de tératogenèse et de mutagénicité spécifiques.

Enfin, des méthodes bioanalytiques doivent être développées pour suivre le devenir du candidat-médicament dans l'organisme afin d'établir une corrélation entre les effets biologiques observés et les doses administrées. Les études pharmacocinétiques décrivent quantitativement l'absorption du médicament dans les tissus de l'œil. Si nécessaire, il est également possible d'évaluer l'absorption systémique, la distribution dans les tissus, le métabolisme et l'élimination du médicament.

6.1.5.3 Les études cliniques

Les études cliniques chez l'homme sont généralement réalisées en trois phases, qui sont normalement séquentielles mais peuvent parfois se superposer en partie.

Lors d'un essai clinique de phase I, le candidat-médicament est généralement administré à un nombre limité de participants à l'essai afin de déterminer son profil de sécurité initial, d'identifier les effets indésirables et d'évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme dans l'organisme.

Lors d'un essai clinique de phase II, le candidat-médicament est étudié sur un nombre limité de patients afin de déterminer au préalable l'efficacité et le dosage optimal et d'affiner sa tolérance par les patients. Un essai de phase II comprend généralement des études exploratoires (phase IIa) ayant principalement pour objet de définir la dose et obtenir les premières données d'efficacité, en utilisant parfois des marqueurs biologiques indirects d'efficacité clinique, et des études plus larges comprenant un groupe témoin afin de confirmer l'activité du produit au dosage envisagé (phase IIb).

Les études de phase III sont des essais comparatifs à grande échelle impliquant plusieurs centres d'essais cliniques ayant pour but de produire des données démontrant l'efficacité relative et la tolérance chez des populations de patients élargies, conformément aux exigences des autorités réglementaires. Les études des phases IIb et III qui visent l'enregistrement sont généralement appelées « études pivots ».

Afin de pouvoir passer avec succès par tous les stades susmentionnés du processus de développement ophtalmique, Novagali dispose d'une organisation et d'une gestion appropriées, ainsi que d'une expertise spécialisée, dont elle estime qu'elles devraient lui procurer un avantage concurrentiel (voir le paragraphe 6.2 du présent document de référence).

6.2 ACTIVITÉ

6.2.1 Présentation générale de l'activité

Novagali est une société pharmaceutique qui développe des produits ophtalmiques innovants pour tous les segments de l'œil en vue de leur commercialisation. Sur la base de ses trois plates-formes technologiques brevetées, Novagali a développé un portefeuille de produits dont un est commercialisé et quatre autres sont à des stades de développement avancés :

- Cationorm[®], un produit pour traiter les symptômes de la sécheresse oculaire commercialisé depuis avril 2008 dans certains pays européens dont la France, en Asie du Sud-Est et au Moyen-Orient ;
- Cyclokat[®], un candidat-médicament qui a fait l'objet d'une première étude de phase III en Europe pour le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère et qui a reçu un avis scientifique positif de l'EMA pour réaliser l'étude pivot confirmatoire de phase III ; cette étude a été initiée au premier trimestre 2011 et le premier patient a été inclus le 31 mars 2011 ;
- Vekacia[®], un candidat-médicament qui a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement de la VKC. Vekacia[®] a fait l'objet d'une demande de plan d'investigation pédiatrique qui a été approuvé en février 2010 par l'EMA ;
- Catioprost[®], un candidat-médicament pour le traitement du glaucome, plus particulièrement pour des patients présentant des atteintes de la surface oculaire ; une étude de phase II a été initiée aux Etats-Unis et un premier patient a été inclus en décembre 2010 ;
- Cortiject[®], un candidat-médicament pour le traitement des rétinopathies telles que les œdèmes maculaires diabétiques ; le produit est actuellement en cours d'étude de phase I chez le patient aux Etats-Unis ; et
- des candidat-médicaments à des stades de développement précoces.

Cationorm[®], le premier produit commercialisé de Novagali, est une émulsion cationique sans conservateur ni principe actif qui lubrifie et hydrate la surface de l'œil afin de traiter les symptômes de la sécheresse oculaire. Ce produit est la nouvelle génération de substituts lacrymaux (larmes artificielles) qui, à la différence des autres produits commercialisés, agit sur les trois couches du film lacrymal. Cationorm[®] est une nano-émulsion « huile-dans l'eau » cationique : il hydrate, lubrifie et protège l'œil en se répartissant de façon optimale sur toute sa surface. Il soulage les patients pendant une période prolongée et procure un confort optimal. Tous les produits disponibles pour soulager la sécheresse oculaire sont disponibles sans ordonnance. Cationorm[®] a obtenu les autorisations nécessaires pour sa commercialisation en Europe et bénéficie du statut OTC aux États-Unis pour la sécheresse oculaire. Depuis avril 2008, la commercialisation de Cationorm[®] a été initiée en Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est.

La sécheresse oculaire est caractérisée par une insuffisance chronique d'hydratation et de lubrification. Les conséquences de ce syndrome vont d'une irritation constante à une inflammation avec altération de la surface de l'œil. Elle constitue une des opportunités majeures de développement en ophtalmologie en raison de l'importance de la population de patients souffrant de cette pathologie. Il est estimé que 100 millions de personnes dans le monde présenteraient des symptômes d'œil sec, plus de 60 millions d'entre elles utilisant des substituts lacrymaux. Le

marché des substituts lacrimaux dans le monde représente un chiffre d'affaires d'environ 1,2 milliard USD (source : Visiongain, 2009).

Cyclokat[®], le premier candidat-médicament de Novagali, a fait l'objet d'une première étude de phase III pour des formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec. Cyclokat[®] est une émulsion cationique de cyclosporine A indiquée dans le traitement de l'inflammation à l'origine de la forme sévère du syndrome de l'œil sec. Si le programme d'études cliniques pivots est mené à son terme avec succès et si la demande d'autorisation de mise sur le marché est déposée et obtenue conformément aux attentes de Novagali, Cyclokat[®] serait le premier produit de prescription approuvé en Europe et l'un des rares produits de prescription approuvés aux États-Unis pour le traitement de la forme sévère du syndrome de l'œil sec qui touchait plus de 30 millions de personnes au niveau mondial en 2007 (source : Visiongain, 2007).

Novagali a mené à terme deux essais cliniques de phase II en Europe (décembre 2005) et aux États-Unis (janvier 2009) chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de kératoconjonctivite sèche (« KCS ») qui ont confirmé le profil de sécurité et l'efficacité sur de nombreux critères. Une première étude de phase III a été réalisée avec 496 patients souffrant de formes modérées à sévères de KCS en Europe. Les résultats obtenus ont montré la supériorité de Cyclokat[®] par rapport au véhicule sur la kératite mais pas sur les symptômes.

En 2010, Novagali a soumis des demandes d'avis réglementaire auprès de la FDA (« *IND supplement* ») pour les États-Unis et de l'EMA (« *scientific advice* ») pour l'Europe concernant la recevabilité des données cliniques existantes et le *design* d'une deuxième étude de phase III qui permettrait de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché sur les différents territoires considérés. Des échanges et réunions ont eu lieu entre la Société d'une part, l'EMA ou la FDA d'autre part. Ils ont offert à la Société la possibilité de lancer des études de phase III en Europe et aux États-Unis. Les *designs* de ces études, tels que discutés ou autorisés par les autorités européennes et américaines, ne sont cependant pas identiques. La Société a estimé que le *design* autorisé par l'EMA offrait une probabilité de succès plus élevée. De plus, une autorisation de mise sur le marché de Cyclokat[®] en Europe pourrait permettre à la Société d'être le premier acteur sur le marché du traitement de l'œil sec sévère.

Dès lors, à la suite de l'obtention de l'avis scientifique positif de l'EMA, la Société a décidé d'initier l'étude clinique pivot confirmatoire de phase III en Europe. Un premier patient a été inclus le 31 mars 2011. Sous réserve des résultats de cette étude, la Société envisage de déposer une autorisation de mise sur le marché pour Cyclokat[®] auprès de l'EMA fin 2012.

Aux États-Unis, des discussions se poursuivent avec la FDA avec pour objectif d'harmoniser le *design* de l'étude américaine avec celle en cours en Europe.

Parallèlement, la Société a engagé des discussions avec des acteurs majeurs du marché. Celles-ci se poursuivent concomitamment avec l'étude pivot confirmatoire de phase III en Europe. Ces discussions pourraient conduire à un partenariat portant sur Cyclokat[®] et Vekacia[®]. La Société envisage d'initier la commercialisation de Cyclokat[®] en 2014 en Europe et en 2015 aux États-Unis.

Vekacia[®] est un autre candidat-médicament de Novagali qui a fait l'objet d'une première étude de phase III pour le traitement de la VKC, une forme grave de conjonctivite allergique. Vekacia[®] a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. En avril 2007, Novagali a finalisé une première étude de phase III de Vekacia[®] chez les enfants et les jeunes adultes. Les résultats, statistiquement significatifs sur la base de signes objectifs et de la kératite superficielle, ont démontré l'efficacité de Vekacia[®] chez ces derniers en comparaison avec le groupe qui a reçu le véhicule. Cette étude a également confirmé le profil de sécurité de Vekacia[®]. Une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Vekacia[®] a été déposée auprès de l'EMA pour le traitement de la VKC en juillet 2007. L'EMA a formulé des demandes complémentaires lors de l'étude du dossier. Ces demandes impliquaient notamment la réalisation d'une étude de phase III complémentaire. Dans le cadre de la priorisation de ses projets, Novagali a décidé dans un premier temps de ne pas réaliser cette étude et a donc en novembre 2008 retiré son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Dès décembre 2008, Novagali a cependant réuni un comité d'experts européens afin de définir précisément les critères de la deuxième étude de phase III complémentaire demandée par l'EMA. Le protocole de cette étude a été évalué dans le cadre du plan d'investigations pédiatrique (« PIP ») de Cyclokat[®] soumis en juillet 2009 et approuvé en février 2010 par l'EMA. En cas de résultat positif, cette nouvelle étude pourrait permettre d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de Vekacia[®].

Le lancement de cette étude, initialement programmé au premier semestre 2011, a été décalé au premier semestre 2012. En effet, les lancements de l'étude de phase II pour Catioprost[®] (dernier trimestre 2010) et de l'étude pivot confirmatoire pour Cyclokat[®] (premier trimestre 2011) ont fortement mobilisé les ressources de la Société. Or, compte tenu du caractère saisonnier de la VKC, les études cliniques ne peuvent être initiées qu'au printemps. La Société envisage pour Vekacia[®] une commercialisation en 2014. Enfin, la Société poursuit des discussions avec des

partenaires potentiels pour Vekacia[®]. Ces discussions pourraient conduire à un partenariat portant sur Cyclokot[®] et Vekacia[®].

La VKC est une forme grave de conjonctivite allergique bilatérale chronique, qui a une incidence saisonnière. C'est une maladie rare qui affecte surtout les enfants et les jeunes adultes. La VKC est caractérisée par des papilles géantes au niveau de la paupière supérieure qui frottent et irritent la cornée. Elle cause une gêne oculaire importante et une photophobie intense, et peut entraîner des complications, notamment une infection secondaire, des cicatrices sur la cornée et une perte de la vision. Il existe un besoin médical considérable qui n'est actuellement satisfait par aucun traitement.

Catioprost[®] est un candidat-médicament en cours de développement clinique pour le traitement du glaucome, plus particulièrement pour des patients glaucomeux présentant des atteintes de la surface oculaire. Au niveau mondial, 70 millions de patients sont atteints de glaucome, dont plus de la moitié présenteraient également des atteintes de la surface oculaire. Ces atteintes de la surface oculaire ne sont actuellement pas traitées par les médicaments disponibles pour le traitement du glaucome. En conséquence, un nombre important de patients arrêtent leur traitement contre le glaucome, augmentant le risque de cécité. Catioprost[®] est un produit ophtalmique de nouvelle génération alliant les propriétés anti-glaucomeuses du latanoprost avec les propriétés de protection de la surface oculaire de Novasorb[®]. Des études précliniques ont démontré l'innocuité de la formulation et son efficacité (tant au niveau de la diminution de la pression intraoculaire qu'au niveau de la protection de la surface oculaire), ce qui a permis à la Société de soumettre un protocole d'étude clinique de phase III validé par la FDA (avec l'obtention d'un IND – tel que ce terme est défini au paragraphe 6.2.10.1 du présent document de référence) en mai 2009 et par l'EMA dans le cadre d'un avis scientifique (« *scientific advice* ») en août 2009. La réalisation avec succès de cette étude permettrait le dépôt d'une autorisation de mise sur le marché tant en Europe qu'aux Etats-Unis. La Société a initié pour Catioprost[®] une étude clinique de phase II chez le patient aux Etats-Unis fin 2010. Au regard des résultats de cette étude attendus au premier semestre 2011, un partenariat avec des acteurs majeurs du marché sera envisagé en vue de finaliser le développement clinique du candidat-médicament.

Le glaucome représente actuellement le marché le plus important au niveau mondial pour des produits ophtalmiques vendus sur ordonnance avec un chiffre d'affaires total estimé à environ 5,3 milliards USD, soit près de 37 % des ventes du marché pharmaceutique ophtalmique (source : Visiongain, 2009).

Cortiject[®] est un candidat-médicament pour le traitement des rétinopathies telles que l'œdème maculaire chez les patients diabétiques. Environ 30 millions¹ de patients diabétiques sont atteints d'œdème maculaire, une des causes majeures de cécité. Cortiject[®] est une formulation injectable intraoculaire de corticostéroïdes qui combine les technologies Eyeject[®] et Li-Prodrug[®]. La technologie Eyeject[®] confère une facilité d'injection avec l'utilisation des plus petites aiguilles disponibles. La technologie Li-Prodrug[®] permet une libération prolongée du principe actif après une unique injection (pouvant aller jusqu'à neuf mois dans certains cas) et réduit les effets secondaires généralement rencontrés avec l'utilisation des corticostéroïdes tels que l'augmentation de la pression intraoculaire et la cataracte. Le produit est actuellement en cours d'étude de phase I chez le patient aux Etats-Unis (avec, à ce jour, quatre cohortes de patients traités) et les premiers résultats ont confirmé les différentes propriétés de Cortiject[®]. Cortiject[®] pourra également être utilisé pour le traitement de l'occlusion veineuse rétinienne, les uvéites postérieures et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. En fonction de la phase I en cours, la Société envisage pour Cortiject[®] d'initier une phase II au deuxième semestre 2011, puis un partenariat avec des acteurs majeurs du marché pour poursuivre le développement clinique.

Trois plates-formes technologiques. Novagali a développé trois plates-formes technologiques innovantes, ayant fait l'objet de demandes de brevets internationaux et dont elle est propriétaire : Novasorb[®], Eyeject[®] et Li-Prodrug[®]. Ces plateformes optimisent la biodisponibilité oculaires des principes actifs et la fréquence d'administration, ainsi que la sécurité des patients.

- La technologie Novasorb[®] est basée sur l'utilisation des nano-émulsions cationiques qui permettent d'augmenter la biodisponibilité des principes actifs tout en protégeant la surface oculaire. Novasorb[®] améliore l'efficacité clinique, le confort du patient tout en maintenant le profil de sécurité. Novagali a conçu cette technologie pour le développement de formulations oculaires topiques. La technologie Novasorb[®] est utilisée pour Cationorm[®], Cyclokot[®], Vekacia[®] et Catioprost[®].
- La technologie Eyeject[®] offre une approche unique, peu invasive, pour administrer efficacement et en toute sécurité des principes actifs au niveau de l'arrière de l'œil. Eyeject[®] est basée sur l'utilisation de

¹ Source : Fédération Internationale du Diabète (in Atlas Mondial du Diabète, 4^{ème} édition, 2009), American Diabetes Association (ADA).

formulations très fluides et faciles à injecter qui, à la différence des implants, ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale. Elles confèrent un effet prolongé et offrent plus de sécurité pour le patient car elles ne contiennent ni solvant organique, ni agent conservateur, mais seulement des excipients biocompatibles avec les structures internes de l'œil. La technologie Eyeject[®] est utilisée pour Cortiject[®].

- La technologie Li-Prodrug[®] est une approche originale utilisant des prodrogues pour la voie oculaire. Les prodrogues sont conçues à partir d'un principe actif initial (un corticoïde pour Cortiject[®]) dont la structure est modifiée par voie chimique pour adapter ses caractéristiques physicochimiques (comme la solubilité) et pharmacologiques (comme l'efficacité). Par exemple, une fois injectée dans l'œil, la prodrogue va se transformer progressivement, libérant de façon constante et pendant plusieurs mois le principe actif initial.

Novagali. Novagali est dirigée par une équipe managériale très expérimentée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, et notamment ophtalmologique. Créée en 2000, Novagali emploie, à la date d'enregistrement du présent document de référence, 43 personnes (dont 11 docteurs en sciences, en médecine ou en pharmacie) qui travaillent principalement dans le domaine de la recherche et du développement. Le siège social et les laboratoires de Novagali sont situés à Evry en région parisienne.

6.2.2 Principaux atouts et stratégie

6.2.2.1 Principaux atouts

Les principaux atouts de Novagali sont les suivants :

- ***Un positionnement sur le marché ophtalmique, segment en croissance de l'industrie pharmaceutique***

Novagali est spécialisée dans le développement de produits ophtalmologiques, un marché caractérisé par des prix et des marges élevés et une croissance soutenue pour les années à venir : selon Visiongain (2009), le chiffre d'affaires mondial de l'industrie pharmaceutique ophtalmologique en 2009 était estimé à 14,4 milliards USD et pourrait représenter un chiffre d'affaires de 20,4 milliards USD en 2016. La demande de produits ophtalmiques augmente en effet en raison du vieillissement des populations et de l'émergence de nouvelles thérapies et de nouveaux traitements.

La plupart des produits qui ont été développés et commercialisés pour le traitement des maladies ophtalmiques reposent sur des molécules déjà utilisées dans d'autres domaines thérapeutiques. Cette caractéristique, combinée à la demande des praticiens d'améliorer l'observance des traitements (efficacité et tolérance), permet à des sociétés en développement, telle que Novagali, de développer des produits innovants avec de réels avantages concurrentiels. De plus, le nombre de spécialistes prescrivant ces produits, tels que les ophtalmologistes, étant limité, la pénétration du marché s'en trouve facilitée.

- ***Un portefeuille diversifié composé d'un produit commercialisé et de candidat-médicaments à des stades de développement avancés et détenus en propre***

Quatre candidat-médicaments sont en cours de développement clinique, dont trois pour des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie :

- Cyclokat[®], dont l'étude pivot confirmatoire de phase III a été initiée en Europe au premier trimestre 2011 ; le premier patient a été inclus le 31 mars 2011 ;
- Vekacia[®], pour lequel Novagali a mené une étude pivot de phase III pour le traitement de la VKC, une maladie orpheline, et obtenu un accord de l'EMA sur un plan d'investigation pédiatrique;
- Catioprost[®], actuellement en phase II aux Etats-Unis, a déjà l'agrément de la FDA (IND) pour conduire une étude pivot de phase III aux Etats-Unis dans le traitement du glaucome ; et
- Cortiject[®], actuellement en étude de phase I chez le patient atteint d'œdème maculaire diabétique.

Chacun de ces produits présente des avantages concurrentiels majeurs en termes d'efficacité, de tolérance et de confort.

Novagali a conservé tous les droits sur chacun de ses produits et candidat-médicaments et examine actuellement toutes les options possibles pour maximiser leur valeur potentielle, en commercialisant ces produits elle-même et par le biais d'accords de partenariat pour le marketing et la distribution.

Ainsi, Novagali commercialise déjà un premier produit, Cationorm[®], avec le statut de dispositif médical en Europe et celui d'OTC aux États-Unis, pour le traitement des symptômes de la sécheresse oculaire. Le premier lancement a eu lieu en France en avril 2008 et, depuis 2009, la société a développé des accords de distribution avec des acteurs locaux en Europe, en Asie du Sud Est, au Moyen Orient et en Afrique du Nord.

- ***Trois plates-formes technologiques innovantes couvrant tous les segments de l'œil***

Novagali estime que sa plate-forme d'émulsions cationiques topiques Novasorb[®] présente un avantage concurrentiel significatif pour l'administration de traitements pour la surface et le segment antérieur de l'œil. En effet, elle permet une augmentation de la biodisponibilité, un effet prolongé et la protection de la surface oculaire. Sa technologie Eyeject[®] est une plate-forme d'émulsions pour injection intravitréenne (IVT) unique, sans solvant organique et moins invasive que les implants, pour administrer des traitements au niveau du segment postérieur et qui, combinée avec la technologie Li- Prodrug[®], permet une libération prolongée et maîtrisée du principe actif, tout en contrôlant les effets secondaires potentiels, pendant plusieurs mois.

En utilisant ses plates-formes Novasorb[®], Eyeject[®] et Li-prodrug[®], Novagali a développé des candidats-médicaments pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits de marchés ophtalmiques majeurs et en expansion ainsi qu'aux besoins de marchés de niche. De plus, Novagali estime que ses technologies pourront être utilisées pour développer des médicaments dans un certain nombre d'indications supplémentaires, y compris la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou les uvéites.

- ***Une équipe de direction très expérimentée axée sur le développement de produits pour le marché ophtalmique***

L'équipe de direction de Novagali bénéficie d'une expérience reconnue en matière de recherche, de développement clinique, d'affaires réglementaires, et de développement commercial, au sein de grands laboratoires pharmaceutiques, avec notamment 11 docteurs en sciences, en médecine ou en pharmacie. La direction de la Société dispose d'une expérience totale cumulée d'environ 40 ans dans le domaine du développement de produits destinés à l'ophtalmologie et de plus de 100 ans dans l'industrie pharmaceutique.

6.2.2.2 Stratégie

Novagali a pour objectif de construire une société pharmaceutique axée sur le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques, en s'appuyant sur des partenariats avec des acteurs du marché. Les principaux éléments constitutifs de la stratégie de Novagali sont les suivants :

- ***Maximiser la valeur de Cyclok[®] et de Vekacia[®]***

Novagali a mené à terme une première étude de phase III avec Cyclok[®] dans le traitement de la sécheresse oculaire modérée à sévère. En 2010, des échanges avec les autorités européennes et américaines ont offert à la Société la possibilité de lancer des études de phase III en Europe et aux États-Unis. Estimant que le *design* approuvé par l'EMA offrait une probabilité de succès plus importante, la Société a lancé au premier trimestre 2011 l'étude pivot confirmatoire de phase III en Europe. Le premier patient a été inclus le 31 mars 2011. Par ailleurs, la Société poursuit les discussions avec la FDA pour harmoniser les *designs* des études cliniques de phase III en Europe et aux États-Unis. Enfin, la Société poursuit des discussions avec des acteurs du marché, qui sont conduites concomitamment avec l'étude pivot confirmatoire de phase III en Europe.

En ce qui concerne Vekacia[®], une première étude de phase III a été conduite. A la suite de la validation par l'EMA du protocole de la deuxième étude clinique pivot de phase III dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, Novagali envisage de démarrer cette étude au premier semestre 2012. La Société poursuit par ailleurs des discussions avec des partenaires potentiels pour un lancement en Europe et dans le reste du monde à partir de 2014.

- ***Mener à bien l'essai clinique de phase II de Catioprost[®], indiqué pour le traitement du glaucome chez les patients présentant des atteintes de la surface oculaire***

Novagali a finalisé le développement préclinique de Catioprost[®]. La Société a initié aux États-Unis une phase II au deuxième semestre 2010 pour confirmer chez les patients glaucomeux présentant des atteintes

de la surface oculaire les résultats obtenus dans le cadre des études précliniques. Au regard des résultats de cette étude de phase II attendus au premier semestre 2011, la Société envisagera des partenariats avec des acteurs majeurs du marché pour poursuivre le développement clinique.

- **Intensifier le développement de Cortiject® pour le traitement des pathologies rétinienne**

Novagali a déjà réalisé quatre cohortes de la phase I en cours aux Etats-Unis. La société prévoit d'initier une phase II au deuxième semestre 2011 puis un partenariat pour poursuivre le développement clinique.

- **Poursuivre et intensifier le développement de la distribution de Cationorm®, le premier produit commercialisé de Novagali, notamment en Europe**

La société a mené plusieurs études cliniques qui ont démontré les avantages de Cationorm® par rapport à des produits majeurs du marché. Cationorm® a été lancé en France en 2008, ce qui a permis à la Société d'acquérir une expérience dans la promotion de ses produits auprès des ophtalmologistes, la fabrication industrielle de ses émulsions cationiques et la distribution sur ce marché. Forte de cette expérience, la Société a développé des partenariats avec des distributeurs dans différents pays et elle entend développer les ventes de son produit en élargissant son réseau de distributeurs notamment aux Etats-Unis et dans les pays européens où il n'est pas encore commercialisé.

- **Développer une force de vente dédiée à la commercialisation des produits de Novagali en France**

Novagali entend conserver les droits de commercialisation de ses produits en France afin d'y maximiser la valeur économique de son portefeuille de produits et renforcer ses liens avec les leaders d'opinion. A cette fin, Novagali a l'intention de mettre en place une structure commerciale en France s'adressant à des ophtalmologistes spécialisés exerçant aussi bien en hôpital qu'en libéral. Ultérieurement, la Société pourra étendre cette stratégie à d'autres pays.

6.2.3 Le portefeuille de produits

Le tableau figurant ci-dessous récapitule les principales informations sur le produit commercialisé et les candidat-médicaments en cours de développement de Novagali.

Produits et candidat-médicaments	Stade actuel de développement	Mode d'action	Indication	Étapes suivantes ⁽¹⁾	Estimations (par la Société) du chiffre d'affaires annuel par les partenaires ⁽¹⁾⁽²⁾
Cationorm®	Commercialisé	Lubrification, hydratation et protection	Symptômes de la sécheresse oculaire	Extension géographique de la distribution	Entre 10 et 20 millions d'euros
Cyclokat® (Cyclosporine A) Nova22007	Phase III confirmatoire en cours Recherche de partenaires en cours	Anti-inflammatoire	Œil sec – modéré à sévère (KCS)	Dépôt d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché fin 2012	Entre 400 et 600 millions d'euros
Vekacia® (Cyclosporine A)	Phase III Recherche de partenaires en cours	Anti-inflammatoire	VKC	Deuxième étude de phase III au premier semestre 2012	Entre 90 et 120 millions d'euros
Catioprost® (Latanoprost) Nova21027	Phase II en cours	Réduction de la pression intraoculaire et protection de la surface oculaire	Glaucome	Résultats de phase II attendus au premier semestre 2011 puis recherche de partenaires	Entre 300 et 500 millions d'euros
Cortiject® (Corticostéroïde) Nova63035	Phase I	Anti-inflammatoire	Œdème maculaire diabétique	Phase II au deuxième semestre 2011 puis recherche de partenaires	Entre 400 et 700 millions d'euros

(1) Les objectifs, déclarations et informations résumés dans ce tableau sont de nature prospective. Le lecteur est mis en garde sur le fait que ces objectifs, déclarations et informations dépendent de circonstances ou de faits qui devraient se produire dans le futur. Ces objectifs, déclarations et informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints. Par nature, les données, hypothèses et estimations, ainsi que l'ensemble des éléments pris en compte pour la détermination desdits objectifs, déclarations et informations prospectives, pourraient s'avérer erronés ou ne pas se réaliser, et sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiés en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. En outre, certaines de ces données, hypothèses et estimations émanent ou reposent, en tout ou partie, sur (i) des appréciations ou des décisions des organes dirigeants ou des actionnaires de la Société, (ii) des évolutions des

tailles de marchés sur lesquels la Société opère et (iii) les performances futures des partenaires de la Société, qui pourraient évoluer ou être modifiées dans le futur. De plus, la réalisation de certains risques décrits au chapitre 4 du présent document de référence pourrait avoir un impact sur les activités de la Société et sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives énoncés dans le présent tableau. La Société ne prend donc aucun engagement, ni ne donne aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant dans le présent tableau ou ailleurs dans le document de référence.

- (2) Ces estimations de chiffre d'affaires sont fondées sur les estimations de taille de marchés communiquées en 2009 par Visiongain (voir le paragraphe 6.1.3 du présent document de référence.) et sur l'estimation des parts du marché correspondant qui devraient pouvoir être obtenues dans l'environnement concurrentiel actuel. Ces éléments sont totalement dépendants de ces estimations et en particulier du fait que les partenaires en charge de la commercialisation des médicaments disposeront et mettront en œuvre les ressources et les efforts nécessaires au succès du produit. Elles dépendent également de l'absence de l'arrivée sur le marché d'un produit concurrent qui serait plus efficace, aurait été commercialisé plutôt et détiendrait donc d'une part de marché établie ou encore bénéficierait d'un effort de commercialisation plus important - voir les risques décrits au chapitre 4 du présent document de référence.

A l'exception de Cationorm[®], les produits de la Société ne pourront être vendus que sur prescription médicale.

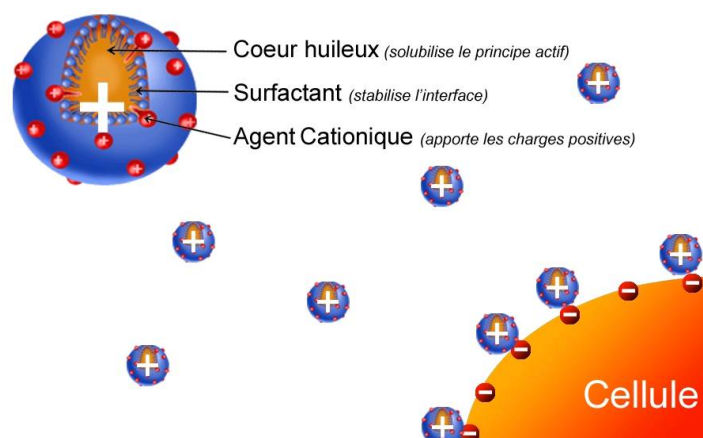
6.2.4 Plates-formes technologiques

Novagali a développé trois plates-formes technologiques innovantes, ayant fait l'objet de demandes de brevets internationaux et dont elle est propriétaire : Novasorb[®], Eyeject[®] et Li-Prodrug[®]. Ces plateformes optimisent la biodisponibilité oculaires des principes actifs et la fréquence d'administration, ainsi que la sécurité des patients.

Les trois technologies de Novagali ont fait l'objet de distinctions internationales en 2009 avec la remise du Grand Prix Siemens de l'Innovation Santé et du Prix de l'Innovation Frost & Sullivan Amérique du Nord, pour les meilleures technologies d'administration oculaire.

6.2.4.1 Novasorb[®]

Novasorb[®] est la plate-forme technologique de nano-émulsions cationiques de Novagali pour l'administration topique de médicaments oculaires. La plate-forme Novasorb[®] est conçue pour améliorer la performance des formulations ophtalmiques topiques en termes d'absorption, de solubilité des principes actifs, d'observance par les patients et de tolérance. Le schéma figurant ci-dessous illustre la technologie sous-jacente aux émulsions cationiques de Novagali.



La technologie cationique de Novagali est fondée sur l'attraction électrostatique qui se produit entre les gouttelettes d'une émulsion chargée positivement pouvant contenir un principe actif et les cellules de la surface oculaire, notamment la cornée et la conjonctive, chargées négativement. Ainsi, Novasorb[®] améliore la solubilité et l'absorption des médicaments lipophiles, augmente leur biodisponibilité et réduit de ce fait le nombre d'instillations nécessaires avec une plus grande efficacité et une meilleure observance.

De plus, l'approche Novasorb[®] permet de protéger la surface oculaire grâce aux propriétés intrinsèques de l'émulsion dont la composition et les caractéristiques miment les larmes naturelles. La technologie Novasorb[®] permet d'interagir avec les trois couches du film lacrymal :

- Les émulsions sont de type « huile dans eau » et viennent donc renforcer la couche lipidique du film lacrymal, permettant ainsi d'assurer sa stabilité, de contrôler son évaporation et d'améliorer la lubrification de la surface oculaire.
- La composante aqueuse de l'émulsion vient suppléer le réservoir d'eau du film lacrymal (la couche aqueuse).

- Par attraction électrostatique, une partie des gouttelettes huileuses se fixent sur la couche muqueuse et les cellules de la surface de l'œil.

La technologie Novasorb[®] permet une lubrification en profondeur, assure la stabilité du film lacrymal, protège la surface de l'œil, et améliore les processus de cicatrisation. L'ensemble de ces propriétés ont été confirmées lors des différentes études précliniques et cliniques menées avec les produits bénéficiant de cette technologie.

La plate-forme technologique Novasorb[®] peut être utilisée pour les produits administrés localement, permettant ainsi de traiter des maladies oculaires très variées telles que la sécheresse oculaire, les allergies, les infections, l'uvéite antérieure et le glaucome. Elle est utilisée pour Cationorm[®], Cyclokat[®], Vekacia[®] et Catioprost[®].

6.2.4.2 Eyeject[®]

Eyeject[®] est la plate-forme technologique d'administration intraoculaire et périoculaire basée sur des formulations injectables. Cette technologie permet d'injecter des principes actifs qui ne sont pas hydrosolubles en les solubilisant dans une phase lipophile. Les formulations Eyeject[®] sont très fluides et faciles à injecter avec les plus petites aiguilles disponibles sur le marché. A la différence des implants, les formulations Eyeject[®] ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale. L'administration du produit est donc plus sûre et plus économique.

De plus, cette technologie ne fait pas appel à des solvants organiques, qui sont généralement utilisés dans les formulations existantes et actuellement commercialisées mais qui ne sont pas biocompatibles avec les structures internes de l'œil.

Les formulations Eyeject[®] peuvent être utilisées pour le traitement de nombreuses pathologies de l'arrière de l'œil comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie diabétique avec Cortiject[®]. Dans ces indications, Eyeject[®] est un moyen bien toléré et efficace pour administrer le principe actif et atteindre les tissus ciblés de l'arrière de l'œil (la rétine et la choroïde).

6.2.4.3 Li-Prodrug[®]

La technologie Li-Prodrug[®] est une approche originale utilisant des prodrogues pour la voie oculaire (topique et intraoculaire). Les prodrogues sont conçues à partir d'un principe actif initial (un corticoïde pour Cortiject[®]) dont la structure est modifiée par voie chimique pour adapter ses caractéristiques physicochimiques (comme la solubilité) et pharmacologiques (comme l'efficacité). Par exemple, une fois injectée dans l'œil, la prodrogue va se transformer progressivement, libérant de façon constante et pendant plusieurs mois le principe actif initial.

Li-Prodrug[®] permet de maintenir le principe actif à des concentrations thérapeutiques au niveau de la rétine pendant plusieurs mois après une injection unique. Ainsi, la technologie Li-Prodrug[®] a permis de maintenir des concentrations thérapeutiques de corticoïde dans la rétine pendant six à neuf mois avec une injection unique. En conséquence, la réduction de la fréquence des injections contribue à préserver l'intégrité de l'œil.

D'autres approches et technologies, à des stades plus précoces, ont été développées et brevetées telles que l'utilisation de micelles ou de nanoparticules dédiées à l'administration oculaire.

6.2.5 Les produits

Les informations qui suivent portent sur les projets et prévisions de la Société en matière de développement technique, de tests cliniques, de démonstration d'efficacité et de supériorité du produit et, pour les produits se trouvant aux stades les plus avancés de leur développement, de commercialisation.

De telles informations constituent des déclarations prospectives. Ces déclarations prospectives sont fondées sur les données, hypothèses et estimations actuelles de la Société. Toutefois, les délais, le résultat et la possible réalisation des projets et anticipations de la Société, en particulier pour les produits se trouvant aux premiers stades de leur développement, pourraient différer significativement de ce qui est exprimé ci-après. Toutes ces déclarations prospectives doivent être analysées à la lumière des facteurs de risques exposés au chapitre 4 du présent document de référence, en particulier les facteurs de risques relatifs aux candidat-médicaments.

6.2.5.1 Cationorm[®] (pour les symptômes de la sécheresse oculaire)

Cationorm[®] est une émulsion cationique sans conservateur ni principe actif qui lubrifie et hydrate la surface de l'œil afin de traiter les symptômes de la sécheresse oculaire. Depuis avril 2008, la commercialisation de Cationorm[®] a été

initiée en Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Le produit bénéficie du statut OTC aux Etats-Unis.

Aperçu de la maladie et du marché

La sécheresse oculaire est l'un des problèmes les plus fréquemment traités par les ophtalmologistes. Elle est due à une insuffisance chronique d'hydratation et de lubrification de l'œil en lien avec la modification de la composition du film lacrymal. Ses effets vont d'une simple irritation à une inflammation oculaire des tissus de la conjonctive et de la cornée de l'œil. Les personnes affectées par le syndrome de l'œil sec souffrent d'une irritation leur donnant l'impression d'une brûlure ou de la présence de grains de sable dans les yeux.

Les estimations de la prévalence du syndrome de l'œil sec varient, mais le nombre de personnes dans le monde souffrant de symptômes de sécheresse oculaire est estimé à environ 100 millions. Plus de 60 millions de personnes utilisent des larmes artificielles. Environ 10 % des adultes de plus de 40 ans souffrent de ce syndrome, et le taux de prévalence augmente pour atteindre 19 % des personnes de plus de 80 ans. Les femmes sont affectées environ 1,5 fois plus souvent que les hommes (source : Visiongain, 2009).

Des larmes artificielles et des lubrifiants sont utilisés pour soulager les sensations de sécheresse oculaire. Dans les cas modérés et sévères de syndrome de l'œil sec, ces produits vendus sans ordonnance sont utilisés pour apaiser les symptômes conjointement avec des produits vendus sur ordonnance médicale quand ils sont disponibles. Selon Visiongain, le marché mondial des larmes artificielles vendues sans ordonnance s'élèverait en 2009 à environ 1,2 milliard USD et devrait connaître un taux de croissance annuel composé de plus de 9% sur la période 2009-2013 (source : Visiongain, 2009).

Avantages concurrentiels

Le film lacrymal est composé de trois couches : la couche lipidique, la couche aqueuse et la couche mucinique (voir le paragraphe 6.1.1 du présent document de référence). Or, la plupart des produits actuellement commercialisés pour le traitement de l'œil sec contiennent des polymères, naturels ou synthétiques, en solution aqueuse. De ce fait, ces produits ne permettent pas de renforcer la couche lipidique du film lacrymal qui a rôle majeur dans le contrôle de l'évaporation et dans la protection de la surface oculaire. Ils n'apportent donc pas une réponse adaptée pour soulager les symptômes de la sécheresse oculaire, mêmes appliqués fréquemment.

Ceux des produits qui contiennent des lipides sont des pommades très grasses et très visqueuses qui troublent la vision. Ces pommades ne sont donc utilisées que pour un usage nocturne.

Par conséquent, les produits actuellement sur le marché ne se substituent pas complètement à la composition complexe aqueuse et lipidique des larmes naturelles.

Cationorm[®] est un produit unique qui agit sur les trois couches du film lacrymal et de ce fait reproduit les principaux mécanismes d'action et avantages des larmes naturelles qui sont les suivants :

- l'étalement optimal et la rémanence oculaire satisfaisante sans pour autant augmenter la viscosité ;
- les propriétés hypotoniques, lubrifiantes et hydratantes ; et
- la régénération de la couche lipidique du film lacrymal et la prévention de l'évaporation des larmes.

Grâce à ces propriétés, le produit développé par Novagali fournit un soulagement durable et un confort optimal à raison d'une application quatre fois par jour.

Statut du produit

Cationorm[®] a obtenu les autorisations nécessaires à sa commercialisation en Europe et dans tous les pays où le produit est distribué. Il bénéficie du statut OTC aux États-Unis pour les symptômes de la sécheresse oculaire.

L'efficacité et la tolérance du produit ont été confirmées par plusieurs études cliniques comparatives en 2008, 2009 et 2010. Ces études ont également montré la supériorité de Cationorm[®] par rapport à des produits existants de référence sur le marché. Une étude a également confirmé la compatibilité de Cationorm[®] avec l'usage de tous types de lentilles de contact.

Novagali a lancé Cationorm® en avril 2008 sur le marché français. Dans un premier temps, la Société a commercialisé par elle-même le produit et en a confié la promotion auprès des ophtalmologistes à un réseau de visiteurs médicaux externalisé. Toutefois, maintenir un réseau de visiteurs médicaux n'est pas économiquement optimal avec un seul produit commercialisé. Dès lors, en avril 2009, compte tenu du retrait du dossier de demande de mise sur le marché de Vekacia® (voir le paragraphe 6.2.5.3 du présent document de référence), la Société a conclu pour la France un accord de distribution avec les laboratoires Doliage, un acteur du marché de l'ophtalmologie. Des accords de distribution ont également été conclus ou sont en cours de négociation avec des acteurs locaux dans d'autres pays européens, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est.

Cationorm® est aujourd'hui autorisé, commercialisé ou en cours de lancement dans les pays suivants :

Pays	Date d'autorisation	Date de lancement	Distributeur
France	Novembre 2006	Avril 2008	Doliage
Indonésie	Juillet 2007	Mai 2009	Kalbe
Malaisie	Octobre 2008	Octobre 2009	Kalbe
Italie	Septembre 2009	Janvier 2010	Eupharmed
Liban	Août 2009	Mars 2010	Kettaneh
Portugal	Novembre 2009	Mars 2010	Edol
Philippines	Janvier 2010	Mars 2010	Kalbe
Maroc	Janvier 2010	Novembre 2010	Doliage
Jordanie	Juillet 2010	En cours	Pharmaconsult
Singapour	Août 2010	En cours	Kalbe
Koweït	Octobre 2010	En cours	Pharmaconsult
Arabie Saoudite	Janvier 2011	En cours	Pharmaconsult
Thaïlande	En cours	-	Kalbe

Au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010, la Société a vendu respectivement 113 250 et 188 000 unités de Cationorm®, pour un chiffre d'affaires de respectivement 426 317 euros et 580 254 euros, soit une augmentation du chiffre d'affaires de 36%. La Société estime que la progression des ventes de Cationorm® devrait se poursuivre.

La commercialisation de Cationorm® a permis de confirmer les propriétés intrinsèques de Novasorb® pour la protection et la lubrification de la surface oculaire, sa parfaite tolérance et la pérennité des procédés industriels.

La Société poursuit également des discussions pour lancer le produit sur d'autres territoires, notamment en Europe et aux Etats-Unis.

Par ailleurs, la Société envisage de lancer au deuxième semestre 2011 l'étude permettant de déposer le dossier en vue d'obtenir le statut de produit remboursable par la Sécurité Sociale française.

6.2.5.2 Cyclokot® (pour les formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec)

Cyclokot® est une émulsion cationique à base de cyclosporine A, un anti-inflammatoire utilisé dans le traitement des formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec. Cyclokot® fait l'objet d'une étude pivot confirmatoire de phase III en Europe pour des formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec.

Aperçu de la maladie et du marché

Les formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec sont des troubles communs, affectant un pourcentage significatif de la population, en particulier chez les personnes âgées de plus de 40 ans. Leur prévalence est estimée à 50 millions de personnes dans le monde, la majorité des patients étant des femmes (source : Datamonitor, 2010). L'évolution de ce marché est principalement liée au vieillissement de la population ainsi qu'à l'augmentation du nombre d'interventions chirurgicales réfractives oculaires, dont le syndrome de l'œil sec est un effet secondaire fréquent.

Il est désormais reconnu que les maladies chroniques associées à l'œil sec sont caractérisées par une réaction inflammatoire. La cyclosporine A est la molécule de référence pour traiter ce type de réaction. Elle a démontré son efficacité pour le traitement de l'inflammation associée au syndrome de l'œil sec en améliorant ou en restaurant la sécrétion des glandes lacrymales chez les patients souffrant de ce syndrome.

Au cours des dix dernières années, des préparations hospitalières topiques de cyclosporine A préparées selon des méthodes basiques (cyclosporine A, 2 %, solubilisée dans l'huile d'olive) ont été utilisées aux États-Unis et en Europe. Restasis® (cyclosporine A, 0,05%) a été approuvé par la FDA aux États-Unis en décembre 2002 et est

commercialisé aux Etats-Unis par Allergan. Le chiffre d'affaires net de Restasis® aux Etats-Unis a atteint 621 millions USD en 2010 (Source : Allergan, Inc. Form 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2010). Le principal brevet couvrant Restasis® est arrivé à expiration en août 2009.

Avantages concurrentiels

Cyclokát®, une émulsion cationique de cyclosporine A, présente les avantages suivants par rapport à Restasis® :

- une amélioration significative de la biodisponibilité oculaire de la cyclosporine A ;
- une amélioration des signes tels que la kératite (même pour ses formes sévères) ;
- une meilleure rapidité d'action, avec une amélioration des signes et des symptômes dès le premier mois ;
- un profil de sécurité optimal sans exposition systémique au médicament ; et
- une tolérance et un confort d'utilisation excellents.

En outre, Cyclokát® ne doit être administré qu'une fois par jour, en comparaison avec Restasis®, émulsion anionique, qui doit être administrée deux fois par jour en raison de la moindre biodisponibilité oculaire des émulsions anioniques par rapport aux émulsions cationiques.

Actuellement, aucun traitement à base de cyclosporine A n'est homologué en Europe ou au Japon pour le syndrome de l'œil sec. Il existe donc un important besoin médical non satisfait, qui représente une opportunité pour Novagali.

État d'avancement

Les études pharmacocinétiques précliniques conduites par Novagali ont démontré que les émulsions cationiques peuvent augmenter de deux à trois fois l'absorption de cyclosporine A dans la cornée et la conjonctive par rapport à la formulation anionique actuellement disponible sur le marché.

En 2005, un essai clinique de phase IIa a été réalisé chez 53 patients souffrant de formes modérées à sévères de KCS, consécutives au syndrome de Goujerot-Sjögren, maladie chronique dans laquelle des anticorps attaquent les glandes lacrymales et qui peut causer, entre autres complications, une sécheresse oculaire. L'étude a démontré un profil de sécurité satisfaisant de la formulation ainsi que des tendances préliminaires prometteuses en termes d'efficacité.

Les résultats obtenus après trois mois de traitement, à la fois pour les signes et symptômes, ont montré une tendance à l'amélioration de la KCS, en particulier avec la formulation Cyclokát®, 0,1%. Une amélioration des signes (score global de KCS et test de coloration au vert de lissamine) a été constatée dès le vingt-huitième jour de traitement chez des patients auxquels la formulation Cyclokát®, 0,1 % a été administrée. Une tendance vers une relation entre la concentration et l'effet a été constatée pour les marqueurs de l'inflammation conjonctivale après prélèvement des cellules conjonctivales.

En 2008, Novagali a réalisé une étude de phase II aux Etats-Unis comparant l'efficacité et la tolérance de deux concentrations de cyclosporine A, 0,05% et 0,1% par rapport au véhicule chez des patients présentant un œil sec modéré à sévère. Le véhicule était une émulsion cationique sans principe actif basée sur la technologie Novasorb®. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu et en groupe parallèle menée sur 132 patients pendant trois mois. Les résultats obtenus ont mis en évidence l'efficacité de Cyclokát® sur de nombreux critères (temps de rupture du film lacrymal, sensation d'œil sec, sensation de corps étranger, prurit oculaire, questionnaire de qualité de vie). Cette étude a précisé le profil d'activité et la bonne tolérance de Cyclokát® dans le traitement de l'œil sec.

Novagali a achevé en 2009 une étude clinique de phase III en Europe, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double insu, et en groupes parallèles, portant sur 496 patients, souffrant de formes modérées à sévères du syndrome de l'œil sec, recrutés dans 61 centres dans six pays européens, pour une durée de six mois. Cette étude visait à évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de Cyclokát® (cyclosporine A, 0,1 %) en comparaison avec le véhicule, sur la base d'une administration quotidienne unique.

Cette étude clinique de phase III a confirmé la supériorité de Cyclokát® par rapport au véhicule sur l'amélioration de la kératite. Le véhicule était également une émulsion cationique sans principe actif basée sur la technologie Novasorb®. Concernant les signes, une différence statistiquement significative a été observée pour l'amélioration de la kératite avec Cyclokát® par rapport au véhicule (p=0,009 avec la méthode de l'imprégnation cornéenne à la

fluorescéine à 6 mois). L'amélioration de la kératite a été observée dès le premier mois d'étude avec une différence statistiquement significative par rapport au véhicule (p=0,002).

Une amélioration des symptômes (inconfort oculaire) a été constatée chez les patients traités par Cyclokot[®]; cette amélioration n'a toutefois pas été statistiquement significative par rapport au véhicule. Cependant, le nombre de répondeurs (patients présentant une amélioration d'au moins 25% de l'inconfort oculaire) a été statistiquement plus élevé dans le groupe traité avec Cyclokot[®] par rapport au groupe traité avec le véhicule (p=0,048).

L'étude a démontré le bon profil de sécurité de Cyclokot[®] chez ce type de patients. En particulier, les taux sanguins de cyclosporine A ont été analysés au bout de 168 jours de traitement chez 184 patients traités par Cyclokot[®]. Seuls 15 patients avaient des taux sanguins de cyclosporine A détectables, ne dépassant pas 0,155 ng/ml, taux considérés comme négligeables.

En février 2010, la Société a reçu une opinion positive de l'EMA (Comité pédiatrique) pour le PIP (tel que ce terme est défini au paragraphe 6.2.10.5 du présent document de référence) de Cyclokot[®], un prérequis au dépôt d'une future demande d'autorisation de mise sur le marché du produit.

En 2010, Novagali a soumis des demandes d'avis réglementaire auprès de la FDA (« *IND supplement* ») pour les Etats-Unis et de l'EMA (« *scientific advice* ») pour l'Europe concernant la recevabilité des données cliniques existantes et le *design* d'une deuxième étude de phase III qui permettrait de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché sur les différents territoires considérés. Des échanges et réunions ont eu lieu entre la Société d'une part, l'EMA ou la FDA d'autre part. Ils ont offert à la Société la possibilité de lancer des études de phase III en Europe et aux Etats-Unis. Les *designs* de ces études, tels que discutés ou autorisés par les autorités européennes et américaines, ne sont cependant pas identiques. La Société a estimé que le *design* autorisé par l'EMA offrait une probabilité de succès plus élevée. De plus, une autorisation de mise sur le marché de Cyclokot[®] en Europe pourrait permettre à la Société d'être le premier acteur sur le marché du traitement de l'œil sec sévère.

Dès lors, à la suite de l'obtention de l'avis scientifique positif de l'EMA, la Société a décidé d'initier l'étude clinique pivot confirmatoire de phase III en Europe. Un premier patient a été inclus le 31 mars 2011. Cette étude est multicentrique, randomisée, en double insu, en groupes parallèles et contrôlée contre véhicule du Cyclokot[®] de six mois sur des patients atteints du syndrome de l'œil sec sévère, avec un essai ouvert pendant une période de six mois pour le suivi du profil de sécurité du traitement. Environ 250 patients seront recrutés dans six pays membres de l'Union Européenne.

Sous réserve des résultats de cette étude, la Société envisage de déposer une autorisation de mise sur le marché pour Cyclokot[®] auprès de l'EMA fin 2012.

Aux Etats-Unis, des discussions se poursuivent avec la FDA avec pour objectif d'harmoniser le *design* de l'étude américaine avec celle en cours en Europe.

Parallèlement, la Société a engagé des discussions avec des acteurs majeurs du marché. Celles-ci se poursuivent concomitamment avec l'étude pivot confirmatoire de phase III en Europe. Ces discussions pourraient conduire à un partenariat portant sur Cyclokot[®] et Vekacia[®]. La Société envisage d'initier la commercialisation de Cyclokot[®] en 2014 en Europe et en 2015 aux Etats-Unis.

6.2.5.3 Vekacia[®] (pour la VKC)

Vekacia[®] est une émulsion cationique contenant de la cyclosporine A, qui est un agent immunomodulateur utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires, indiqué dans le traitement de la VKC. Vekacia[®] a reçu le statut de médicament orphelin pour cette indication en Europe en mars 2006 et aux États-Unis en mai 2007. Si Vekacia[®] obtient son autorisation de mise sur le marché pour la VKC en Europe et aux Etats-Unis, il bénéficiera d'une exclusivité commerciale de 10 ans et sept ans respectivement (voir le paragraphe 6.2.10.4 du présent document de référence pour une description des conséquences du statut de médicament-orphelin).

Aperçu de la maladie et du marché

La VKC est une forme grave de conjonctivite allergique bilatérale chronique, qui a une incidence saisonnière. C'est une maladie rare dans la plupart des pays, affectant environ trois personnes sur 10 000 en Europe et deux personnes sur 10 000 aux Etats-Unis (indication de maladie orpheline), selon une étude commandée par la Société auprès d'Alcimed. La prévalence de la VKC est considérée comme supérieure en Asie, en Afrique et au Moyen-Orient. En général, cette maladie affecte les enfants à partir de trois ans et les jeunes adultes, surtout de sexe masculin. Certains

patients ont des symptômes tout au long de l'année, mais le pic saisonnier de la maladie intervient durant les mois chauds du printemps et de l'été, les occurrences diminuant pendant les mois d'automne et d'hiver.

La VKC est caractérisée par des papilles géantes, au niveau de la paupière supérieure, qui frottent et irritent la cornée, entraînant des kératites plus ou moins sévères. Les cas sévères présentent des ulcères de la cornée qui peuvent laisser des cicatrices ou entraîner de graves troubles visuels, y compris la perte de la vision, s'ils ne guérissent pas correctement. Durant les poussées aiguës, l'un des symptômes majeurs est une photophobie intense qui oblige les enfants à vivre dans l'obscurité. Cette photophobie a des conséquences négatives évidentes sur la scolarisation et l'apprentissage. Les patients souffrant de VKC se plaignent également de démangeaisons chroniques qui affectent leur qualité de vie.

Il existe un besoin médical significatif pour des traitements efficaces de la VKC. Pour les formes modérées à sévères de VKC, les médecins prescrivent l'application locale de préparations à base de stéroïdes ou de formulations hospitalières à base de cyclosporine A quand elles sont disponibles. Les préparations topiques à base de stéroïdes constituent un traitement efficace ; cependant, leur emploi est strictement limité à une courte période car l'emploi prolongé de stéroïdes topiques est susceptible de causer des complications graves telles qu'un glaucome ou une cataracte. Les formulations hospitalières de cyclosporine A se sont également avérées efficaces sans présenter les inconvénients des corticostéroïdes. Toutefois, ces produits ne sont pas satisfaisants car ils sont généralement préparés selon des méthodes de formulation basiques et non standardisées (la cyclosporine A est solubilisée dans l'huile d'olive) qui engendrent de l'inconfort et des risques d'irritation.

Autres indications possibles

Bien que la stratégie de Novagali ait été axée sur le développement de Vekacia[®] pour traiter la VKC, Novagali estime que Vekacia[®] peut également être utilisé dans un certain nombre de maladies rares, telles que l'AKC, une autre maladie allergique grave, et l'infection de la cornée causée par le virus de l'herpès simplex (HSV).

Avantages concurrentiels

Vekacia[®] est le premier produit à base de cyclosporine A développé et testé cliniquement pour le traitement de la VKC. L'émulsion cationique de Novagali présente les avantages suivants :

- une amélioration significative de la biodisponibilité oculaire de la cyclosporine A ;
- une amélioration des signes tels que la kératite (même pour ses formes sévères) ;
- une amélioration des symptômes tels que la photophobie, ce qui permet aux enfants de reprendre leurs activités quotidiennes, notamment de retourner à l'école ;
- un profil de sécurité optimal sans exposition systémique au médicament ; et
- une tolérance et un confort d'utilisation excellents.

État d'avancement

En mars 2006, l'EMA a accordé à Vekacia[®] la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la VKC ; par conséquent, si Vekacia[®] obtient son autorisation de mise sur le marché en Europe, il bénéficiera pendant dix ans d'une exclusivité de commercialisation dans l'Union Européenne pour le traitement de cette maladie.

En mai 2007, la FDA a accordé à Vekacia[®] la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la VKC aux États-Unis, lui permettant ainsi de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation de sept ans sur ce marché si Vekacia[®] obtient son autorisation de mise sur le marché.

Une première étude clinique de phase III a été menée à terme en février 2007. Cette étude clinique contrôlée randomisée en groupes parallèles, réalisée en double insu contre véhicule et avec recherche de doses, a été effectuée sur plusieurs centres. En l'occurrence, le véhicule était une émulsion cationique sans principe actif basée sur la technologie Novasorb[®]. Cette étude était divisée en deux périodes de traitement : (i) une première période de traitement prospective de quatre semaines avec comme produit de contrôle le véhicule, randomisée, en double insu, portant sur trois groupes parallèles et (ii) une seconde période de traitement prospective en double insu de trois mois comparant les deux dosages de Vekacia[®].

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du produit en fonction des concentrations de cyclosporine A utilisées. Vekacia[®], 0,05 % et Vekacia[®], 0,1 % ont ainsi été administrés quatre fois par jour et leur

efficacité a été comparée avec le véhicule après une période de traitement de quatre semaines chez des patients souffrant de VKC. Les objectifs secondaires consistaient à comparer la sécurité d'emploi et la tolérance oculaire (objective et subjective) et à confirmer la sécurité d'emploi après quatre mois de traitement.

118 patients (âge moyen : 8,8 ans) souffrant de VKC bilatérale active (saisonnière ou perannuelle) ont été inclus dans l'étude entre mai et octobre 2006 dans 21 centres en Europe et dans des pays méditerranéens. La plupart des patients souffrait de VKC perannuelle (90 patients, soit 76,3 %) et présentait à l'entrée dans l'étude une forme mixte de VKC (87 patients, soit 73,7 %).

Vekacia[®] a amélioré à la fois les signes et les symptômes oculaires de la VKC chez les enfants ayant reçu le traitement. La supériorité de Vekacia[®] par rapport au véhicule a été démontrée par l'amélioration statistiquement significative des signes et particulièrement de la kératite. Les deux concentrations ont été bien tolérées. La tolérance locale lors de l'instillation a été satisfaisante. Par conséquent, l'observance par les patients (quatre instillations par jour) s'est avérée excellente. Enfin, l'exposition systémique à la cyclosporine A a été négligeable pour les patients ayant reçu le traitement.

L'amélioration globale des symptômes (sensations de brûlures et picotements, larmoiements, démangeaisons, douleurs, paupières collées, sensations de corps étranger, sécrétions muqueuses et photophobie) a été supérieure, mais pas de manière significative, à celle du véhicule pour les deux concentrations de Vekacia[®]. En ce qui concerne le score global des signes, une différence statistiquement significative a été observée pour les deux concentrations de Vekacia[®] par rapport au véhicule ($p=0,039$ et $0,021$ pour les traitements avec Vekacia[®], 0,05% et Vekacia[®], 0,1 %, respectivement). De même, l'amélioration de la kératite superficielle a été statistiquement significative avec les deux concentrations de Vekacia[®] par rapport au véhicule ($p=0,0027$ et $0,0135$, respectivement).

Un mois après le début de l'étude, sept patients seulement s'étaient retirés de l'étude, quatre patients sous véhicule, aucun sous Vekacia[®], 0,05% et trois patients sous Vekacia[®], 0,1% dont un cas d'intolérance oculaire après l'instillation du médicament dans le cadre de l'étude. Peu d'effets indésirables résultant du traitement ont été rapportés, l'effet indésirable le plus fréquent ayant été caractérisé par des troubles oculaires de faible intensité. Les formulations testées ont été considérées comme confortables par 94,4 % des patients sous véhicule, 79,5 % des patients sous Vekacia[®], 0,05 % et 80,6 % des patients sous Vekacia[®], 0,1 %. Les taux sanguins de cyclosporine A ont été analysés au bout d'un mois de traitement chez 16 patients traités par Vekacia[®]. Seuls cinq patients avaient des taux sanguins de cyclosporine A détectables, ne dépassant pas 0,33 ng/ml, taux considérés comme négligeables.

La seconde période de traitement de trois mois à permis de confirmer le maintien de l'efficacité déjà observée à l'issue du premier mois de traitement. De plus, la bonne tolérance du produit après un usage prolongé a été confirmée : 78% et 76% des patients traités avec respectivement Vekacia[®], 0,05% et 0,1% ont évalué le candidat-médicament comme confortable après quatre mois de traitement.

Sur la base de ces résultats de phase III, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Vekacia[®] a été déposée auprès de l'EMA pour le traitement de la VKC en juillet 2007. L'EMA a indiqué qu'elle ne pouvait pas encore se prononcer sur la base de cette étude de phase III compte tenu des choix méthodologiques retenus et du manque de données à long terme d'efficacité et de sécurité. Cette position de l'EMA impliquait la réalisation d'une étude de phase III complémentaire.

Dans le cadre de la priorisation de ses projets, Novagali a décidé dans un premier temps de ne pas réaliser cette étude et a donc en novembre 2008 retiré son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Dès décembre 2008, Novagali a cependant réuni un comité d'experts européens afin de définir précisément les critères de la deuxième étude de phase III complémentaire demandée par l'EMA.

Le protocole de cette étude a été évalué dans le cadre du PIP de Cyclokat[®] soumis en juillet 2009 et approuvé en février 2010 par l'EMA. En cas de résultat positif, cette nouvelle étude pourrait permettre d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de Vekacia[®].

Le critère principal de cette deuxième étude de phase III est un score composite qui prend en compte l'atteinte de la cornée ou kératite (imprégnation à la fluorescéine, échelle d'Oxford). La kératite est l'un des critères secondaires qui avait été amélioré de manière très significative et pertinente d'un point de vue clinique dans le cadre de la première étude de phase III. Il s'agit de l'un des principaux enjeux de la maladie (complications, atteintes visuelles). Ce critère prend également en compte l'utilisation de corticostéroïde topique. L'étude prévoit une période de suivi de la tolérance d'un an.

En cas de résultat positif, cette nouvelle étude pourrait permettre d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de Vekacia®.

La Société envisage de démarrer cette étude au premier semestre 2011, pour une commercialisation en 2013. La Société a initié des discussions avec des partenaires potentiels pour un lancement de Vekacia® en Europe et dans le reste du monde à partir de 2013. Ces discussions pourraient conduire à un partenariat portant sur Cyclokat® et Vekacia®.

Le lancement de cette étude, initialement programmé au premier semestre 2011, a été décalé au premier semestre 2012. En effet, les lancements de l'étude de phase II pour Catioprost® (dernier trimestre 2010) et de l'étude pivot confirmatoire pour Cyclokat® (premier trimestre 2011) ont fortement mobilisé les ressources de la Société. Or, compte tenu du caractère saisonnier de la VKC, les études cliniques ne peuvent être initiées qu'au printemps. La Société envisage pour Vekacia® une commercialisation en 2014. Enfin, la Société poursuit des discussions avec des partenaires potentiels pour Vekacia®. Ces discussions pourraient conduire à un partenariat portant sur Cyclokat® et Vekacia®.

6.2.5.4 Catioprost® (pour le glaucome)

Catioprost® est une émulsion cationique à base de latanoprost conçue pour réduire la pression intraoculaire dans le cadre du traitement du glaucome tout en protégeant la surface oculaire. Novagali a lancé aux Etats-Unis fin 2010 une étude clinique de phase II pour Catioprost®.

Aperçu de la maladie et du marché

Le glaucome est un groupe d'affections caractérisées par une pression intraoculaire anormalement élevée, souvent causée par l'élimination insuffisante de l'humeur aqueuse, susceptible d'endommager le nerf optique. En l'absence de traitement, le glaucome peut entraîner une perte progressive de la vision périphérique, voire une cécité irréversible. Le glaucome affecterait plus de 70 millions de personnes dans le monde. La prévalence du glaucome dans le monde est estimée à environ 2 % de la population âgée de plus de 40 ans. Le marché mondial du glaucome était évalué à 5,3 milliards USD en 2009 (soit plus de 36% du marché de l'ophtalmologie) (source : Visiongain, 2009).

L'approche thérapeutique actuelle du glaucome chronique, qui représente entre 60 % et 70 % des cas de glaucome, est axée sur l'abaissement de la pression intraoculaire par des moyens pharmacologiques ou chirurgicaux, ou par un traitement au laser. Bien que des priorités différentes puissent être accordées à la thérapie au laser, les traitements pharmacologiques constituent le traitement de première intention. Les analogues de prostaglandines sont très efficaces pour réduire la pression intraoculaire et ne nécessitent qu'une administration quotidienne. Il s'agit de la classe thérapeutique prédominante pour le traitement du glaucome, représentant 47 % du marché, les bêta-bloquants constituant la deuxième classe (source : Visiongain, 2009). Il existe actuellement trois principaux analogues de prostaglandines sur le marché, dont le plus vendu est le latanoprost, commercialisé sous la marque Xalatan®. En 2009, les ventes de Xalatan® et Xalacom® par Pfizer. En 2010, leurs ventes ont représenté 1,749 milliard USD (source : Résultats annuels Pfizer 2010). Le brevet d'application de Xalatan® pour le latanoprost expirera en 2011.

Avantages concurrentiels

Les principaux avantages concurrentiels de Catioprost® sont les suivants :

- Il utilise le latanoprost, une molécule naturellement soluble dans l'huile, mais pas dans l'eau, qui est le milieu utilisé par d'autres produits actuellement sur le marché. Catioprost® peut ainsi bénéficier des avantages de la technologie Novasorb®.
- Il ne contient donc pas d'agent conservateur, notamment du chlorure de benzalkonium (« BAK »), qui entre dans la composition du Xalatan® - en effet, certains acteurs du marché ont développé des produits sans BAK, estimant que son utilisation prolongée dans des solutions topiques pourrait altérer la surface oculaire et aggraver des affections telles que le syndrome de l'œil sec.
- Outre le traitement de l'hypertension oculaire, il adresse également les troubles de la surface oculaire grâce aux qualités intrinsèques de l'émulsion cationique. En effet, environ 60% des patients souffrant de glaucome présentent également des troubles de la surface oculaire, en raison notamment de leur âge et de

l'utilisation sur le long terme de collyres contenant des conservateurs². La prise en charge active des troubles de la surface oculaire est donc nécessaire quelle que soit sa sévérité, car ces troubles compromettent l'observance du traitement et mettent ainsi en péril la thérapie anti-glaucomeuse.

- Il est stable à température ambiante, contrairement au Xalatan[®], le principal produit sur le marché, qui doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre deux et huit degrés Celsius avant ouverture.

Une étude préclinique conçue et réalisée par Novagali a permis de comparer le profil de sécurité de différents traitements du glaucome basés sur les prostaglandines. Ce nouveau modèle est fondé sur des observations en temps réel de cellules de l'œil, par microscopie confocale, avec évaluation des atteintes et mesures des marqueurs apoptotiques et inflammatoires. Catioprost[®] a confirmé la supériorité de son profil de sécurité selon ce modèle.

État d'avancement

Les études précliniques ont confirmé le profil de sécurité et l'efficacité de Catioprost[®] par rapport au produit à base de latanoprost actuellement disponible sur le marché. Une étude pharmacodynamique préclinique comparant les deux produits, réalisée au *Mount Sinai Hospital* de New York, a démontré une efficacité équivalente à dose comparable.

La Société a initié une étude de phase II randomisée au dernier trimestre 2010 qui devrait inclure une centaine de patients atteints de glaucome et présentant des atteintes de la surface oculaire afin d'évaluer les propriétés de la formulation sur la réduction de la pression intraoculaire et les problèmes de surface oculaire. Au regard des résultats de cette étude attendus au premier semestre 2011, la Société envisage un partenariat avec des acteurs majeurs du marché en vue de finaliser le développement clinique du candidat-médicament.

En effet, la Société a soumis un protocole d'étude clinique de phase III validé par la FDA (avec l'obtention d'un IND) en mai 2009 et par l'EMA dans le cadre d'un avis scientifique (« *scientific advice* ») en août 2009. Cette étude pivot serait un essai de non-infériorité comparant Catioprost[®] à Xalatan[®]. La réalisation avec succès de cette étude permettrait le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

6.2.5.5 Cortiject[®] (pour l'œdème maculaire diabétique)

Cortiject[®] est une formulation pour injection intravitréenne de dexaméthasone palmitate (une prodrogue) dans le traitement de l'OMD. Ce candidat-médicament est au stade clinique de phase I chez des patients présentant un OMD. Cette étude a été initiée en janvier 2008 aux Etats-Unis et est actuellement en cours.

Aperçu de la maladie et du marché

L'OMD est une forme grave de rétinopathie diabétique, une complication courante du diabète. Dans la rétinopathie diabétique, les vaisseaux sanguins existants s'altèrent, fuient ou s'obstruent, entraînant selon le cas un œdème rétinien (gonflement) ou une ischémie (restriction de la perfusion sanguine privant la rétine d'oxygène). L'œdème rétinien lorsqu'il se développe au niveau de la région maculaire, peut entraîner, au stade le plus grave, une baisse de la vision centrale, voire conduire à la cécité.

Le nombre de patients souffrant de diabète était de 180 millions en 2009 (source : Visiongain 2009) et devrait atteindre 350 millions en 2030³. Aux Etats-Unis, environ 10% des diabétiques souffrent d'œdème maculaire⁴. En l'absence d'études complémentaire sur la prévalence dans le reste du monde à ce jour, la Société estime que ce pourcentage peut s'appliquer au calcul de prévalence de l'OMD dans le reste du monde.

La seule méthode actuellement approuvée pour le traitement de l'OMD est la thérapie par photocoagulation au laser, qui peut laisser des zones aveugles irréversibles sur la rétine. En raison de ces limites et risques, il existe un besoin de traitements plus efficaces. Bien qu'aucun médicament n'ait encore été agréé par la FDA pour l'OMD, il existe des preuves cliniques que les corticostéroïdes réduisent les œdèmes liés à l'OMD (injection intravitréenne de triamcinolone, molécule normalement utilisée dans d'autres indications). Les produits à base de corticostéroïdes en

² Source : Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients ; Eamon W. Leung, Felipe A. Medeiros, Robert N. Weinberg ; *Journal of Glaucoma* 2008, 17(5):350-355).

³ Source : OMS

⁴ Source : Fédération Internationale du Diabète (in Atlas Mondial du Diabète, 4^{ème} édition, 2009), American Diabetes Association (ADA).

cours de développement sont des implants qui libèrent le principe actif pour des périodes allant d'un à 36 mois. Le principal inconvénient des corticostéroïdes est le risque accru de glaucome et de cataracte.

Avantages concurrentiels

Cortiject[®] est une formulation pour injection intravitréenne de dexaméthasone palmitate (une prodrogue), basée sur les technologies Eyeject[®] et Li-Prodrug[®]. Cette approche permet une libération prolongée du médicament pendant une période de six à neuf mois selon la dose administrée. La prodrogue est métabolisée en principe actif par des enzymes qui sont situées dans les tissus ciblés, c'est-à-dire la rétine et la choroïde. Ceci permettrait de limiter les effets indésirables des corticostéroïdes résultant de la présence du principe actif au niveau du cristallin (cataracte) via le vitré et dans l'humeur aqueuse (glaucome) (source : études précliniques internes de la Société).

État d'avancement

Plusieurs études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur modèle animal ont confirmé la libération prolongée du médicament à des taux thérapeutiques se maintenant pendant six à neuf mois. Une étude de toxicité long terme a confirmé la bonne tolérance du produit et permis d'envisager le développement clinique.

Une étude de phase I a été initiée chez le patient aux Etats-Unis en janvier 2008 pour évaluer la sécurité du produit et l'efficacité sur plusieurs cohortes de patients recevant des doses croissantes de Cortiject[®]. Le premier patient a été injecté en avril 2008. Quatre cohortes ont actuellement été incluses dans l'étude. Les résultats obtenus à ce jour ont montré une efficacité du produit sur la diminution de l'OMD pouvant persister jusqu'à neuf mois selon la dose injectée. La tolérance du produit est considérée à ce jour comme très bonne en raison du peu d'effets secondaires observés.

Dès les résultats complets de cette étude de phase I obtenus, une étude de phase II pourrait commencer au deuxième semestre 2011 dans le traitement de l'OMD et/ou dans celui d'autres pathologies inflammatoires de la rétine. Puis, la Société envisage un partenariat avec des acteurs du marché pour poursuivre le développement clinique de ce candidat-médicament.

6.2.6 Collaborations significatives

Projet Vitrena

Novagali, en qualité de chef de file, et ses partenaires, Stanipharm, l'UMR CNRS 8612 (Université Paris 11) et Crossject ont soumis un programme de recherche dénommé « VITRENA » (Valorisation et Innovation dans le Traitement des Rétinopathies par Nanotechnologies) auprès de l'OSEO dans la cadre du financement ISI (Innovation Stratégique Industrielle) le 28 janvier 2010. Il a reçu un avis positif le 8 avril 2010 pour un financement de 45 % des dépenses totales (ces dépenses totales pouvant aller jusqu'à 19 millions d'euros), sous forme de subventions et d'avances remboursables. Ce projet a également été labélisé par le pôle Ile-de-France de compétitivité MEDICEN le 18 mars, conduisant à une majoration de 5% de l'aide. L'OSEO a confirmé le 15 avril 2010 l'allocation d'une aide maximale de 9,4 millions d'euros (sous forme de subventions et d'avances remboursables) à Novagali et ses partenaires pour le développement du projet. Novagali est le premier bénéficiaire du soutien public (7,4 millions d'euros).

La différence entre le montant de l'aide allouée par l'OSEO et le montant des dépenses totales du projet sera en partie financée par Novagali sur fonds propres. L'objectif de ce programme est de développer un traitement pour l'OMD en utilisant différentes technologies innovantes : l'approche prodrogue, les nanoparticules et microparticules hybrides et l'injection intravitréenne sans aiguille.

Un accord spécifique a été signé le 23 novembre 2010 entre la Société et Crossject, l'un des membres du consortium. Aux termes de cet accord, Crossject est en charge du développement et de l'étude de faisabilité d'un nouveau dispositif d'injection sans aiguille pour l'administration intra-vitréenne de traitements de l'OMD. Crossject a accordé à la Société une licence mondiale exclusive de certains de ses brevets pour le traitement de l'OMD. De plus, tout brevet déposé par Crossject dans le cadre de l'étude de faisabilité fera l'objet d'une licence exclusive au profit de la Société. Cet accord inclut enfin des paiements d'étapes par Novagali au plus tôt le jour du dépôt du dossier d'enregistrement des produits développés dans le cadre du projet Vitrena.

Les travaux dans le cadre du projet Vitrena[®] ont débuté en juillet 2010 par l'élaboration de dexaméthasone palmitate pure par la technique des fluides supercritiques (Stanipharm) et par la technique de la nanopréciipitation (UMR

CNRS 8612). Des prototypes de ces deux formulations sont en cours d'évaluation. Par ailleurs, Crossject a initié en décembre 2010 des travaux sur un dispositif d'injection sans aiguille.

Autres collaborations

Novagali a mis en place un partenariat pour le développement d'un produit de tamponnement interne biorésorbable avec le centre hospitalier de Toulouse (Dr. Pagot-Mathis) et la société Opia Technologies (en charge du développement du dispositif d'injection).

Novagali travaille dans le cadre de collaborations précliniques et cliniques avec les équipes du Professeur Christophe Baudouin au sein du Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts et de l'Institut de la Vision à Paris (centre de recherche INSERM UMRS 968, Université Pierre et Marie Curie).

Novagali collabore avec le Professeur Elias Fattal, directeur de l'UMR CNRS 8612 et Professeur de Pharmacotechnie à la Faculté de Pharmacie Châtenay-Malabry au sein de l'Université Paris-Sud 11, pour la conception de nouvelles formes pharmaceutiques pour la délivrance intraoculaire.

Novagali a conclu des accords de distribution avec des acteurs du marché pour la commercialisation de Cationorm® (voir le paragraphe 6.2.7.6 du présent document de référence).

Enfin, Novagali entretient des relations régulières avec plusieurs fabricants européens et américains expérimentés (voir le paragraphe 6.2.7.5 du présent document de référence).

6.2.7 Activités

La société est aujourd'hui centrée sur la recherche et le développement. Elle a cependant obtenu le statut d'établissement pharmaceutique fabriquant et exploitant et au premier semestre 2008 ; elle est ainsi à même de mener des activités de production et de commercialisation de produits pharmaceutiques. Elle est par ailleurs dotée d'un département d'assurance qualité, couvrant l'ensemble des opérations de la Société.

6.2.7.1 Développement pharmaceutique

Le groupe en charge du développement pharmaceutique est organisé au sein de Novagali en trois activités distinctes : la formulation, le développement analytique et le développement des procédés de fabrication.

Les installations de Novagali sont dédiées à la recherche et au développement pharmaceutique, et comprennent un laboratoire de formulation, un laboratoire d'analyses et une unité de fabrication pilote.

Formulation

Les activités de formulation comprennent les activités menées en vue d'obtenir une composition stable et biocompatible contenant le médicament au niveau de concentration désiré. Le laboratoire de formulation de Novagali fournit des lots laboratoires du candidat-médicament afin de conduire le développement analytique et les études précliniques.

Développement analytique

L'équipe de Novagali développe et valide les méthodes de caractérisation et les spécifications des candidat-médicaments. Les spécifications constituent les limites des critères d'acceptation pour chaque test réalisé pour établir la conformité du candidat-médicament au cours des tests de stabilité et de la libération pharmaceutique des lots fabriqués.

Développement du procédé de fabrication

Pendant cette phase, le procédé de fabrication est développé et amélioré aux fins d'accroître la taille des lots et ce, pour atteindre une échelle semi-industrielle. Ces activités sont menées au sein de l'unité de fabrication pilote de Novagali pour fournir des lots aux fins d'études précliniques et de stabilité. Le procédé développé est ensuite transféré à un sous-traitant spécialisé (*Contract Manufacturing Organizations – CMOs*) pour fabriquer des lots qui sont identiques, en termes de procédé et d'échelle (50 litres), à ceux produits au sein de l'unité de production pilote, dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (*Good Manufacturing Practices – GMPs*).

6.2.7.2 Études précliniques

Ces activités comprennent l'évaluation *in vitro* et *in vivo* de la performance et du profil de sécurité des formulations développées. Ces activités sont coordonnées par Novagali et sont menées, en fonction des modèles requis, en interne, au sein de laboratoires académiques ou par des entreprises spécialisées (*Contract Research Organizations – CROs*) dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (*Good Laboratory Practices – GLPs*)

Une partie des études sur le profil de sécurité sont menées en interne en utilisant des modèles animaux.

Les études de toxicité GLP et pharmacocinétique GLP sont sous-traitées à des CROs.

6.2.7.3 Développement clinique

La stratégie de développement clinique est élaborée par les équipes médicales et réglementaires de Novagali, avec l'aide du Conseil scientifique de Novagali (voir le paragraphe 16.3.3 du présent document de référence). Elle est ensuite validée par des consultants en affaires réglementaires pour l'Europe et les États-Unis, avant consultation de l'EMA et de la FDA.

Novagali a développé un réseau de leaders d'opinions et de spécialistes des différentes indications ophtalmiques en Europe et aux États-Unis qui l'assistent dans la conception, la mise en œuvre et le suivi de tous les essais cliniques réalisés par Novagali.

La mise en œuvre et la conduite des essais cliniques sont sous-traitées à des CROs. Les essais cliniques sont réalisés dans le respect des règles définies par les autorités réglementaires compétentes (*Good Clinical Practices – GCPs*) et conformément aux recommandations de l'*International Conference of Harmonisation - ICH*. Ces activités sont étroitement supervisées par Novagali.

6.2.7.4 Enregistrement

Le département des affaires pharmaceutiques de Novagali développe la stratégie d'enregistrement des produits de la Société aux États-Unis et en Europe en concertation avec des consultants en affaires réglementaires possédant une solide expérience dans le domaine de l'ophtalmologie. La préparation des documents réglementaires est sous-traitée à ces consultants sous la supervision de Novagali.

Lors des phases clés du développement, Novagali participe à des réunions avec les autorités chargées de la réglementation (FDA, EMA, AFSSAPS).

6.2.7.5 Fabrication

Novagali participe activement à l'organisation et à la supervision de la production de lots cliniques et de lots commerciaux, la fabrication des produits étant entièrement réalisée par des CMOs qui prennent en charge la fabrication conformément aux standards définis par les GMPs. Néanmoins, le contrôle de qualité des propriétés spécifiques de ses technologies, notamment les émulsions, est effectué directement par Novagali.

Les procédés développés par la Société permettent de fabriquer des lots cliniques de 100 litres et des lots commerciaux pouvant aller jusqu'à 800 litres.

Pour les études cliniques, la Société a organisé la production de plus de 25 lots cliniques et réglementaires de 100 litres chacun. Pour la commercialisation de Cationorm[®], 15 lots de 350 ou 500 litres ont été produits.

Pour la technologie Novasorb[®], Novagali a mis à disposition ses procédés à Excelvion (France) et Catalent (États-Unis). Des équipements spécifiques de production d'émulsion appartenant à Novagali sont en place au sein de ces deux sociétés qui maîtrisent la technologie de remplissage « *blow fill seal* » nécessaire pour remplir les flacons ophtalmiques à dose unitaire de la Société.

Novagali a mis à disposition à Elaïapharm (France) ses procédés pour la technologie Eyeject[®].

L'ensemble de ces CMOs possèdent les certifications ISO, GMP ou FDA et ont fait l'objet d'audit des autorités européennes ou américaines.

6.2.7.6 Ventes et marketing

Concernant Cationorm[®], Novagali a choisi de commercialiser le produit sous sa marque avec des contrats de distribution exclusive. Ces contrats sont décrits au chapitre 22 du présent document de référence.

La Société a conclu pour la France un accord de distribution avec les laboratoires Doliage, un acteur du marché de l'ophtalmologie. Des accords de distribution ont également été conclus ou sont en cours de négociation avec des acteurs locaux dans d'autres pays européens, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est.

Cationorm[®] est aujourd'hui autorisé, commercialisé ou en cours de lancement dans les pays suivants :

Pays	Date d'autorisation	Date de lancement	Distributeur
France	Novembre 2006	Avril 2008	Doliage
Indonésie	Juillet 2007	Mai 2009	Kalbe
Malaisie	Octobre 2008	Octobre 2009	Kalbe
Italie	Septembre 2009	Janvier 2010	Eupharmed
Liban	Août 2009	Mars 2010	Kettaneh
Portugal	Novembre 2009	Mars 2010	Edol
Philippines	Janvier 2010	Mars 2010	Kalbe
Maroc	Janvier 2010	Novembre 2010	Doliage
Jordanie	Juillet 2010	En cours	Pharmaconsult
Singapour	Août 2010	En cours	Kalbe
Koweït	Octobre 2010	En cours	Pharmaconsult
Arabie Saoudite	Janvier 2011	En cours	Pharmaconsult
Thaïlande	En cours	-	Kalbe

Concernant les autres produits de Novagali :

- Pour Cyclokate[®] et Catioprost[®], la Société estime que ces deux candidat-médicaments nécessitent une force de vente importante pour assurer leur lancement optimal, leur différenciation par rapport à la concurrence et la formation des prescripteurs. La Société envisage donc de licencier ces deux candidat-médicaments pour une exploitation en dehors de la France où elle envisage de garder leur marketing et leur commercialisation.
- Pour Cortiject[®], la Société estime que le nombre de prescripteurs potentiels (limités aux ophtalmologistes spécialisés dans les pathologies rétinienues) est moins important que pour Cyclokate[®] et Catioprost[®]. Fort de l'expérience qu'elle aura acquise dans le cadre de la commercialisation en France de Cyclokate[®] et Catioprost[®], la Société envisage de commercialiser elle-même Cortiject[®] en Europe.

Novagali estime que cette stratégie lui permettra d'atteindre un marché plus vaste et d'optimiser la création de valeur.

6.2.8 Fournisseurs

La Société acquiert auprès de tiers les principes actifs qu'elle utilise pour formuler ses produits :

- la cyclosporine A, utilisée dans Vekacia[®] et Cyclokate[®] ;
- le latanoprost utilisé dans Catioprost[®] ; et
- le dexamétasone palmitate utilisée dans Cortiject[®].

La Société acquiert ces principes actifs dans le cadre de contrats d'achats ponctuels négociés au prix du marché. La Société est cependant en cours de négociation de contrats d'approvisionnement long-terme avec ses fournisseurs.

Les excipients et les articles de conditionnement sont achetés directement par les CMOs en charge de fabriquer les lots cliniques et commerciaux pour la Société.

6.2.9 Concurrence

Les marchés dans lesquels évoluent la Société, à savoir la recherche et le développement de nouveaux médicaments en ophtalmologie, se caractérisent par une concurrence intense. Plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques sont présents sur ces marchés, notamment Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, J&J (Vistakon Pharmaceutical), Merck & Co (Merck Sharp & Dohme-Chibret), Novartis, Pfizer et Roche-Genentech. Ces acteurs conduisent des activités de recherche et de développement et commercialisent leurs produits dans le monde entier.

Outre ces grands laboratoires pharmaceutiques, d'autres acteurs sont présents sur les territoires suivants :

- États-Unis : Ista, Insite Vision, Inspire Pharmaceuticals, Sirion Therapeutics et Alimera Sciences.
- Europe : Théa, Europhta, SIFI et Ioltech.
- Japon : Banyu Pharmaceutical, Otsuka, Rohto, Santen, Senju et Taisho.

De même, des sociétés de biotechnologies, telles que Altacor, Eyegate Pharma, Foresight Biotherapeutics, Fovea Pharmaceuticals (détenue par Sanofi-Aventis), Jerini (détenue par Shire), Oxigene, Ophthotech, Lux Biosciences, Potentia Pharmaceuticals, Regeneron, Sirna Therapeutics (détenue par Merck & Co) et Thrombogenics mènent des travaux de recherche et développement à différents stades pour le traitement de certaines pathologies ophtalmiques comme les rétinopathies.

Pour les segments thérapeutiques sur lesquels des produits sont déjà commercialisés et sur lesquels la Société envisage de commercialiser ses propres candidat-médicaments, les produits les plus prescrits en 2009 étaient les suivants :

<u>Segment thérapeutique</u>	<u>Chiffre d'affaires (million USD)</u>	<u>Part de marché (%)</u>
<u>Atteintes de la rétine (DMLA) :</u>		
Lucentis (Roche/Novartis).....	1 785	92,8
<u>Glaucome :</u>		
Xalatan (Pfizer)	1 524	29,0
Travatan (Alcon)	565	10,8
Cosopt (Merck).....	462	8,8
Lumigan (Allergan).....	433	8,3
Alphagan (Allergan).....	337	6,4
Azopt (Merck).....	269	5,1
<u>Œil sec :</u>		
Restasis (Allergan).....	480	27,8
<u>Allergies oculaires :</u>		
Patanol (Alcon).....	361	24,2
<u>Inflammation oculaire :</u>		
Tobradex (Alcon).....	240	38,5

Source : Visiongain, 2009.

6.2.10 Réglementation

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 spécifique en France, dans les autres pays de l'Union Européenne, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. La FDA, l'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 la Société 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 plusieurs mois voire 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, est constitué de cinq étapes : (i) recherche, (ii) développement et essais précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) enregistrement et (v) commercialisation.

6.2.10.1 Cadre réglementaire aux Etats-Unis

Les essais, la fabrication, la posologie, la publicité, la promotion, la distribution, l'exportation et la commercialisation des candidat-médicaments de Novagali sont soumis à une réglementation spécifique aux Etats-Unis. La loi dite *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* confie à la FDA la mission de réglementer l'activité en rapport avec 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'un protocole d'essais cliniques sur l'homme (*Investigational New Drug* – « **IND** »), qui doit être approuvé 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 d'un nouveau médicament (*New Drug Application* – « **NDA** ») ;
- inspection réputée conforme par la FDA des installations de fabrication du médicament, confirmant le respect des bonnes pratiques de mise sur le marché (la FDA pouvant procéder à des audits des sites d'essais cliniques ayant fourni les données à l'appui de la NDA) ; et
- examen et approbation de la NDA par la FDA.

Le suivi de ces différentes étapes nécessite du temps, 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 et des études sur des modèles animaux visant à établir sa sécurité et son efficacité. Les résultats des études précliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (IND), dont l'approbation est obligatoire avant tout lancement des essais cliniques.

Approbation des essais cliniques

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

Les essais cliniques comprennent en général quatre phases avant toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces phases, susceptibles de se chevaucher, sont en général les suivantes :

- **Phase I.** Les essais cliniques de phase I consistent à administrer le médicament à l'homme, en général des sujets volontaires sains. Ces études ont pour objet de déterminer les effets sur le métabolisme et l'action pharmacologique du médicament sur l'homme, ses effets secondaires en fonction de la posologie et, si possible, d'obtenir des preuves de son efficacité. En phase I, 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 II.** Les essais cliniques de phase II prennent généralement la forme d'études sur un nombre limité de patients, dont les objectifs sont les suivants : (i) évaluer l'efficacité du médicament pour des indications spécifiques et ciblées, (ii) établir la tolérance aux dosages et la posologie optimale et (iii) identifier les effets secondaires éventuels et les risques. Bien que les phases IIa et IIb ne fassent pas l'objet de définitions légales ou réglementaires précises, la phase IIa décrit en général les essais cliniques de phase II visant à établir l'efficacité, les effets secondaires et les risques en termes de sécurité du médicament. La phase IIb, quant à elle, sert généralement à décrire un essai clinique ultérieur, de phase II lui aussi, mais visant en outre à évaluer la tolérance aux dosages et la posologie optimale.
- **Phase III.** Lorsque les études de phase II établissent l'efficacité potentielle d'un composé et un 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. Les études de phase III portent généralement sur plusieurs centaines de patients, voire plusieurs milliers et font intervenir plusieurs centres investigateurs.
- **Phase IV.** Ces essais cliniques sont des études réalisées après autorisation de mise sur le marché du médicament par la FDA. Ces études servent à acquérir une expérience complémentaire sur la base du traitement de patients dans le cadre des indications thérapeutiques prévues, et à vérifier les avantages cliniques du médicament lorsque sa mise sur le marché a été autorisée dans le cadre d'un protocole accéléré. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent parfois satisfaire, en totalité ou en partie, aux exigences des essais cliniques de phase IV en utilisant les données issues d'essais cliniques en cours, mais non requises lors de l'autorisation de la mise sur le marché par la FDA. Ces essais cliniques sont souvent appelés essais cliniques de phases III-IV après autorisation de mise sur le marché. Si les essais cliniques de phase IV ne

sont pas effectués dans les délais prescrits, 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 l'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 fabrication et la composition du médicament sont soumis à la FDA sous forme d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament servant de demande d'autorisation de mise sur le marché. Lors de l'examen de la NDA, la FDA dispose d'une grande latitude pour exiger du demandeur qu'il produise des données précliniques ou cliniques supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du candidat-médicament.

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 normes GMP. Une fois que le dépôt de la 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 de la 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. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à supposer qu'elle soit accordée, peut prévoir des restrictions portant sur les indications 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, du non respect des conditions d'approbation, ou pour des raisons de Santé publique 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 IV, afin d'effectuer un suivi de la tolérance 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 Novagali 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 et les sites de fabrication, afin de s'assurer du respect des normes GMP et des autres exigences réglementaires. Toute découverte d'un problème précédemment non identifié concernant un médicament, 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, dans le cadre de normes et de règlements concernant la publicité auprès des consommateurs, la promotion du médicament pour des indications non conformes à son autorisation de mise sur le marché, les activités scientifiques ou de formation financées par les sociétés pharmaceutiques et les activités de promotion du médicament sur Internet. Après autorisation de mise sur le marché, le médicament ne peut être commercialisé que pour les indications prévues, selon les dosages et les posologies autorisés. Toute violation de ces conditions est susceptible de porter atteinte à l'image de la société concernée et peut entraîner l'émission de lettres d'avertissement, l'exigence d'une publicité rectificative et des sanctions civiles et/ou pénales. En outre, Novagali pourrait être obligée de soumettre et d'obtenir une demande d'approbation d'une nouvelle NDA ou d'une NDA complémentaire si des modifications étaient apportées au médicament, notamment en cas de changement d'indication, de posologie, 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, effectuer des mises en demeure, et entamer des poursuites pénales.

Prix et remboursement des médicaments

La capacité de Novagali à commercialiser avec succès ses candidat-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 Etats-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 santé aux Etats-Unis. Novagali prévoit que le Congrès des Etats-Unis, les législateurs des différents Etats 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 ; et
- 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.

6.2.10.2 Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

Les essais cliniques, le processus d'approbation réglementaire, le suivi de l'innocuité des médicaments et de leur fabrication dans l'Union Européenne sont comparables à ce qui se pratique aux Etats-Unis. La plupart des concepts examinés ci-dessus s'appliquent donc de manière analogue au sein de l'Union Européenne. En outre, les Etats membres de l'Union Européenne réglementent de manière spécifique et indépendante les prix et les remboursements des médicaments.

Approbation des essais cliniques

La directive européenne n° 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments, établissant un nouveau système d'approbation des essais cliniques au sein de l'Union Européenne, a été transposée en droit national dans les différents pays de l'Union Européenne. D'une manière similaire aux protocoles IND d'essais cliniques aux Etats-Unis, une autorisation préalable par l'autorité compétente du pays membre de l'Union Européenne où l'étude doit se dérouler est nécessaire. En outre, les essais cliniques ne peuvent débuter qu'après avis favorable d'un comité d'éthique compétent, émis après évaluation d'un document de synthèse (IMPD) qui regroupe, 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 Etats membres de l'Union Européenne peuvent en principe autoriser la mise sur le marché d'un médicament dans au moins deux pays de l'Union Européenne selon l'une des trois procédures suivantes : une procédure centralisée, une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle.

Procédure centralisée

La procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché relève de l'EMA à Londres et de la Commission Européenne à Bruxelles.

La procédure d'approbation centralisée est optionnelle pour tout nouveau médicament contenant un nouveau principe actif et pour tout autre médicament suffisamment innovant pour l'EMA (médicaments représentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique). Elle est obligatoire pour les médicaments orphelins.

Dans le cadre de la procédure centralisée, le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – « **CHMP** ») est le comité scientifique chargé de transmettre son avis à l'EMA sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des candidat-médicaments à usage humain. Le CHMP est composé d'experts désignés par l'agence nationale du médicament de chaque Etat 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 CHMP. Celui-ci dispose de 210 jours pour transmettre à l'EMA son avis sur l'autorisation éventuelle de mise sur le marché, et d'un délai supplémentaire si des informations complémentaires sont demandées. Ce processus complexe implique des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des Etats membres et avec de nombreux experts.

Procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle

Lorsque la procédure centralisée n'est pas obligatoire, le laboratoire pharmaceutique peut avoir recours à une procédure décentralisée, ou à une procédure de reconnaissance mutuelle du nouveau médicament auprès des Etats membres de l'Union Européenne.

Ces deux procédures visent également à faciliter l'accès à un marché unique en s'appuyant sur le principe de reconnaissance mutuelle. Une autorisation de mise sur le marché ou l'évaluation par un Etat membre considéré comme Etat membre de référence (*Reference Member State*) sont censées, en principe, être reconnues par les autorités compétentes des autres Etats membres considérés comme Etats membres concernés (*Concerned Member State*), à moins qu'il n'existe des motifs laissant supposer que l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné pourrait présenter un risque sérieux pour la santé publique. Chaque Etat membre concerné dispose de 90 jours pour approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit (*Summary of Product Characteristics* – « **SmPC** »), l'étiquetage et la notice. Pour ces deux procédures, il existe un groupe de coordination chargé d'examiner les points de désaccord soulevés par un Etat membre à propos du rapport d'évaluation, du SmPC, de l'étiquetage et la notice du médicament, si ce dernier est susceptible de présenter un risque sérieux pour la santé publique. Si un tel désaccord n'était pas résolu, le groupe de coordination en référerait au CHMP aux fins d'arbitrage, avec une argumentation détaillée du désaccord.

Après approbation et commercialisation d'un médicament, l'autorisation de mise sur le marché n'est maintenue que sous réserve du suivi de l'ensemble des caractéristiques concernant sa qualité, sa sécurité et son efficacité. En cas de non-respect des conditions de l'autorisation de mise sur le marché, des sanctions pourront être imposées. Dans des cas extrêmes, l'autorisation de mise sur le marché peut être retirée, ce qui entraîne le retrait du médicament du marché.

Même lorsque l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue, et ce qu'elle que soit la procédure d'enregistrement utilisée, des règles nationales de fixation des prix et du remboursement des médicaments sont susceptibles de retarder, voire d'empêcher, la commercialisation du médicament concerné, ou de la rendre nettement moins rentable que prévu, voire non rentable.

Prix et remboursement des médicaments

La plupart des pays autres que les Etats-Unis prévoient une approbation réglementaire des prix et des modalités de remboursement des médicaments. Dans certains pays européens, les autorités exigent, comme condition de remboursement d'un médicament, l'accord de l'exploitant sur un prix de vente maximum ou sur des volumes de ventes 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 de référence pour 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.

6.2.10.3 Cadre réglementaire dans les autres pays

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

6.2.10.4 Médicaments orphelins

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins.

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (*Orphan Drug Act*) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale de sept ans pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication.

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du Règlement n° 141/2000/CE du 16 décembre 1999 du Parlement Européen et du Conseil, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus cinq personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie d'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication.

Vekacia® a reçu le statut de médicament orphelin pour la VKC en Europe et aux Etats-Unis. Si Vekacia® obtient son autorisation de mise sur le marché et sauf si un autre candidat-médicament qui aurait également obtenu le statut de médicament orphelin pour la VKC obtient cette autorisation avant Vekacia®, Vekacia® bénéficiera de ces périodes d'exclusivité commerciale.

6.2.10.5 Protocole d'investigation pédiatrique

Un nouveau règlement n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique est entré en vigueur le 26 janvier 2007.

Sa vocation est de stimuler la recherche, promouvoir le développement au niveau européen et d'améliorer la formation et d'éviter les études non nécessaires sur la population pédiatrique sans pour autant retarder le développement des candidat-médicaments chez l'adulte. Le règlement s'appuie sur un comité pédiatrique composé d'experts chargés d'évaluer les plans d'investigation pédiatrique (« **PIP** »). Ce comité statue sur les demandes des industriels et vérifie le respect des PIP.

Un PIP est défini comme un « *programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique* ».

Un PIP est obligatoire pour tous les nouveaux produits, lors d'une extension de gamme ou en cas de nouvelles indications, quelle que soit le type de procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'obtention d'un PIP auprès de l'EMA prend de 4 à 12 mois.

CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME

La Société ne détient pas de filiales.

CHAPITRE 8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1 SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS

La Société loue un ensemble immobilier situé à proximité du bioparc Génopôle à Evry. Les locaux de la Société sont situés au bâtiment Genavenir IV au 1, rue Pierre Fontaine. Elle bénéficie d'un contrat de sous-location d'une durée de neuf ans, soit jusqu'en septembre 2012. Novagali Pharma dispose de la totalité du bâtiment Genavenir IV représentant une surface totale d'environ 2 000 m². Les loyers au titre de ce contrat se sont élevés à 322 milliers euros pour l'exercice social clos le 31 décembre 2010 (voir le paragraphe 10.1.3 du présent document de référence).

La Société dispose d'une unité de production « pilote » dont les principales caractéristiques sont décrites au paragraphe 6.2.7.1 du présent document de référence.

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 5 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence.

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES POUVANT INFLUENCER L'UTILISATION, FAITE PAR LA SOCIÉTÉ, DE SES IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.2.1 Réglementation applicable à la Société en matière d'environnement

Voir le paragraphe 4.6 du présent document de référence.

8.2.2 Conséquences environnementales de l'activité de la Société

Consommation de ressources en eau et matière premières

La Société sous-traite l'ensemble de sa fabrication. Son impact environnemental direct se limite donc à ceux engendrés par les activités de recherche et développement, de pilote de production et les activités administratives.

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

Les activités non sous-traitées de la Société génèrent une consommation en eau, matières premières et énergie standard.

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

L'utilisation de produits chimiques dits dangereux selon la législation est le point majeur des possibilités d'impact environnemental de la société (article R. 231-51 du Code du travail, décret no 2002-540 du 18 avril 2002 relatif à la classification des déchets). De ce fait, une attention particulière est donnée au stockage des substances inflammables (solvants) via des armoires ventilées.

De plus, afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique, les locaux de la Société sont équipés de systèmes de filtres destinés à limiter les émissions de substances dans l'atmosphère. Ainsi, les principes actifs sont manipulés sous traitement d'air par filtration HEPA (*High Efficiency Particulate Air Filter*) dans des zones à atmosphère contrôlée. Ces filtres permettent d'éviter le rejet de principes actifs dans l'atmosphère. Ils sont régulièrement changés et évacués en tant que déchets chimiques dangereux.

Les déchets chimiques dangereux sont traités en accord avec la directive n°2008/98/CE. Une société habilitée au traitement de ces déchets les prend en charge pour incinération. Les déchets d'équipements électriques et électroniques sont actuellement stockés et seront pris en charge par une société habilitée courant 2011, conformément à la réglementation (articles R. 543-198 et 199 du Code de l'environnement).

Enfin, au niveau de la fabrication des produits ophtalmiques, la Société accorde une importance primordiale aux valeurs du sous-traitant vis-à-vis de sa responsabilité environnementale. Par exemple, la Société demande à ce que les chutes de confection des monodoses soient systématiquement recyclées.

Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement prises par la Société

La Société n'est pas engagée dans une démarche d'évaluation ou de certification environnementale.

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

La Société a mis en place des procédures internes qui régissent notamment le traitement des déchets et la manipulation des substances dangereuses. Par ailleurs, une veille réglementaire en environnement est assurée afin de conformer les activités de la Société à la réglementation en vigueur.

Dépenses engagées pour prévenir les conséquences de l'activité de la Société sur l'environnement

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

Services internes de gestion de l'environnement, formation et information des salariés

Les aspects environnementaux de l'activité de la Société sont gérés par un salarié à temps partagé aux compétences spécifiques dans le domaine de l'environnement. Elle assure également la formation et l'information des salariés.

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.

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

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

CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ

9.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Novagali est une société pharmaceutique qui développe des produits ophtalmiques innovants. A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société dispose d'un portefeuille de quatre candidat-médicaments en développement clinique et d'un produit, Cationorm[®], dont la commercialisation a été initiée en France en avril 2008 et depuis en Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est.

Les résultats financiers historiques de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et de développement financées par des levées de fonds et subventionnées par des crédits d'impôts recherche.

Avant son introduction en bourse, la Société avait levé 58,8 millions d'euros dans le cadre de quatre tours de table principalement auprès de fonds d'investissements, dont 43,8 millions sous la forme d'augmentations de capital et 15,0 millions sous la forme d'un emprunt obligataire convertible à bons de souscriptions d'actions (OCABSA).

Elle a par ailleurs levé un montant brut de 22,2 millions d'euros (pour un montant net de 19,7 millions d'euros) dans le cadre de son introduction en bourse sur Euronext Paris.

Ces apports de fonds ont fourni les ressources nécessaires à la création et à la croissance des activités de recherche et de développement de la Société. La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Le déficit de l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'élevait à 7,5 millions d'euros. La somme des déficits cumulés depuis la création de la Société s'élevait à 65,0 millions d'euros au 31 décembre 2010, après affectation du résultat de l'exercice.

L'activité de recherche et développement de la Société s'appuie sur les activités menées en interne (formulation, analytique, transposition industrielle, gestion des essais précliniques et cliniques et affaires réglementaires). Elle s'appuie également sur l'externalisation de la majorité de ses études, notamment au stade fondamental avec des partenariats universitaires, aux stades préclinique et clinique, par recours à des sociétés prestataires de services ayant les capacités nécessaires. La Société fait également appel à des fournisseurs certifiés pour l'approvisionnement en principes actifs et à des façonniers pharmaceutiques pour la production des candidat-médicaments destinés aux études cliniques et à la commercialisation.

Les Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 figurent au paragraphe 20.1.1 du présent document de référence. La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés. La Société a établi pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 des Comptes selon les Normes IFRS qui figurent au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence. Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 20 avril 2011. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société.

Les Comptes Annuels et les Comptes selon les Normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir le chapitre 24 du présent document de référence).

L'analyse présentée ci-dessous est effectuée sur la base des Comptes selon les Normes IFRS et doit être lue en parallèle avec ces derniers.

9.1.1 Etats financiers *pro forma*

Néant.

9.1.2 Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats

L'activité et les résultats de la Société sont essentiellement impactés par le déroulement de ses programmes de recherche et développement, qui sont sa principale source de dépenses :

- activités exploratoires afin d'identifier des principes actifs permettant la mise au point de candidat-médicaments ;
- décision de poursuivre le développement de nouveaux candidat-médicaments ;
- séquençage des études précliniques et cliniques ;

- appel à des sous-traitants pour la réalisation des études cliniques et précliniques ;
- demandes de la part des autorités réglementaires d'études supplémentaires ;
- préparation et suivi des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché ; et
- transposition industrielle de la fabrication des candidat-médicaments.

A l'avenir, à ces facteurs pourront s'ajouter :

- le lancement commercial des produits (le lancement commercial de Cationorm[®] ayant déjà eu un impact sur les résultats à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2008) ;
- la construction d'une force de vente en France;
- l'obtention d'une licence sur certains principes actifs ;
- le chiffre d'affaires généré par la vente des produits de la Société ou par des licences concédées par la Société ;
- les coûts de fabrication des produits commercialisés ; et
- les taux de marge sur chacun des produits commercialisés.

Enfin, la Société a attribué et pourra attribuer des instruments donnant accès à son capital à ses salariés, mandataires sociaux et autres collaborateurs. Les résultats de la Société sont affectés par la charge correspondante, comptabilisée dans les Comptes selon les Normes IFRS.

9.2 COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.2.1 Formation du résultat opérationnel

9.2.1.1 Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société se sont élevés respectivement à 2 301 et 1 523 milliers d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009 et 2010.

Ces produits se répartissent de la manière suivante pour les exercices clos aux 31 décembre 2009 et 2010.

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Chiffre d'affaires	426	580
Contrats de recherches et revenus des licences	5	10
Subventions, financements publics et crédits d'impôt recherche	1 870	933
Produits d'exploitation	2 301	1 523

Le chiffre d'affaires correspond essentiellement aux ventes de Cationorm[®] et le poste « Contrats de recherches et revenus de licences » correspond à un contrat de co-développement avec une société pharmaceutique américaine.

Les subventions, financements publics et crédits d'impôt recherche comprennent majoritairement les crédits d'impôt recherche relatifs aux dépenses de recherche enregistrées chaque année. Les montants ci-dessus enregistrés en produits correspondent à la créance de crédit d'impôt générée sur l'exercice.

La créance de crédit d'impôt recherche est normalement remboursée par l'Etat au cours du quatrième exercice suivant celui au titre duquel elle a été déterminée, en l'absence d'imputation sur un montant d'impôt sur les sociétés exigible.

Toutefois, au mois de décembre 2008, une disposition fiscale de la loi de finance rectificative 2008 ayant été adoptée afin de permettre aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008, les créances détenues au 31 décembre 2008 relatives aux exercices 2005 à 2008 ont été intégralement remboursées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009. Cette disposition fiscale ayant été

reconduite dans la loi de finance rectificative 2009, la créance détenue sur l'état au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009 (1 785 milliers d'euros) a été remboursée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Ce mécanisme a été pérennisé dans la loi de finance rectificative pour les entreprises petites et moyennes au sens de la réglementation européenne.

Ces éléments impactent la trésorerie de la Société mais pas la créance de crédit d'impôt constatée en produits d'exploitation qui dépend du niveau de dépenses éligibles au crédit d'impôt au cours de l'exercice.

9.2.1.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Dépenses de recherche et développement	7 218	5 166
<i>Dépenses de recherche et développement nettes du crédit d'impôt recherche.</i>	<i>5 348</i>	<i>4 233</i>
Frais généraux.....	3 630	3 954
Charges opérationnelles nettes.....	10 848	9 120

Les dépenses de recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement, les coûts de fabrication des produits, les coûts de sous-traitance (recherche, développement préclinique et développement clinique) et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques.

L'évolution de ces dépenses est en grande partie liée aux des dépenses d'études cliniques et précliniques externalisées. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, les dépenses sont restées fortes mais ont marqué une baisse avec l'aboutissement de l'étude de phase III pour Cyclokat[®]. L'exercice clos le 31 décembre 2010 a été marqué par une baisse des dépenses liées aux études cliniques et précliniques. En effet, l'introduction en bourse de la Société n'ayant été réalisée qu'en juillet 2010, les études n'ont pu être préparées, envisagées et financées qu'à compter du troisième trimestre 2010. Ainsi, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, l'étude de phase I pour Cortiject[®] a été poursuivie et seule l'étude de phase II pour Catioprost[®] a été initiée en fin d'exercice.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. La hausse des frais généraux s'explique essentiellement par l'augmentation des coûts de structure et de conseil liée au nouveau statut de société cotée de Novagali.

9.2.1.3 Analyse par nature des charges opérationnelles

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Produits d'exploitation	2 301	1 523
Achats consommés.....	786	928
Charges de personnel	3 276	3 523
Charges externes	6 399	4 266
Impôts et taxes	121	126
Amortissements dotations nettes.....	242	188
Provisions dotations nettes.....	0	0
Autres produits d'exploitation.....	(73)	(35)
Autres charges d'exploitation.....	97	124
Charges opérationnelles nettes.....	10 848	9 120
Résultat opérationnel.....	(8 547)	(7 597)

Achats consommés

Ils comprennent les matières premières et consommables utilisés dans les laboratoires de la Société dans le cadre des programmes de formulation et de la fabrication des lots pour ses études cliniques. L'augmentation de ce poste s'explique par la fabrication de lots en fin d'exercice 2010 pour les études cliniques en cours (étude de phase II Catioprost®) ou planifiées pour l'exercice 2011 (étude de phase III Cyclokate®). Elle s'explique également par la hausse de la production liée à la croissance des ventes de Cationorm®.

Charges de personnel

Ce poste comprend les salaires, les charges sociales, les charges sur engagements de retraite ainsi que les paiements en actions supportés par la Société selon la répartition suivante pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010:

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Salaires et traitements	2 278	2 423
Charges sociales	965	1 127
Charges sur engagements de retraites	33	(27)
Paiements en actions	0	0
Charges de personnel.....	3 276	3 523

L'effectif de la Société était de 39 et 40 personnes les 31 décembre 2009 et 2010. La répartition entre le personnel affecté aux opérations de recherche et développement et le personnel affecté aux opérations de support (frais généraux) était la suivante :

	31 décembre ⁽¹⁾	
	2009	2010
Recherche et développement.....	29	29
Marketing/Commercial	4	5
Administratif.....	6	6
Total.....	39	40

⁽¹⁾ Par convention, ne sont prises en compte que les personnes travaillant à temps plein ou à 80% ou plus.

Entre l'exercice clos le 31 décembre 2009 et l'exercice clos le 31 décembre 2010, les charges de personnel sont passées de 3 276 milliers d'euros à 3 523 milliers d'euros. Cette faible augmentation s'explique par l'augmentation du rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif en fin d'année.

Ce rapport fait en effet ressortir un ratio annuel moyen de 84 milliers d'euros et 88 milliers d'euros par employé respectivement pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. L'évolution de ce ratio est justifiée par la présence d'un plus grand nombre de cadres dans la Société, s'expliquant elle-même par l'évolution de l'activité de la Société, nécessitant des profils plus expérimentés.

Les paiements en actions correspondent à la rémunération potentielle des dirigeants et des salariés par les instruments donnant accès au capital de la Société, comptabilisés en charges en application de la norme comptable IFRS 2. Aucune attribution de BCE, BSA ou actions gratuites n'ayant été effectuée au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010, aucune charge n'a été constatée.

Charges externes

Les charges externes ont été réparties de la manière suivante cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010:

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Locations.....	449	448
Entretiens et réparations.....	172	186
Assurances.....	73	79
Sous-traitances commerciales.....	183	0
Etudes et sous-traitances.....	3 680	1 293
Honoraires et consultants.....	1 289	1 738
Frais de déplacement et congrès.....	438	412
Documentation.....	44	34
Télécommunications.....	31	40
Frais bancaires.....	24	21
Autres.....	16	14
Charges externes.....	6 399	4 266

Le **poste locations** comprend essentiellement les loyers et charges du siège social de Novagali.

La variation du **poste assurances** est fortement corrélée au nombre d'études cliniques en cours de réalisation au cours de chaque exercice ; des primes spécifiques sont en effet versées pour chaque essai clinique en Europe et aux Etats-Unis. Au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010, ce poste est resté stable à un niveau relativement faible, en raison du nombre limité d'études en cours.

Le **poste sous-traitances commerciales** était exclusivement lié à la commercialisation de Cationorm[®]. Pour l'exercice clos le 31 décembre 2008, la Société avait mandaté une entreprise spécialisée afin de promouvoir le produit auprès des médecins prescripteurs. Ce contrat a été arrêté au début de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Le **poste études et sous-traitances** comprend (i) essentiellement les coûts des études pré-cliniques (projets de recherches universitaires, de productions pilotes, d'études de tolérance et de pharmacologie) et des études cliniques (gestion et logistique) pour les quatre candidat-médicaments à des stades de développement avancés de la Société et pour Cationorm[®] et (ii) dans une moindre mesure les coûts des études pré-cliniques pour les candidat-médicaments à des stades de développement précoces. La Société externalise la réalisation de la majorité de ses essais pré-cliniques et cliniques à des entreprises spécialisées (CROs).

Le tableau suivant donne la répartition de ces dépenses par fonction au cours de chaque exercice clos le 31 décembre 2009 et 2010:

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Préclinique et autres.....	560	416
Clinique.....	2 857	769
Fabrication.....	263	108
Etudes et sous-traitance.....	3 680	1 293

L'évolution du poste études et sous-traitance est principalement liée à l'activité d'études cliniques et de fabrication des lots associés, avec :

- Pour l'exercice clos le 31 décembre 2009, la fin des essais cliniques de phase III sur Cyclokat[®] (la plus grande partie des coûts associés ayant été comptabilisée sur les deux exercices précédents) et la poursuite des essais de phase I sur Cortiject[®] ; et
- Pour l'exercice clos le 31 décembre 2010, la poursuite de l'étude de phase I pour Cortiject[®] et le démarrage en fin d'exercice de l'étude de phase II pour Catioprost[®].

Les coûts associés aux études cliniques comprennent l'ensemble des frais liés à ces études, et notamment la conception de l'étude, le recrutement des investigateurs, les démarches auprès des autorités réglementaires et des

comités d'éthique, l'ouverture des centres d'étude, le recrutement des patients, l'organisation du suivi de ces patients, les examens cliniques et biologiques, la compilation, le traitement et l'analyse des résultats et la préparation des rapports réglementaires.

Le **poste honoraires et consultants** se divise entre :

- les conseils et services scientifiques : les frais facturés par des conseils extérieurs apportant leur concours à la Société dans la recherche et le développement de ses produits et les honoraires versés aux membres du Conseil scientifique; et
- les honoraires non-scientifiques : les honoraires de commissariat aux comptes et d'audit (voir le paragraphe 20.3 du présent document de référence), les honoraires versés à l'expert-comptable de la Société dans sa mission d'assistance comptable, fiscale et sociale, les frais d'avocats pour des missions d'assistance aux négociations d'accords de collaboration et de licence ou pour des missions de secrétariat général, les honoraires de conseil en stratégie ou en développement des affaires commerciales, ainsi que les honoraires sur recrutements.

Le tableau suivant donne la répartition du poste honoraires et consultants par fonction au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010:

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Conseils et services scientifiques	839	1 071
Honoraires non scientifiques.....	450	667
Honoraires et consultants	1 289	1 738

Les dépenses de conseils et services scientifiques évoluent avec le développement des activités de la Société, notamment en raison de la formalisation des échanges avec les autorités réglementaires européennes et américaines, de la mise en place des essais cliniques et de l'augmentation des frais liés au dépôt de demandes de brevet.

Les honoraires non scientifiques ont augmenté entre les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010 principalement en raison du nouveau statut de société cotée de Novagali.

Le **poste frais de déplacements et de congrès** concerne essentiellement les frais de déplacements du personnel ainsi que les frais de participation à des congrès, notamment les congrès et séminaires scientifiques suivants :

- ARVO – *Association for Research in Vision and Ophthalmology*, tous les ans au mois de mai aux Etats-Unis ;
- AAO – *American Academy of Ophthalmology*, tous les ans au mois de novembre aux Etats-Unis ;
- SFO – Société Française d'Ophtalmologie, tous les ans au mois de mai en France ;
- JRO – Journées de Recherche en Ophtalmologie, tous les ans au mois de mars en France ;
- ISOPT - *International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics*, tous les deux ans en mars dans un pays européen.

Ces frais correspondent également aux frais de participation à des réunions de développement des affaires commerciales tant en Europe, qu'aux Etats-Unis et au Japon.

La participation à ces congrès a pour objectifs principaux de :

- donner une visibilité de la Société vis-à-vis des acteurs du marché et du monde médical ;
- présenter les résultats des études conduites par la Société ;
- présenter les produits de la Société auprès des acteurs du marché et du monde médical ;
- permettre à la Société d'entretenir son expertise en matière scientifique et technique ; et
- appréhender les nouvelles tendances technologiques et médicales.

Pour les activités de *business development*, ces congrès permettent d'organiser des réunions avec tous les acteurs du marché de l'ophtalmologie pharmaceutique, d'identifier les besoins en termes de produits et de ce fait, permettent de positionner l'entreprise et d'analyser les évolutions du marché.

La charge liée au poste frais de déplacements et de congrès a été stable entre les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Cette stabilité reflète les efforts continus de la Société pour positionner l'entreprise dans son marché.

Impôts et taxes

Les impôts et taxes (taxes liées au personnel et dépôts de demandes de brevets) se sont respectivement élevés à 121 milliers d'euros et 126 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Cette faible augmentation s'explique par l'augmentation des taxes liées aux dépôts de demandes de brevets.

Amortissements et provisions nets

Ces charges nettes ont représenté respectivement des montants de 242 milliers d'euros et 188 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Il s'agit essentiellement des charges d'amortissement du matériel de laboratoire. La baisse des charges d'amortissement s'explique par l'arrivée en fin de cycle d'amortissement d'actifs corporels et par des investissements modérés au cours des exercices précédents. A la suite de son introduction en bourse, la Société a repris ses investissements (investissements de 289 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 contre 21 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009). Cette reprise des investissements ayant été initiée en fin d'exercice, elle n'a cependant pas eu d'impact significatif sur les charges d'amortissement pour l'ensemble de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Autres produits et charges opérationnels

Ce poste a représenté respectivement une charge nette de 24 milliers d'euros et un produit net de 159 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Ce poste se décompose comme suit :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Autres produits.....	(53)	(35)
Autres charges.....	96	119
Produits et charges non récurrents.....	(19)	5
Autres produits et charges, nets.....	24	89

9.2.2 Formation du résultat net

9.2.2.1 Produits et charges financiers

Ces produits nets se répartissent comme suit sur les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010.

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2010
Produits financiers	85	115
Juste valeur option conversion BSA _{OCA}	78	46
Plus values latentes	0	3
Total produits financiers	163	164
Charges financières	(48)	(31)
Moins values latentes.....	(20)	0
Total charges financières.....	(68)	(31)
Produits et charges financiers, nets.....	95	133

Ce poste comprend les produits financiers réalisés sur les placements effectués par la Société et l'évaluation de la juste valeur de l'option de conversion des BSA_{OCA}, converties le jour de l'introduction en bourse de la Société (voir le paragraphe 10.1.2 du présent document de référence).

Sur la période 2009-2010, la Société était structurellement en position de crédit vis-à-vis des banques, ce qui explique le résultat financier positif. La politique de placement de la Société privilégie l'absence de risque en capital, l'essentiel des placements étant effectué sur le marché monétaire à court et moyen termes.

L'évolution des produits financiers nets sur la période s'explique par celle de l'encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants, qui était respectivement de 3,3 millions d'euros et 11,3 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Cette évolution s'explique elle-même par l'augmentation de capital d'un montant brut de 22,2 millions d'euros réalisée en juillet 2010 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société.

Pour les besoins de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique des soldes de ces postes à la clôture de chacun des mois de l'exercice. La Société estime qu'une variation de 50 points de base du rendement de son encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants sur la période aurait eu un impact d'environ 17 milliers d'euros en 2009 et d'environ 56 milliers d'euros en 2010, en base annuelle, sur ses produits financiers.

9.2.2.2 Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés sur les trois derniers exercices, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

9.2.3 Formation du résultat net par action

La perte nette par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 1,33 euro et 0,70 euro pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Sur une base diluée⁵, la perte nette était respectivement de 1,22 euro et 0,66 euro pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010.

9.2.4 Evolution des postes du bilan

9.2.4.1 Actif non courant

Les actifs non courants s'élevaient à, respectivement, 704 milliers d'euros et 1 009 milliers d'euros les 31 décembre 2009 et 2010.

Les actifs non courants regroupent les immobilisations corporelles, incorporelles et financières. La hausse des actifs non courants s'explique par la reprise des investissements en actifs corporels en 2010 (investissements de 289 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 contre 21 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009) et par la hausse des immobilisations financières qui s'explique elle-même par la mise en place du contrat de liquidité de la Société.

9.2.4.2 Actif courant

Ce poste comprend principalement la trésorerie et les créances de crédit d'impôt recherche.

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles et aux activités d'investissement s'est élevée à, respectivement, 8,3 millions d'euros et 6,0 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. Cette consommation a été plus que compensée par l'augmentation de capital (pour un montant brut de 22,2 millions d'euros) réalisée en juillet 2010 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société. Ceci s'est traduit par une augmentation de l'encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants, qui était respectivement de 3,3 millions d'euros et 11,3 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010.

Depuis la loi de finance rectificative 2008 (reconduite en 2009), les entreprises peuvent demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche. De plus, au mois de décembre 2010, une disposition fiscale de la loi de finance 2011 a été adoptée afin de pérenniser ce mécanisme : les petites et moyennes entreprises (au sens de la réglementation européenne) peuvent demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance. Dès lors, les créances de crédit d'impôt recherche sont intégralement classées en actifs courants.

⁵ C'est-à-dire après exercice des BSA attribués à certains membres du Conseil de surveillance et du Comité scientifique et des BCE attribués à certains salariés (voir les paragraphes 17.2 et 21.1.4 du présent document de référence), mais hors conversion des OCABSA et exercice des BSA_{OCA}.

La créance de crédit d'impôt recherche dépend du niveau de dépenses éligibles sur l'exercice. Ces dépenses ayant baissé entre les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010, la créance de crédit impôt recherche a elle aussi mécaniquement baissé.

9.2.4.3 Capitaux propres

Les variations nettes des capitaux propres de la Société correspondent à l'enregistrement des déficits de chaque exercice compensés par les apports en capitaux effectués au cours des exercices considérés.

9.2.4.4 Passif non courant

Au 31 décembre 2009, le passif non courant correspondait essentiellement aux montants liés à l'émission des deux tranches d'OCABSA pour un montant total de 15,0 millions d'euros. Les modalités de cette émission d'OCABSA sont détaillées en note 9 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.2.1 du document de base (incorporé par référence au présent document de référence). Le passif non courant incluait également les avances remboursables octroyées à Novagali par l'OSEO – ANVAR (l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche).

9.2.4.5 Passif courant

Ce poste du bilan regroupe les dettes à court terme vis-à-vis des tiers, des salariés et des organismes sociaux. La hausse de ce poste s'explique par le démarrage en fin d'exercice 2010 d'études cliniques (des sommes sont devenues exigibles mais n'ont été payées qu'un début d'exercice 2011).

9.3 EXPOSITIONS AUX VARIATIONS DE CHANGE

La Société n'est pas exposée de manière significative au risque de change.

9.4 INFORMATION SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs est présenté ci-après par date d'échéance :

	Inférieure à 30 jours		De 30 à 60 jours		Plus de 60 jours		Total	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Dettes à échoir	502 602	247 255	128 075	14 348	0	352 145	630 678	613 748
Dettes échues	735 444	960 658	89 404	128 247	40 052	5 585	894 900	1 094 491
Factures non parvenues	-	-	-	-	-	-	281 483	497 323
Montant total	1 238 046	1 207 913	217 479	142 596	40 052	357 730	1 777 061⁽¹⁾	2 205 562⁽²⁾

(1) Dont créances contestées : 254 663 euros

(2) Dont créances contestées : 245 758 euros

CHAPITRE 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIÉTÉ

Voir également la note 7 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence.

Au 31 décembre 2010, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par la Société s'élevait à 18,2 millions d'euros, contre 4,7 millions d'euros au 31 décembre 2009. La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (essentiellement des instruments de placement mutuels – SICAV monétaires – ainsi que des produits monétaires structurés à échéance fixe). Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche et développement.

Au 31 décembre 2010, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient essentiellement placées dans des produits ayant une maturité inférieure ou égale à 12 mois.

Depuis sa création en 2000, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles, par une émission d'OCABSA, ainsi que, dans une moindre mesure, par des avances conditionnées accordées par l'OSEO-ANVAR.

10.1.1 Financement par le capital

La Société a reçu un total de 81,0 millions d'euros (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) à travers des augmentations de capital réalisées entre 2000 et 2007. Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital, en valeur, entre la date de création de la Société et la date d'enregistrement du présent document de référence :

Date	Montant levé	Opération
Juillet 2000 :	0,04 million d'euros	Constitution de la Société
Septembre 2000 :	1,2 million d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽¹⁾
Octobre 2001 :	2,4 millions d'euros	Augmentation de capital par exercice de bons de souscription d'actions ⁽²⁾
Septembre 2003 :	1,0 million d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽³⁾
Octobre 2003 :	4,0 millions d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽³⁾
Mai 2004 :	7,0 millions d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽³⁾
Juillet 2004 :	2,2 millions d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽³⁾
Avril 2006 :	13,0 millions d'euros	Augmentation de capital par émission d'actions à bon souscription d'actions ⁽¹⁾
Mars 2007 :	13,0 millions d'euros	Augmentation de capital par exercice de bons de souscription d'actions ⁽³⁾
Juillet 2010 :	22,2 millions d'euros	Augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'introduction en bourse (placement public d'actions nouvelles, exercice des BSA _{OCA} et offre réservée aux salariés)
Juillet 2010 :	15,0 millions d'euros	Augmentation de capital liée à la conversion des OCABSA
Total	81,0 millions d'euros	

(1) A chacune des actions nouvelles émises étaient attachés un BSA.

(2) Exercice des BSA attachés aux actions émises en septembre 2000.

(3) Exercice des BSA attachés aux actions émises en avril 2006.

10.1.2 Financement par l'emprunt

La Société a émis un emprunt obligataire en deux tranches pour un total de 15 millions d'euros. La synthèse des émissions est présentée ci-dessous :

Date	Montant levé	Opération
Août 2008 :	10,0 millions d'euros	Emission d'obligations convertible avec bons de souscription d'actions ⁽¹⁾
Novembre 2009 :	5,0 millions d'euros	Emission d'obligations convertible avec bons de souscription d'actions ⁽²⁾
Total	15,0 millions d'euros	

(1) A chacune des obligations convertibles nouvelles émises étaient attachés un BSOC et un BSA

(2) Exercice des BSOC attachés aux obligations convertibles émises en août 2008

L'émission des deux tranches d'Obligations Convertibles en Actions avec Bons de Souscriptions attachés (les « OCABSA ») a été décidée par l'Assemblée générale du 29 août 2008.

Les OCABSA ont été intégralement converties en actions lors de l'introduction en bourse de la Société.

Par ailleurs, chaque OCABSA était assortie d'un bon de souscription d'actions (les « BSA_{OCA} »), donnant droit, en cas d'exercice, à la souscription d'une action nouvelle de la Société pour un prix de souscription égal à la valeur nominale, soit 0,08 euro. Les BSA_{OCA} ont été intégralement exercés lors de l'introduction en bourse de la Société.

La Société a reçu deux avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques qui ont fait l'objet d'un contrat avec l'OSEO-ANVAR. Ces avances, qui ne portent pas intérêt et dont le total des montants effectivement perçus au 31 décembre 2009 s'élève à 500 000 euros, sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial. Après une première échéance de 42 105 euros remboursée le 30 septembre 2009 sur le premier projet, une deuxième échéance de 57 895 euros est exigible le 30 septembre 2011. Le solde étant désormais lié à l'appréciation du succès du programme de recherche financé. Dans le cas du deuxième projet (Catioprost[®]), aucune échéance n'est exigible avant 2012.

Le tableau ci-dessous précise les souscripteurs aux différentes augmentations de capital et émission d'OCABSA réalisées par la Société :

	Constitution de la Société	Augmentations de capital									OCABSA	
		07/2000	09/2000	10/2001	09/2003	10/2003	05/2004	07/2004	04/2006	03/2007		07/2010
Galinova	X											08/2008 11/2009
Auriga Partners		X	X	X	X	X		X	X	X		X
CDC Innovation		X	X	X	X	X		X	X			
FCJE					X	X		X	X	X		X
123 Ventures					X	X		X	X	X		X
Crédit Agricole					X			X	X			
Edmond de Rothschild Investment Partners						X		X	X	X		X
Siparex / Sigefi							X	X	X	X		X
IDInvest								X	X	X		X
Chevillon & Associés								X	X			
Mercure Epargne Longue								X	X			
Bernard Chauvin								X	X	X		X
BML Healthcare										X		X

10.1.3 Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan de la Société sont décrits dans la note 20 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au 31 décembre 2010 figurant au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence. L'engagement hors-bilan le plus important de la Société est celui relatif au bail pour les locaux et installations techniques de la Société situés au Génopôle à Evry. Le montant total des loyers et charges futures au 31 décembre 2010 jusqu'à l'échéance du bail en 2012 s'élève à 690 milliers d'euros.

10.2 FLUX DE TRÉSORERIE

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010 s'est élevée respectivement à 8,3 millions d'euros et 6,0 millions d'euros.

Le flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles a connu une baisse en raison de la diminution des dépenses de recherche et développement (voir le paragraphe 9.2.1.2 du présent document de référence).

La consommation de trésorerie a été diminuée par une évolution favorable de la variation du besoin en fonds de roulement (-81 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 contre +1 346 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010), principalement due à l'augmentation de la dette fournisseurs en fin d'exercice 2010.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les opérations de la Société sont en règle générale peu consommatrices d'investissement en actifs corporels, dans la mesure où la Société sous-traite la majeure partie des aspects de production et de validation (contrôle qualité avant libération des lots produits) à des tiers. Ses investissements en actifs corporels, essentiellement du matériel de laboratoire, se sont élevés respectivement à 21 milliers d'euros et 289 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010. La Société a repris ses investissements en fin d'exercice 2010, principalement pour du matériel de recherche et de production pilote, comme prévu dans son budget annuel.

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

La Société a réalisé une augmentation de capital (placement public, exercice des BSA_{OCA} et offre réservée aux salariés) en juillet 2010 pour un montant brut de 22,2 millions d'euros. Par ailleurs, la conversion des OCABSA a entraîné une augmentation de capital à hauteur de 15,0 millions d'euros.

10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Voir la note 9 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence.

10.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES A L'AVENIR

Au 31 décembre 2010, le montant de la trésorerie et équivalents de la Société était de 18,2 millions d'euros, pour une consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles et aux activités d'investissement de 6,0 millions d'euros sur l'exercice 2010. La Société prévoit de recevoir au cours de l'exercice 2011 un montant total de 1,7 million d'euros sous la forme de remboursement du crédit d'impôt recherche, subventions et avances remboursables.

La Société anticipe une consommation de trésorerie plus élevée en 2011 qu'en 2010, principalement en raison d'un programme d'études cliniques plus chargé.

Cependant, la Société estime disposer d'un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation à minima pour les douze prochains mois (voir le paragraphe 4.1 du présent document de référence).

CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Voir le paragraphe 6.2.7 du présent document de référence.

11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Voir le paragraphe 4.4 du présent document de référence pour une description des risques liés aux droits de propriété intellectuelle détenus par la Société.

11.2.1 Brevets

Les brevets déposés par la Société ou pour lesquels elle bénéficie d'une licence d'exploitation sont les suivants :

Référence	Titre du brevet	Priorité/ Dépôt	Brevet délivré		Type
			Europe	États-Unis	
Brevets relatifs à l'ophtalmologie					
<i>Brevet licencié à Yissum</i>					
8100	Émulsions huile-dans-l'eau de particules chargées positivement	1992	√	√	Technologie
<i>Brevets en copropriété</i>					
8700	Utilisation d'émulsions pour des injections intraoculaires et péri-oculaires	2004	√		Technologie
8110	Modulation de la perméation du RPE par inhibition ou activation du VEGFR-1	2004	√		Nouveau composé chimique
8300	Procédé et composition pour le traitement de l'œil sec	2001	√	√	Traitement maladie
<i>Brevet en pleine propriété⁽¹⁾</i>					
8900	Émulsion ophtalmique du type H/E avec faible concentration d'agent cationique et à potentiel zêta positif stable	2004	√		Technologie
8910	Émulsion ophtalmique du type huile dans eau à potentiel zêta positif stable	2005	√		Technologie
8120	Procédé de préparation d'amines grasses primaires saturées ou insaturées	2005		√	Technologie
8720	Promédicament pour utilisation intravitrée	2006			Technologie
8130	Composition contenant des composés ammonium quaternaires	2006			Technologie
8920	Émulsions ophtalmiques renfermant un agent immunosuppresseur	2005	√		Traitement maladie
8930	Émulsions ophtalmiques renfermant des prostaglandines	2005	√		Traitement maladie
8940	Émulsions ophtalmiques renfermant des prostaglandines	2006	√		Traitement maladie
8710	Promédicament de corticostéroïde pour utilisation intravitrée	2006			Traitement maladie
8140	Procédé pour la fabrication de grands volumes d'émulsion ophtalmique H/E	2006			Procédé
8150	Composition contenant des composés ammonium quaternaires	2007			Technologie
8160	Émulsion d'huile dans l'eau comprenant des AINS et des halogénures d'ammonium quaternaire	2007	√		Traitement maladie
8170	Composition comportant au moins une fraction nucléosidique comme agent thérapeutique et du CKC	2007	√	√	Technologie
8180	Compositions ophtalmiques micellaire avec stabilité augmentée	2008			Traitement maladie
8190	Compositions micellaires avec applications ophtalmiques	2008			Traitement maladie
8730	Compositions comprenant un promédicament stéroïdien pour le traitement de troubles oculaires	2007			Traitement maladie
8230	Émulsions anionique H/E contenant des prostaglandines et leur utilisation	2009			Traitement maladie
8240	Émulsions cationique H/E contenant des prostaglandines et leur utilisation	2009			Traitement maladie
8760	Méthode pour traiter les affections rétinienne utilisant un tamponnement intraoculaire	2009			Technologie
8770	Utilisation de prostaglandines F2alpha et analogues pour la cicatrisation de lésions de la cornée et de la conjonctive	2009			Traitement maladie
8780	Méthode in vitro pour tester la toxicité et l'efficacité d'un matériel d'essai à une surface oculaire	2009			Méthode in vitro

Référence	Titre du brevet	Priorité/ Dépôt	Brevet délivré		Type
			Europe	États-Unis	
Brevets non relatifs à l'ophtalmologie					
<i>Brevet en copropriété avec Yissum</i>					
8500	Forme galénique huileuse auto-nanoémulsifiante pour l'administration de médicaments difficilement hydrosolubles	2003	√		Technologie/ Orale

- (1) Pendant une période de 18 mois à compter du dépôt, une demande de brevet n'est pas publique. La Société a déposé deux demandes de brevet qui sont encore, à la date du présent document de référence, dans cette période de 18 mois. En conséquence, elle ne peut communiquer sur la nature exacte de ces brevets.

La durée d'un brevet est de 20 ans à partir de sa date de dépôt. Toutefois, dans le domaine pharmaceutique, des certificats complémentaires de protection peuvent être accordés dans les principaux pays industrialisés, allongeant généralement la protection pour une durée pouvant aller jusqu'à cinq ans.

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société et constitue la principale barrière à l'entrée pour ses concurrents. La Société a pour politique de déposer régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits et ses procédés de fabrication. La Société compte également sur le secret industriel et des accords de confidentialité sont conclus pour protéger ses produits et ses technologies. Le responsable propriété intellectuelle de la Société travaille en collaboration avec des avocats spécialisés en Europe et aux États-Unis.

La stratégie de la Société consiste à déposer systématiquement des demandes de brevet en Europe et aux États-Unis. Pour tous les autres pays, la Société utilise une procédure dite de « *Patent Cooperation Treaty* » (PCT) qui permet de couvrir 142 pays : le dépôt PCT s'effectue une année après le dépôt aux États-Unis et en Europe. Cette stratégie de double protection de l'invention (Europe/États-Unis) dès l'origine a pour objectif d'obtenir plus rapidement les premiers brevets européens et américains, et de placer chaque invention dans une position forte pour obtenir la protection la plus efficace possible dans tous les autres pays.

En matière de propriété intellectuelle, l'objectif de la stratégie de la Société consiste à renforcer sa position de leader dans le secteur des émulsions cationiques ophtalmologiques. Son portefeuille de brevets déposés ou concédés en licence couvre 28 inventions différentes dont 26 relatives au domaine de l'ophtalmologie. Sur ces 28 inventions, 17 ont fait l'objet d'un dépôt de demande de brevet et 13 d'entre elles sont à ce jour protégées par un brevet délivré en Europe et/ou aux États-Unis.

Les candidat-médicaments de la Société sont actuellement protégés par plusieurs brevets et demandes de brevet pour lesquels la Société bénéficie d'une licence d'exploitation. Ainsi, si un futur brevet devait ne pas être délivré ou si un brevet existant venait à expiration, le candidat-médicament serait protégé par d'autres brevets.

Parmi les brevets et demandes de brevet que la Société exploite, un a été déposé par Yissum (organisme en charge du transfert de technologie de l'Université Hébraïque de Jérusalem). La Société dispose cependant d'une licence sur ce brevet et sur le savoir-faire conformément à un contrat en date du 21 septembre 2000 amendé par un contrat en date du 7 octobre 2003 (brevets 8100). Le brevet 8100 couvre très largement la technologie, la composition et la délivrance du composé actif de l'émulsion cationique ophtalmologique de la Société. La licence exclusive dont la Société est titulaire est valable en Europe et aux États-Unis. Cette licence ne prévoit pas de redevance à verser et offre la possibilité à la Société de concéder des sous-licences. La contrepartie de cette licence consiste en la détention par Yissum d'actions de Galinova S.A. (société elle-même actionnaire de Novagali Pharma). La licence comprend sans contrepartie supplémentaire un accès à des brevets qui pourraient provenir de l'Université Hébraïque de Jérusalem. Dans le cadre de cette licence, la Société s'est engagée à (i) faire ses meilleurs efforts pour utiliser ses compétences techniques et/ou industrielles afin d'exploiter les brevets, (ii) rembourser les frais de dépôt et d'enregistrement des brevets, (iii) s'acquitter de tous les impôts et taxes portant sur les brevets et (iv) exploiter les brevets. Voir le paragraphe 4.4 (« la Société est soumise aux incertitudes inhérentes aux droits de propriété intellectuelle ») du présent document de référence pour une analyse des risques associés à cette licence.

Depuis 2000, la Société a déposé un certain nombre de demandes de brevet suite à l'amélioration de ses procédés initiaux. Des améliorations ont été recherchées en matière de confort, de tolérance, de biodisponibilité ou encore de diversification des types d'administration.

La Société a également développé certains produits destinés au traitement de maladies, telles que le glaucome ou le syndrome de l'œil sec. Même si ces produits sont d'ores et déjà protégés par des brevets et demandes de brevet, Novagali Pharma a conforté sa position en déposant des demandes de brevet nouvelles protégeant spécifiquement ces produits, ainsi que leurs applications développées pour le traitement de ces maladies. L'un de ces brevets (brevet

8300) est co-détenu par Novagali Pharma et par Yissum, l'exploitation de ce dernier étant régie par l'accord de licence initial décrit ci-dessus. Ce brevet protège notamment la composition de l'émulsion pour le traitement de la sécheresse oculaire et est accordé aux Etats-Unis.

Novagali a également déposé une demande de brevet (8110) pour un nouveau composé chimique afin de protéger le nouveau concept VEGF-R1 dans le domaine de l'ophtalmologie. Cette demande a pour objectif de protéger une découverte résultant d'un programme financé par l'Union Européenne. Ce brevet est co-détenu par Novagali Pharma et par et l'Inserm.

Le brevet 8700 correspond à certaines émulsions intravitrées dans le cadre de la technologie Eyeject®. Conformément aux stipulations d'un accord conclu avec l'Inserm, ce dernier détient une quote-part de 50% sur ce brevet. La quote-part restante est divisée entre la Société, Yissum et le CNRS. Les modalités de l'accord de licence conclu en 2000 et modifié en 2003 s'appliquent aux relations de copropriété entre la Société et Yissum car le brevet 8700 est considéré comme une amélioration des technologies protégées par le brevet 8100. En revanche, aucun accord n'a été conclu avec le CNRS pour régir cette copropriété. Voir le paragraphe 4.4 (« la Société est soumise aux incertitudes inhérentes aux droits de propriété intellectuelle ») du présent document de référence pour une analyse des risques associés à cette copropriété.

Par ailleurs, un brevet (8500) co-détenu par Novagali Pharma et par Yissum a été déposé alors que Novagali Pharma n'était pas encore spécialisée en ophtalmologie. Ce brevet protège des procédés de délivrance orale ou par injection d'émulsions cationiques. Ce brevet suit également les règles de l'accord de licence signé en 2000 et amendé en 2003.

Enfin, dans le cadre du projet Vitrena (voir le paragraphe 6.2.6 du présent document de référence), un programme de recherche est mené conjointement par la Société et ses partenaires, organisés en consortium. Un accord spécifique a été signé le 23 novembre 2010 entre la Société et Crossject, l'un des membres du consortium. Aux termes de cet accord, Crossject est en charge du développement et de l'étude de faisabilité d'un nouveau dispositif d'injection sans aiguille pour l'administration intra-vitréenne de traitements de l'OMD. Crossject a accordé à la Société une licence mondiale exclusive de certains de ses brevets pour le traitement de l'OMD. De plus, tout brevet déposé par Crossject dans le cadre de l'étude de faisabilité fera l'objet d'une licence exclusive au profit de la Société. Voir le paragraphe 4.4 (« la Société est soumise aux incertitudes inhérentes aux droits de propriété intellectuelle ») du présent document de référence pour une analyse des risques associés au projet Vitrena.

Les inventions des salariés de la Société sont régies par l'application d'une procédure interne en cas de découverte d'une invention brevetable par ses employés. Chaque employé s'engage à révéler toute invention qu'il pourrait être amené à faire et reconnaît que cette invention, découverte dans le cadre de sa mission, est la propriété de Novagali Pharma qui en détient tous les droits. Une politique de rémunération supplémentaire pour chaque invention a été mise en place et une clause de confidentialité figure dans les contrats de travail. Les inventions des consultants non salariés sont régies par des clauses contractuelles spécifiques ou par le règlement intérieur du Conseil scientifique, les consultants étant systématiquement liés par des clauses de confidentialité et renonçant en règle générale aux droits qu'ils pourraient avoir sur les inventions auxquelles ils participeraient.

Une autre procédure interne assure la bonne utilisation des cahiers de laboratoire afin d'éventuellement permettre de justifier des droits de propriété intellectuelle de Novagali Pharma en cas d'invention. Ces cahiers de laboratoire sont sauvegardés sur un support électronique qui est scellé par un huissier de justice puis conservés hors des murs de la Société.

Une veille technologique a également été mise en place chez Novagali permettant d'interroger les bases de données brevet professionnelles à partir de mots-clés combinés, de classes de la Classification Internationale des Brevets, et de noms de sociétés ou de noms d'inventeurs. Cette veille technologique a été mise en place par un Cabinet de Propriété Industrielle.

11.2.2 Marques

Au jour de l'enregistrement du présent document de référence, la Société détient 11 marques :

- Novagali®
- Cationorm®
- Catiody®
- Novasorb®

- Vekacia®
- Eyeject®
- Cyclokat®
- Sansika®
- Cortiject®
- Catioprost®
- Li-Prodrug®

La marque Cationorm® a été déposée et enregistrée en France en 2003 par la Société. Cette marque a également été déposée en 2004 au Canada, en Israël, au Japon et aux Etats-Unis ainsi qu'au niveau communautaire et international. Cette marque a également été déposée en 2008 en Asie du Sud-Est (Indonésie, Philippines, Malaisie, Taïwan et Singapour).

La marque semi-figurative Novasorb® et la marque Eyeject® ont été déposées et/ou enregistrées par la Société au cours de l'année 2005, au Canada, aux Etats-Unis, au Japon, en Israël ainsi qu'au niveau communautaire et international.

La marque Novagali® a été enregistrée et/ou déposée au cours de l'année 2006 sur un périmètre plus large (au Canada, en France, en Israël, en Inde, en Australie, en Bulgarie, en Suisse, en Chine, au Japon, à Monaco, en Norvège, en Roumanie, en Russie, en Turquie et aux Etats-Unis, ainsi qu'au niveau international et communautaire).

La marque Vekacia® a été déposée en France en 2006 et enregistrée en 2007. Elle a également été déposée en 2007 au Canada, en Israël, en Inde, en Australie, en Suisse, en Chine, au Japon, en Corée du Sud, à Monaco, en Norvège, en Turquie et aux Etats-Unis ainsi qu'au niveau communautaire et international.

La marque Catiodyr® a été déposée en France en 2006 et enregistrée sur un périmètre plus large la même année. La marque Cyclokat® a été déposée en France et aux Etats-Unis en 2007.

La marque Cortiject® a été déposée et/ou enregistrée sur un périmètre large en 2008 (au Brésil, en Corée du Sud, au Canada, en France, en Israël, en Inde, en Australie, en Suisse, en Chine, au Japon, à Monaco, en Norvège, en Russie, en Turquie et aux Etats-Unis, ainsi qu'au niveau international et communautaire).

La marque Catioprost® été déposée et/ou enregistrée sur un périmètre large en 2009 (en Corée du Sud, en France, en Australie, en Suisse, en Chine, au Japon, à Monaco, en Norvège, en Russie, en Turquie et aux Etats-Unis, ainsi qu'au niveau international et communautaire).

La marque Li-Prodrug® a été déposée et enregistrée en France en 2010 puis étendue aux Etats-Unis et à l'Europe.

Toutes ces marques viennent à expiration dix ans après leur dépôt.

11.2.3 Noms de domaine

La Société détient les noms de domaine suivants :

<u>Nom</u>	<u>Création</u>	<u>Expiration</u>	<u>Fournisseur</u>
Novagali.com	28/05/1999	28/05/2012	Ovh
Novagali.fr	23/06/2006	23/06/2011	Ovh
Cationorm.com ⁽¹⁾	30/07/2007	06/02/2012	Ovh
Cationorm.fr	22/06/2006	22/06/2011	Ovh
Cationorm.info	26/03/2010	11/05/2012	Ovh
Catiodyr.com	21/06/2006	21/06/2011	Ovh
Catiodyr.fr	22/06/2006	22/06/2011	Ovh
Catioprost.com	26/03/2010	11/05/2013	Ovh
Catioprost.net	26/03/2010	11/05/2013	Ovh
Eyeject.com ⁽¹⁾	13/09/2006	12/04/2011	Ovh
Eyeject.fr	22/06/2006	22/06/2010	Ovh
Eyeject.org	15/05/2006	15/05/2012	Ovh
Novasorb.com ⁽¹⁾	24/12/2006	14/02/2012	Ovh
Vekacia.com ⁽¹⁾	26/12/2006	26/12/2011	Ovh
Vekacia.fr ⁽¹⁾	16/05/2007	16/05/2011	Ovh
Cyclokat.com	03/09/2007	03/09/2011	Ovh

Nom	Création	Expiration	Fournisseur
Cyclokat.info	26/03/2010	11/05/2012	Ovh
Sansika.com ⁽¹⁾	25/07/2007	25/07/2011	Ovh
Cortiject.com	24/04/2008	24/04/2012	Ovh
Liprodrug.com	16/04/2010	16/04/2011	Ovh
Li-prodrug.com	16/04/2010	16/04/2011	Ovh
Li-prodrug.fr	16/04/2010	16/04/2011	Ovh
Liprodrug.fr	16/04/2010	16/04/2011	Ovh

(1) Domaine lié à Novagali.com.

Pour une présentation des incertitudes inhérentes aux droits de propriété intellectuelle, voir le paragraphe 4.4 du présent document de référence.

CHAPITRE 12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Voir les paragraphes 6.1.3 et 6.2.3 du présent document de référence pour une description des tendances de marché et du portefeuille de produits de la Société.

CHAPITRE 13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

Néant.

Jusqu'à présent, seul un des produits de la Société a généré un chiffre d'affaires. La Société ne peut pas garantir qu'elle deviendra profitable, et, si elle le devient, cela ne sera pas avant qu'elle ne commercialise au moins un de ses autres produits, ce qui ne devrait pas avoir lieu avant 2014 au plus tôt, et ne développe substantiellement ses ventes.

CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

La Société a été créée le 8 août 2000 sous la forme d'une société par actions simplifiée. La Société a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance suivant décision de l'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 30 septembre 2003.

Le Directoire représente la Société vis-à-vis des tiers et a la responsabilité de préparer les états financiers, le budget et, en règle générale, est en charge du fonctionnement administratif et juridique de la Société. Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt social de la Société l'exige.

Le Comité de direction opérationnelle de la Société, organe non statutaire dont font partie les membres du Directoire, assure la gestion opérationnelle de la Société à travers l'activité et les responsabilités de ses membres.

Par ailleurs, la Société dispose d'un Comité d'audit, d'un Comité des rémunérations et d'un Conseil scientifique.

Le fonctionnement du Directoire et du Conseil de surveillance de la Société est déterminé par les dispositions légales et réglementaires et par les statuts de la Société dont les principales stipulations figurent au Chapitre 16 du présent document de référence.

14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

14.1.1 Directoire

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de sept membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Directoire comprend trois membres.

Le mandat des membres du Directoire est d'une durée de deux ans renouvelables.

La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membres du Directoire, est de 65 ans conformément aux dispositions légales en vigueur. Le membre du Directoire en fonction venant à dépasser cette limite d'âge légal est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du Conseil de surveillance.

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques.

Les membres du Directoire sont nommés par le Conseil de surveillance qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine le mode et le montant de leur rémunération.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps du mandat restant à courir de son prédécesseur.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du Directoire de la Société sont les suivants :

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence</u>
Jérôme Martinez ⁽¹⁾ 50 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 23 mars 2004 Renouvelé dans ses fonctions lors du Conseil de surveillance du 18 juin 2009 Echéance du mandat : 18 juin 2011	Président du Directoire	—	—
Philippe Dupont ⁽¹⁾ 51 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 9 février 2010 Echéance du mandat : 18 juin 2011	Membre du Directoire — Directeur des affaires industrielles et pharmacien responsable	—	—
Philip Parkinson ⁽¹⁾ 54 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13 mai 2009 Renouvelé dans ses fonctions lors du Conseil de surveillance du 18 juin 2009 Echéance du mandat : 18 juin 2011	Membre du Directoire — Directeur administratif et financier	Président Directeur Général de Nautilus S.A.	—

(1) Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les membres du Directoire et de la Société sont domiciliés au siège social de la Société.

Président du Directoire

Jérôme Martinez, 50 ans, est docteur en pharmacie (1983 – Université de Paris XI), titulaire d'un DESS de droit de la santé (1984 – Université de Paris XI) et d'un MBA (1991 – HEC, Jouy-en-Josas). En 1986, Jérôme Martinez devient directeur adjoint d'un centre de répartition pharmaceutique au sein de la société Alliance Santé. En 1991, il travaille pour le groupe Roussel Uclaf à Tokyo (Japon) où il est responsable d'un projet de pharmaco-économie. La même année, Jérôme Martinez intègre les Laboratoires Lavipharm à Paris comme directeur marketing international avant d'être transféré à Princeton (Etats-Unis) où il devient vice-président marketing et *business development* de Lavipharm Inc. En 2001, il rejoint Ethypharm Corp. en qualité de *senior vice-president business development & R&D* pour l'Amérique du Nord. Jérôme Martinez a intégré Novagali Pharma en décembre 2003 en qualité de directeur du *business development* avant d'être nommé Président du Directoire en mars 2004.

Autres membres du Directoire

Philippe Dupont, 51 ans, est docteur en pharmacie (1988 – Université de Paris XI), et diplômé de l'Executive MBA de l'ESSEC. Responsable de production du site de lyophilisation d'Opodex, puis responsable assurance qualité du site de production de formes sèches d'Opodex Industrie, avant de prendre la direction de la Logistique et des achats d'Opodex Industrie au sein du groupe Médipole, il a rejoint l'équipe de Novagali en septembre 2007 en qualité de directeur des affaires industrielles. Il a été nommé pharmacien responsable en mars 2010.

Philip Parkinson, 54 ans, a rejoint la Société en mai 2009 en qualité de directeur administratif et financier. En 2005, Philip Parkinson avait rejoint Nautilus Biotech en tant que Directeur Administratif et Financier avant d'être nommé PDG en 2008. Auparavant, il était Directeur Financier chez Pfizer PGRD France. Philip Parkinson a plus de 20 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique où il a tenu des postes à responsabilités croissantes en contrôle de gestion et finance. Il a commencé sa carrière en tant qu'auditeur et conseil en systèmes de gestion.

14.1.2 Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au minimum et de dix-huit membres au maximum nommés par l'Assemblée générale ordinaire. A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Conseil de surveillance de la Société comprend huit membres.

Le mandat des membres est d'une durée de deux ans. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 65 ans accomplis.

Le Conseil de surveillance nomme parmi ses membres un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le Conseil et d'en diriger les débats. Ils exercent leurs fonctions pendant toute la durée de leur mandat de membre du Conseil de surveillance. Le Président et le Vice-Président doivent être des personnes physiques.

Chaque membre du Conseil de surveillance doit détenir à titre personnel une action Novagali Pharma au minimum pendant toute la durée de ses fonctions.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance prévoit qu'un membre indépendant du Conseil de surveillance ne doit pas :

- être salarié, dirigeant ou être lié étroitement à un dirigeant de la Société ou d'une entité détenant le contrôle seul ou de concert, de la Société, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années ;
- représenter un actionnaire détenant ou être membre d'une entité détenant ou encore détenir, directement ou indirectement, une participation dans la Société supérieure à 10% des droits de vote de la Société ;
- être un client, un fournisseur, un banquier d'affaires ou un banquier de financement (i) significatif de la Société, ou (ii) pour lequel la Société représente une part significative de l'activité ;
- avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ; et
- avoir été auditeurs de la Société ou, le cas échéant, de l'une de ses filiales, au cours des cinq dernières années.

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

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction
Alain Munoz 62 ans 11, rue de la Saône 21121 Fontaine-les-Dijon, France <i>Administrateur indépendant</i>	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelé dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Président du Conseil de surveillance
George Lasezkay 59 ans 21 Luzitano, Coto de Caza Californie, Etats-Unis <i>Administrateur indépendant</i>	1 ^{ère} nomination : Par cooptation le 18 novembre 2005. Renouvelé dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Vice-Président du Conseil de surveillance
Galinova S.A., représentée par Zvika Weiss 43 ans 4, rue Pierre Fontaine 91000 Evry	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
CDC Innovation S.A.S., représentée par Chantal Parpex 64 ans 63, avenue des Champs-Élysées 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction
Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski 41 ans 47, rue du Faubourg Saint-Honoré 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2004. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 15 mai 2007, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Sigefi Ventures Gestion S.A., représentée par Bernard Chauvin 58 ans 139, rue Vendôme 69006 Lyon, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2005 (en remplacement de Philippe Peltier). Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Kurma Life Sciences Partners, représentée par Rémi Droller 35 ans 5-7 rue de Montessuy 75007 Paris, France	1 ^{ère} nomination : cooptation par le Conseil de surveillance en date du 16 décembre 2010 Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier 40 ans 18, avenue Matignon 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance

Les mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil de surveillance en dehors de la Société (actuellement et au cours des cinq dernières années) sont énumérés en Annexe II au présent document de référence.

Les membres du Conseil de surveillance (ou leurs représentants permanents) sont tous de nationalité française, à l'exception de George Lasezkay (de nationalité américaine) et de Zvika Weiss (de nationalité israélienne).

Alain Munoz, 62 ans, est docteur en médecine (1976 – Université de Paris VI), spécialisé en cardiologie et en anesthésiologie, et est titulaire d'une formation en management et finances (CRC, Jouy-en-Josas – IMD, Lausanne). Alain Munoz a commencé sa carrière comme interne des hôpitaux au CHU de Montpellier (1976) puis est devenu, en 1981, chef de clinique-assistant des hôpitaux (cardiologie). En 1983, Alain Munoz intègre la recherche de Sanofi, comme directeur du département cardiovasculaire, puis devient, en 1985, chef de projet pour la gamme cardiovasculaire – antithrombotiques avant d'être nommé, en 1987, vice-président en charge du développement international. Alain Munoz rejoint le groupe Fournier en 1990 en tant que vice-président en charge de la recherche et du développement, puis, prend, en 1993, la responsabilité des activités de licences de la division pharmaceutique avant d'être nommé, en 1997, vice-président senior de la division pharmaceutique du groupe. Alain Munoz a en outre été membre du conseil scientifique de l'Agence Française du Médicament de 1996 à 1999. Depuis 2000, Alain Munoz développe des activités indépendantes, notamment en matière d'investissement dans le secteur biopharmaceutique : à ce titre, il a notamment fondé en 2001 la société Science and Business Development S.A.R.L., une société de conseil en gestion de projets dédiée au secteur de la santé. Au cours de sa carrière au sein de sociétés pharmaceutiques, Alain Munoz a conduit le développement international de plusieurs médicaments, dont notamment *Plavix*[®], *Cordarone*[®], *Lipanthyl*[®] et *Esclim*[®].

George Lasezkay, 59 ans, docteur en pharmacie et juriste, bénéficie d'une expérience dans l'industrie pharmaceutique aux Etats-Unis. *Vice-President Corporate Development* d'Allergan Inc. jusqu'en 2002, il a participé à la réalisation de plus de 60 opérations d'acquisitions, d'alliances et de conclusions d'accords de licences dans le domaine de l'ophtalmologie. Depuis 2002, George Lasezkay intervient comme consultant pour l'industrie pharmaceutique.

Galinova S.A., représentée par **Zvika Weiss**. Zvika Weiss, 43 ans, est titulaire d'un MBA en finance et comptabilité et d'une maîtrise (BA) en comptabilité et économie de l'Université de Tel Aviv. Zvika Weiss est depuis 2006 directeur financier et administratif d'Yissum, la société de transfert de technologies de l'Université Hébraïque de

Jérusalem. Avant de rejoindre Yissum, Zvika Weiss était directeur financier de Tecnomatix. Il a été impliqué dans plusieurs opérations de fusions-acquisitions, notamment l'acquisition de Tecnomatix par UGS. Il avait au préalable travaillé en tant que directeur financier de trois sociétés non-cotées et a débuté sa carrière chez IDB Holdings.

CDC Innovation S.A.S, représentée par **Chantal Parpex**. Chantal Parpex, 64 ans, docteur en médecine, diplômée du CEDEP-INSEAD, est Présidente du Directoire de CDC Innovation S.A.S Chantal Parpex a rejoint CDC Innovation en 2004, comme Président du Directoire. Chantal Parpex a plus de 20 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (notamment chez Synthélabo, Rhône Poulenc Rorer et le groupe Servier). De 1985 à 1997, elle a successivement occupé le poste de directeur du développement des laboratoires Spécia au sein du groupe Rhône-Poulenc Rorer puis est devenue directeur général de la joint-venture Rhône DPC Europe. Après avoir dirigé le développement clinique et préclinique des Laboratoires Servier, Chantal Parpex a rejoint Gemini Consulting en tant que consultant principal en 1998. En 2000, Chantal Parpex a créé et géré Biogestion (fonds Bioam).

Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par **Raphaël Wisniewski**. Raphaël Wisniewski, 41 ans, est directeur de participation pour la Compagnie Financière Edmond de Rothschild. Raphaël Wisniewski est diplômé d'HEC et est titulaire d'un DEA en économie appliquée (IEP de Paris). Il a rejoint la Compagnie Financière Edmond de Rothschild en 2001 après avoir notamment conseillé des sociétés du secteur pharmaceutique chez Goldman Sachs et Salomon Smith Barney. Il siège au conseil d'administration de plusieurs sociétés intervenant dans le domaine des sciences de la vie pour le compte d'Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S.

Sigefi Ventures Gestion S.A., représentée par **Bernard Chauvin**. Bernard Chauvin, 58 ans, ophtalmologiste, a dirigé les Laboratoires Chauvin pendant 27 années avant de rejoindre Neurotech, société française de biotechnologie qu'il a présidée jusqu'en 2004. Depuis cette date, il participe de manière active au développement de plusieurs sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie en qualité d'administrateur.

Kurma Life Sciences Partners, représentée par **Rémi Droller**. Rémi Droller, 35 ans, est titulaire d'un DEA de biologie moléculaire (Paris VI) et possède un mastère en finance et management de l'innovation (Masternova - AgroPariTech). Rémi Droller a rejoint Kurma en septembre 2010 après une expérience de plus de 10 ans en investissement dans le domaine de la santé, tout d'abord pour CDC Innovation entre 2000 et 2003 puis pour AGF Private Equity (aujourd'hui IdInvest Partners) où il a développé l'activité d'investissement dans les sciences de la vie.

Auriga Partners S.A., représentée par **Philippe Peltier**. Philippe Peltier, 40 ans, est titulaire d'un DEA en biologie moléculaire (Université de Paris VII) et d'un mastère techniques financières (groupe ESSEC). Il a débuté sa carrière dans l'analyse financière au sein de CCF Securities où il a assuré le suivi boursier des valeurs de biotechnologie. Depuis 1999, il est en charge pour Auriga Partners d'investissements en capital risque dans le secteur des sciences du vivant.

14.1.3 Comité de direction opérationnelle

Le Comité de direction opérationnelle, organe non statutaire qui comprend les membres du Directoire et trois cadres dirigeants de la Société, se réunit au moins deux fois par mois afin de débattre et de décider les options à prendre dans le cadre de la stratégie et de la gestion opérationnelle de la Société.

Le Comité de direction est, à la date d'enregistrement du présent document de référence, composé des personnes suivantes :

Nom	Début des fonctions	Age	Principales responsabilités opérationnelles
Jérôme Martinez	Depuis 2004	50	Président du Directoire, politique générale d'entreprise et direction du <i>business development</i>
Philippe Dupont	Depuis 2007	51	Membre du Directoire, direction des affaires industrielles
Philip Parkinson	Depuis 2009	54	Membre du Directoire, direction administrative et financière
Geneviève Garrigos	Depuis 2007	55	Direction des ressources humaines et de la communication
Ronald Buggage	Depuis 2011	45	Direction scientifique

Geneviève Garrigos, 55 ans, a rejoint la Société en avril 2007 après avoir collaboré avec la Société depuis 2005 en qualité de consultante. Geneviève Garrigos est titulaire d'un doctorat en pharmacie (1983 – Université de Paris XI de Châtenay-Malabry) et d'un *executive MBA* de HEC (2002). Elle a commencé sa carrière en tant qu'attachée des Hôpitaux de Paris avant de rejoindre les laboratoires Vichy en 1984 qu'elle quitte finalement en 1990 alors qu'elle occupait la fonction de directrice du marketing export de cette filiale du groupe L'Oréal. Geneviève Garrigos a alors

intégré le laboratoire pharmaceutique Lavipharm en tant que directrice marketing international de la division cosmétique avant de rejoindre, en 1999, Ethymed, filiale du groupe Ethypharm, en qualité de directrice *business development*. En 2000, elle est nommée directrice de la communication du groupe et, en 2001, elle assume également la fonction de directrice des ressources humaines.

Ronald Buggage, 45 ans, est ophtalmologiste (MD, *University of California Los Angeles*, 1990). Il a débuté sa carrière en tant que directeur du département d'immunologie oculaire du « National Eye Institute of Health » de Bethesda, Maryland, Etats-Unis, où il a dirigé de nombreux essais cliniques sur des patients présentant des pathologies de la rétine. Il était également responsable de la formation et de l'encadrement des ophtalmologistes qui suivaient le programme des uvéites. Dès 2004, il a rejoint les laboratoires Pfizer dont il est devenu le directeur médical international de la recherche et du développement. Il a défini, notamment, les plans stratégiques destinés à renforcer les activités de Pfizer dans le domaine des maladies de la rétine. En 2008, Ronald Buggage a intégré le groupe Novartis. En tant que directeur médical nouveaux produits de la division Neurosciences et Ophtalmologie, il avait la responsabilité de définir et de gérer, au niveau mondial, la stratégie de développement de thérapies ophtalmiques en vue de leur commercialisation. Il a rejoint la Société début 2011 en qualité de Directeur Scientifique.

14.1.4 Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle 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 ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle 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.

14.2 CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des personnes visées au paragraphe 14.1 du présent document de référence et leurs intérêts privés et d'autres devoirs.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres en vertu duquel l'un des membres du Directoire, du Conseil de surveillance ou du Comité de direction opérationnelle de la Société a été nommé en cette qualité.

CHAPITRE 15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

15.1 RÉMUNÉRATIONS, AVANTAGES EN NATURE, OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX

La Société a adhéré au Code de gouvernement d'entreprise Middlednext pour les valeurs moyennes et petites. La Société estime respecter les dispositions de ce code en matière de rémunérations et avantages attribués à ses mandataires sociaux.

Les membres du Directoire, y compris le Président, sont liés à la Société par un contrat de travail, le salaire de référence étant fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations. Les membres du Directoire ne perçoivent aucune rémunération au titre de leur mandat social.

La Société n'a pas souhaité suspendre ou mettre fin à ces contrats de travail à la suite de son introduction en bourse. Elle estime en effet qu'il est nécessaire, pour retenir des talents, que les dirigeants restent couverts par les protections inhérentes au contrat de travail. Par ailleurs, elle a estimé que les coûts liés à la rupture ou à la suspension des contrats de travail seraient trop importants pour la Société.

L'ensemble des rémunérations présentées dans le chapitre 15 sont calculées sur une base brute avant impôt.

Le tableau suivant (Tableau 1) donne la synthèse des rémunérations, options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 1	Tableau de synthèse des rémunérations et des options ou titres donnant accès au capital attribués à chaque dirigeant mandataire social ⁽¹⁾	
	2009	2010
Jérôme Martinez , Président du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2).....	203 807	296 026
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4).....	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 – 1 et 6 – 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	203 807	296 026
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2).....	84 377	107 395
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4).....	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 – 1 et 6 – 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	84 377	107 395
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier ⁽²⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2).....	89 986	162 859
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4).....	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 – 1 et 6 – 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	89 986	162 859

(1) Le montant reporté correspond à la charge comptable enregistrée dans les comptes consolidés conformément à la norme IFRS 2.

(2) Philip Parkinson a rejoint la Société en mai 2009.

Le tableau suivant (Tableau 2) récapitule les différents montants de rémunération de chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 2	Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social			
	2009		2010	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Jérôme Martinez , Président du Directoire				
Rémunération fixe.....	168 468	168 468	174 013	174 013
Rémunération variable.....	24 960	29 952	41 041	24 960
Rémunération exceptionnelle.....	—	—	65 692 ⁽¹⁾	65 692 ⁽¹⁾
Jetons de présence.....	—	—	—	—
Avantages en nature ⁽²⁾	10 379	10 379	15 280	15 280
Total	203 807	208 799	296 026	279 945
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles				
Rémunération fixe.....	71 627	71 627	87 500	87 500
Rémunération variable.....	12 750	8 293	15 895	12 750
Rémunération exceptionnelle.....	—	—	4 000 ⁽³⁾	4 000 ⁽³⁾
Jetons de présence.....	—	—	—	—
Avantages en nature ⁽²⁾	—	—	—	—
Total	84 377	79 920	107 395	104 250
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier				
Rémunération fixe.....	74 615	74 615	121 250	121 250
Rémunération variable.....	14 625	—	24 233	14 625
Rémunération exceptionnelle.....	—	—	15 000 ⁽³⁾	15 000 ⁽³⁾
Jetons de présence.....	—	—	—	—
Avantages en nature ⁽²⁾	746	746	2 376	2 376
Total	89 986	75 361	162 859	153 251

- (1) La rémunération exceptionnelle pour Jérôme Martinez correspond au paiement de congés payés et à une prime exceptionnelle attribuée à la suite du succès de l'introduction en bourse de la Société.
- (2) Les avantages en nature correspondant à la mise à disposition des membres du Directoire de véhicules de fonction ainsi qu'à la cotisation par la Société à des mécanismes de retraites complémentaires.
- (3) Les rémunérations exceptionnelles pour Philippe Dupont et Philip Parkison correspondent à une prime exceptionnelle attribuée à la suite du succès de l'introduction en bourse de la Société.

La rémunération des membres du Directoire comporte une part variable (ne pouvant excéder 30% de la rémunération fixe annuelle brute) consistant en des bonus individuels. Le montant de ces bonus dépend (i) de l'atteinte par la Société d'objectifs qualitatifs (par exemple réalisation d'une étude, obtention d'une autorisation réglementaire, obtention d'un financement) fixés par le Conseil de surveillance, (ii) des performances individuelles et de la rémunération fixe de chaque membre du Directoire et (iii) du groupe de la classification de la convention collective de l'industrie pharmaceutique auquel appartient chaque membre du Directoire. Les objectifs individuels sont définis en fonction des objectifs de la Société et des responsabilités de chacun. La rémunération est ainsi calculée en tenant compte du niveau de responsabilité, de l'expérience et des données du marché de l'emploi.

Le salaire de référence des membres du Directoire est également fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations.

Les intérêts des membres du Conseil de surveillance, du Directoire et du Comité de direction opérationnelle au capital de la Société sont décrits au paragraphe 17.2 du présent document de référence.

Le tableau suivant (Tableau 3) récapitule les différents éléments de rémunération de chaque mandataire social non dirigeant au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 3	Tableau de jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants	
	Montants versés en 2009	Montants versés en 2010
Alain Munoz, Président du Conseil de surveillance.....	72 000	94 500
George Lasezkay, Vice-Président du Conseil de surveillance	24 000	24 000
Zvika Weiss, représentante de Galinova S.A., membre du Conseil de surveillance.....	—	—
Chantal Parpex, représentants de CDC Innovation S.A.S, membre du Conseil de surveillance.....	—	—
Raphaël Wisniewski, représentant d'Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., membre du Conseil de surveillance.....	—	—
Bernard Chauvin, représentant de Sigefi Ventures Gestion S.A., membre du Conseil de surveillance.....	—	—
Rémi Droller, représentant d'IDInvest Partners S.A. puis de Kurma Life Sciences Partners S.A., membre du Conseil de surveillance.....	—	—
Philippe Peltier, représentant d'Auriga Partners S.A., membre du Conseil de surveillance.....	—	—

Le tableau suivant (Tableau 4-1) récapitule les options et autres titres donnant accès au capital attribués durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 4 - 1	Options et autres titres donnant accès au capital attribués durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social
Jérôme Martinez , Président du Directoire.....	Néant
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles	Néant
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier	Néant

Le tableau suivant (Tableau 4 – 2) récapitule les bons de souscription d'actions (« **BSA** ») attribués durant l'exercice 2010 à chaque mandataire social non dirigeant, membre indépendant du Conseil de Surveillance :

Tableau 4 - 2	BSA attribués durant l'exercice 2010 à chaque mandataire social non dirigeant
Alain Munoz, Président du Conseil de surveillance	Néant
George Lasezkay, Vice-Président du Conseil de surveillance	Néant
Zvika Weiss, représentante de Galinova S.A., membre du Conseil de surveillance	Néant
Chantal Parpex, représentants de CDC Innovation S.A.S, membre du Conseil de surveillance	Néant
Raphaël Wisniewski, représentant d'Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., membre du Conseil de surveillance.....	Néant
Bernard Chauvin, représentant de Sigefi Ventures Gestion S.A., membre du Conseil de surveillance	Néant
Rémi Droller, représentant d'IDInvest Partners S.A. puis de Kurma Life Sciences Partners, membre du Conseil de surveillance.....	Néant
Philippe Peltier, représentant d'Auriga Partners S.A., membre du Conseil de surveillance.....	Néant

Le tableau suivant (Tableau 5) récapitule les options de souscription ou d'achat d'actions levées et autres titres donnant accès au capital exercées durant l'exercice 2010 par chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 5	Options de souscription ou d'achat d'actions levées ou autres titres donnant accès au capital exercés durant l'exercice 2010 par chaque dirigeant mandataire social
Jérôme Martinez , Président du Directoire.....	Néant
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles.....	Néant
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier.....	Néant

Le tableau suivant (Tableau 6-1) récapitule les actions gratuites dites « de performance » attribuées durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 6 - 1	Actions gratuites dites « de performance » attribuées durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social
Jérôme Martinez , Président du Directoire.....	Néant
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles.....	Néant
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier.....	Néant

Le tableau suivant (Tableau 6-2) récapitule les autres actions gratuites attribuées durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 6 - 2	Autres actions gratuites attribuées durant l'exercice 2010 à chaque dirigeant mandataire social
Jérôme Martinez , Président du Directoire.....	Néant
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles.....	Néant
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier.....	Néant

Le tableau suivant (Tableau 7-1) récapitule les actions gratuites dites « de performance » devenues disponibles durant l'exercice 2010 pour chaque mandataire social :

Tableau 7-1	Actions gratuites dites « de performance » devenues disponibles durant l'exercice 2010 pour chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 7 - 2) récapitule les autres actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice 2010 pour chaque mandataire social :

Tableau 7-2	Autres actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice 2010 pour chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 8 - 1) récapitule l'historique des attributions de BSA par la Société :

Tableau 8-1	BSA					
Date d'assemblée	22/11/2002	28/05/2004	28/06/2005	22/06/2006	24/06/2008	18/05/2010
Date du directoire	-	14/06/2004	01/07/2005 et 27/03/2006	26/03/2007	24/06/2008	03/02/2011
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	7 100	13 940	12 092	31 214	24 192	53 358
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux.....	0	13 940	9 292	29 814	24 192	51 492
<i>Alain Munoz, Président du Conseil de surveillance</i>		<i>13 940</i>	<i>9 292</i>	<i>21 848</i>	<i>16 228</i>	<i>40 872</i>
<i>George Lasezkay, Vice-Président du Conseil de surveillance</i>				<i>7 966</i>	<i>7 964</i>	<i>10 620</i>
Point de départ de l'exercice des BSA	20/11/2003	14/06/2004	01/07/2005 et 27/03/2006	26/03/2007	24/06/2008	03/02/2011
Date d'expiration	20/11/2008	28/05/2013	28/06/2014	22/06/2015	24/06/2013	03/02/2019
Prix de souscription	6,18	6,33	6,33	8,80	8,80	3,40
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions ne pouvant être souscrites en raison de l'annulation ou de la caducité de BSA	7 100	0	0	0	0	0
Nombre d'actions ne pouvant être souscrites en raison du renoncement des bénéficiaires aux BSA (voir le paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence)	—	13 940	10 692	31 214	24 192	0
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSA restants	0	0	1 400	0	0	53 358

Le tableau suivant (Tableau 8 - 2) récapitule l'historique des attributions de BCE par la Société :

Tableau 8-2	BCE							
Date d'assemblée	22/11/2002	28/05/2004	28/06/2005	28/06/2005	28/06/2005	22/06/2006	22/06/2006	15/05/2007
Date du directoire	-	14/06/2004	01/07/2005	27/03/2006	27/03/2006	26/03/2007	26/03/2007	27/03/2008
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	110 748	48 986	9 246	14 040	80 648	121 218	72 654	187 306
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux.....	0	41 988	0	0	41 988	66 028	17 044	17 044
<i>Jérôme Martinez, Président du Directoire.....</i>	<i>0</i>	<i>41 988</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>41 988</i>	<i>66 028</i>	<i>17 044</i>	<i>17 044</i>
Point de départ de l'exercice des BCE	22/11/2002	14/06/2004	01/07/2003	27/03/2006	27/03/2006	26/03/2007	26/03/2007	27/03/2008
Date d'expiration.....	21/11/2008	14/06/2012	01/07/2010	27/03/2011	27/03/2014	26/03/2015	26/03/2012	29/05/2012
Prix de souscription	6,18	6,33	6,33	6,33	6,33	8,80	8,80	8,80
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence.....	20 000	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions ne pouvant être souscrites en raison de l'annulation ou de la caducité de BCE.....	90 748	0	9 246	0	0	0	0	57 260
Nombre d'actions ne pouvant être souscrites en raison du renoncement des bénéficiaires aux BCE (voir le paragraphe 21.1.4.4 du présent document de référence).....	0	41 988	—	7 390	41 988	60 028	42 560	83 490
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des BCE restants.....	0	6 998	0	6 650	38 660	55 190	30 094	46 556

Le tableau suivant (Tableau 9) récapitule les options de souscription d'actions et autres titres donnant accès au capital consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires ainsi que les options levées ou autres titres donnant accès au capital exercés par ces derniers durant l'exercice 2010 :

Tableau 9	Options ou titres donnant accès au capital consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées ou titres donnant accès au capital exercés par ces derniers
Options et titres donnant accès au capital consentis durant l'exercice 2010	Néant
Options levées ou titres donnant accès au capital exercés durant l'exercice 2010	Néant

Le tableau suivant (Tableau 10) apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux membres du Directoire :

Tableau 10	Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux membres du Directoire			
	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire ⁽¹⁾	Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement des fonctions	Indemnités relatives à une clause de non concurrence ⁽³⁾
Jérôme Martinez , Président du Directoire	Oui	Oui	Oui ⁽²⁾	Oui
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles	Oui	Oui	Non	Oui
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier.....	Oui	Oui	Non	Non

(1) La Société a mis en place un plan de retraite complémentaire à cotisations définies au profit des membres du Directoire. Les montants versés dans le cadre de ce régime de retraite complémentaire au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'élevaient à 16 106 euros.

(2) Cette indemnité est d'un montant de six mois de salaire brut.

(3) Pour Jérôme Martinez et Philippe Dupont, la clause de non concurrence a une durée de 24 mois. Si elle n'est pas levée par la Société, la contrepartie mensuelle financière est de 33% du salaire mensuel pendant deux ans.

15.2 MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNEES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES

Voir note 10 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence.

CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

16.1.1 Directoire

Réunions du Directoire

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres.

Le président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec des tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui portent alors le titre de « directeur général ».

Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire qui doit obligatoirement être présent.

Le Directoire ne délibère valablement que si au moins la moitié de ses membres sont présents. Tout membre du Directoire peut se faire représenter ou participer aux réunions par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication. Aucun membre du Directoire ne peut disposer de plus d'un mandat. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des voix présentes et représentées.

Le Directoire s'est réuni sept fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le taux moyen de présence des membres ayant été de 67%. Depuis le début de l'exercice 2011, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, le Directoire s'est réuni deux fois, le taux moyen de présence des membres ayant été de 83%.

Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

Outre les cas prévus à l'article L. 225-68 du Code de commerce, les décisions suivantes sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil de surveillance conformément aux statuts:

- « – *le principe d'une utilisation par le Directoire d'une délégation de compétence relative à une émission de valeurs mobilières, consentie par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires ;*
- *tout projet de cession de tout ou d'une partie substantielle du fonds de commerce de la Société ;*
- *la rémunération des dirigeants sociaux, et tous avantages nouveaux qui leur seraient accordés ;*
- *tout projet de nomination de nouveaux Commissaires aux comptes de la Société. »*

L'autorisation du Conseil de surveillance doit alors être prise à la majorité des deux-tiers des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés.

De plus, le Directoire doit informer au préalable le Conseil de surveillance de ses projets de décisions relatives aux points suivants :

- « – *définition et révision du plan de développement de la Société ;*
- *budget annuel de la Société ainsi que toute modification ultérieure du budget annuel ;*
- *total des emprunts à court terme excédant 1/12ème de la dépense prévue au budget annuel ;*

- investissements corporels ou incorporels non budgétisés d'un montant unitaire supérieur à 1 000 000 euros ;
- ainsi que toute information significative concernant l'activité de la Société, telle que refus ou octroi d'un agrément réglementaire, communication significative entre la Société et les autorités réglementaires, résultat d'évaluation technique ou d'expertise concernant les nouveaux produits, litige potentiel ou en cours (notamment ceux portant sur les dirigeants, les opérationnels et la propriété intellectuelle). »

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de direction de la Société. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

Les objectifs du Directoire, en ligne avec la stratégie de la Société, sont arrêtés annuellement par le Conseil de surveillance. Ces objectifs sont ensuite déclinés quantitativement pour chacun des membres du Directoire. Au terme de chaque exercice, le Conseil de surveillance détermine si les objectifs ont été atteints. De l'atteinte de ces objectifs dépend, au niveau individuel, l'attribution des bonus (voir le paragraphe 15.1 du présent document de référence).

16.1.2 Conseil de surveillance

Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil dans les quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil de surveillance lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance. Hors ce cas, l'ordre du jour est arrêté par le Président et peut n'être fixé qu'au moment de la réunion.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance, chaque membre du Conseil de surveillance disposant d'une voix et ne pouvant représenter plus d'un de ses collègues. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le Conseil de surveillance s'est réuni 11 fois, avec un taux moyen de présence des membres de 75%. Depuis le début de l'exercice 2009, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, le Conseil de surveillance de la Société s'est réuni quatre fois, avec un taux moyen de présence de 84%.

Le Conseil de surveillance a, au cours de l'exercice 2010, notamment délibéré sur les points suivants :

- Arrêté des comptes ;
- Discussion sur les activités de la Société ;
- Objectifs de la Société pour 2010 et 2011 et budget prévisionnel ;
- Suivi des processus de recrutement et des politiques de rémunération ;
- Examen et approbation des conventions réglementées ;
- Analyse des discussions en cours avec des partenaires potentiels ;
- Suivi de la préparation des programmes cliniques, notamment pour Cyclokate[®] et Catioprost[®] ;
- Suivi du processus d'introduction en bourse ; et
- Ajustement des structures de la Société à la suite de son introduction en bourse.

Pouvoirs du Conseil de surveillance

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

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives, en particulier celles énumérées au paragraphe 16.1.1 du présent document de référence.

Le Conseil de surveillance présente à l'Assemblée générale annuelle ses observations sur le rapport de gestion du Directoire et les comptes de l'exercice. Le Président du Conseil de surveillance doit joindre à ce rapport un rapport rendant compte des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance ainsi que des procédures de contrôle interne mise en place par la Société.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

Le Conseil de surveillance a adopté le 20 septembre 2010 un règlement intérieur, reproduit en Annexe VI au présent document de référence.

16.2 CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION OU DE SURVEILLANCE ET LA SOCIÉTÉ

Il n'existe actuellement aucun contrat de service entre les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance et la Société.

16.3 COMITÉS ET CONSEIL SCIENTIFIQUE

16.3.1 Comité d'audit

Le Comité d'audit a été créé en septembre 2010. Les membres du Comité d'audit ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société
Alain Munoz	Président du Conseil de surveillance
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier	Membre du Conseil de surveillance
Edmond de Rothschild Investments Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski	Membre du Conseil de surveillance

La composition du Comité d'audit est conforme aux dispositions de l'article L. 823-19 du Code de commerce et aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise Middledext.

Le Comité d'audit a pour principale attribution d'examiner les comptes semestriels et annuels, ainsi que toute autre information financière significative, afin d'éclairer le Conseil de surveillance sur leur contenu et de veiller à la fiabilité et la qualité des informations. Il a également pour mission de faire des recommandations au Conseil de surveillance sur le contrôle interne.

Sans entrer dans le détail des comptes, le Comité a pour responsabilité, dans ce cadre, d'apprécier la fiabilité du système d'information qui concourt à leur établissement ainsi que la validité des positions prises pour traiter les opérations significatives.

Il examine les opérations financières importantes à l'occasion desquelles aurait pu ou pourrait se produire un conflit d'intérêt.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Conseil de surveillance peut également lui confier la mission de:

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,
- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société ou de l'une de ses filiales et sa mise en œuvre.

Depuis sa création, le Comité d'audit s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 100%. Le Comité d'audit a, depuis sa création, notamment délibéré sur l'analyse des structures de gouvernance et de contrôle interne de la Société à la suite de son introduction en bourse et sur l'analyse et la revue des comptes 2010.

16.3.2 Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations a été mis en place au sein de la Société en 2003. Ses attributions et ses règles de fonctionnement ont été formalisées en septembre 2010 par le Conseil de surveillance, à l'occasion de l'adoption de son règlement intérieur.

Les membres du Comité des rémunérations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

<u>Nom</u>	<u>Lien avec la Société</u>	<u>Membre du Comité des rémunérations depuis</u>
Alain Munoz	Président du Conseil de surveillance	2003
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier	Membre du Conseil de surveillance	2006
Kurma Life Sciences Partners., représentée par Rémi Droller	Membre du Conseil de surveillance	2006
Edmond de Rothschild Investments Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski	Membre du Conseil de surveillance	2006

Le Comité a pour principales attributions :

- La rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :
 - recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;
 - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
 - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;
- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;
- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;
- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- La composition des comités du Conseil ;
- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et
- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

Au cours de l'exercice 2010, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 88%. Il a notamment délibéré sur l'augmentation de la masse salariale, les plans d'intéressement et les primes accordées dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société.

16.3.3 Conseil scientifique

Le Conseil scientifique a été mis en place au sein de la Société en décembre 2004.

Les membres du Conseil scientifique ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

<u>Nom</u>	<u>Lien avec la Société</u>	<u>Membre du Conseil scientifique depuis</u>
Pr. Christophe Baudouin, Président du Conseil scientifique	Consultant	2004

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Pr. Simon Benita	Consultant	2004
Pr. Penny Asbell	Consultant	2004
Pr. Francine Behar Cohen	Consultant	2004
Pr. Patrick Couvreur	Consultant	2004
Pr. Michael Lemp	Consultant	2005
Pr. Kazuo Tsubota	Consultant	2004

Professeur Christophe Baudouin (France) : président du Conseil scientifique, professeur d'ophtalmologie à l'Hôpital des Quinze-Vingt de Paris, directeur-associé de l'unité Inserm U598 « Physiopathologie des maladies oculaires – Innovations thérapeutiques » (Université de Paris V), président de la Société Ophtalmologique de Paris, spécialiste de la sécheresse oculaire, de l'allergie et du glaucome.

Professeur Simon Benita (Israël) : co-fondateur de Novagali Pharma, professeur à l'école de pharmacie de l'Université Hébraïque de Jérusalem, spécialiste des procédés d'administration (*drug delivery*), des nanotechnologies et des nanoémulsions cationiques.

Professeur Penny Asbell (Etats-Unis) : professeur d'ophtalmologie au *Mount Sinai Hospital* de New York, directrice du centre de chirurgie réfractive et du service des maladies cornéennes, spécialiste de la sécheresse oculaire et de la chirurgie réfractive.

Professeur Francine Behar-Cohen (France) : professeur d'ophtalmologie à l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu de Paris, directrice de l'unité Inserm U598 « Physiopathologie des maladies oculaires – Innovations thérapeutiques » (Université de Paris V), spécialiste des maladies rétinienne et de la chirurgie rétinienne.

Professeur Patrick Couvreur (France) : professeur de pharmacie à l'Université de Paris XI – Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, directeur de l'Unité CNRS UMR 8612 « Physico-Chimie – Pharmacotechnie – Biopharmacie » (Paris XI), membre du *Board of Pharmaceutical Sciences* de la Fédération Internationale de Pharmacie, spécialiste de l'administration de médicaments et des nanotechnologies.

Professeur Michael Lemp (Etats-Unis) : professeur clinique d'ophtalmologie (Universités Georgetown et George Washington-Washington), éditeur en chef de « *The Ocular Surface* ».

Professeur Kazuo Tsubota (Japon) : titulaire de la chaire d'ophtalmologie à l'école de médecine de l'Université de Keio (Tokyo) et au Collège Dentaire de Tokyo (Hôpital Général d'Ichikawa), spécialiste de la cornée, de la sécheresse oculaire et de la chirurgie réfractive.

Le Conseil scientifique a pour rôle principal de formuler des avis et des recommandations au Conseil de surveillance relatifs aux activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement. Le Conseil scientifique ne s'est pas réuni au cours de l'exercice 2010. Ses membres ont cependant été consultés individuellement et ponctuellement. Une réunion formelle est envisagée pour l'exercice 2011.

16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Au regard de l'activité de la Société, de son fonctionnement et de sa taille, le Conseil de surveillance a décidé lors de sa réunion du 20 avril 2011 d'adopter le Code de gouvernement d'entreprise Middledext pour les valeurs moyennes et petites (publié en décembre 2009).

Le rapport du Président du Conseil de surveillance (en Annexe IV au présent document de référence) analyse la conformité des mécanismes de gouvernance de la Société au Code Middledext. La Société estime respecter l'ensemble des recommandations du Code Middledext. Par ailleurs, il est précisé que le Conseil de surveillance, lors de sa réunion du 20 avril 2011, a pris connaissance des éléments présentés dans les rubriques points de vigilance du code Middledext.

16.5 INFORMATION REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3 DU CODE DE COMMERCE

Structure du capital de la Société

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11

Voir le paragraphe 18.4 du présent document de référence.

Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance

Voir le chapitre 18 du présent document de référence.

Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

La Société n'a pas connaissance de l'existence d'engagement pouvant entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

Pouvoirs du Directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

Voir le chapitre 21 du présent document de base.

Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société ;

Néant.

Accords prévoyant des indemnités pour les membres du Directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Voir le paragraphe 15.1 du présent document de référence.

CHAPITRE 17. SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la convention collective de l'industrie pharmaceutique. La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

17.1.1 Effectifs

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le nombre d'employés est de 43.

Au 31 décembre 2010, la Société comptait 40 employés (dont 27 cadres). L'âge moyen du personnel était de 35 ans.

Le taux de féminisation de l'effectif est de 53%. 52% des femmes employées par la Société sont des cadres et les femmes représentent 42% de l'effectif cadre.

La Société confie depuis 2008 la responsabilité de la gestion de l'hygiène et de la sécurité à une collaboratrice dans le cadre d'un contrat de mise à disposition en temps partagé.

Au 31 décembre 2010, le personnel de la société est réparti de la façon suivante ⁽¹⁾ :

Direction (Comité de direction opérationnelle).....	6
Scientifiques (docteurs en sciences, médecine et pharmacie)	10
Ingénieurs et techniciens	24
Autres (personnel de soutien).....	9

(1) Certains employés peuvent être comptabilisés dans plusieurs catégories.

17.1.2 Politique de recrutement et mouvement du personnel

La société a recruté huit salariés en 2010. 37% de ces embauches concernent le département de recherche et développement et 62% sont des postes de cadres. Les contrats à durée déterminée représentent 25 % des recrutements : un contrat pour le remplacement d'un congé individuel de formation et un contrat dans le cadre d'un accroissement d'activité.

L'objectif de la Société est de se donner les moyens humains nécessaires pour optimiser sa politique de développement et d'innovation produits.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, six salariés ont démissionné (dont cinq cadres). Les salariés sous contrat à durée indéterminée restent en moyenne quatre ans au sein de la Société. Aucun licenciement n'a été effectué par la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Les risques liés au recrutement sont détaillés au paragraphe 4.3 du présent document de référence.

17.1.3 Organisation du temps de travail

Les contrats de travail de l'ensemble des salariés sont soumis au Code du travail français et dépendent de la convention collective de l'industrie pharmaceutique. La Société applique un horaire de 39 heures par semaine et mensualise les heures supplémentaires au-delà de la 35^{ème} heure. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, 6 518 heures supplémentaires ont été effectuées.

L'entreprise favorise également le temps partiel. Au 31 décembre 2010, la Société comptait deux contrats à temps partiel, l'un de ces contrats concernant un homme qui a souhaité bénéficier d'un congé parental d'éducation. Les réductions de temps de travail se font uniquement à la demande des salariés.

La Société a enregistré un taux d'absentéisme au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 de 3,75%. Cet absentéisme est dû à des arrêts maladie de courte durée.

17.1.4 Rémunération

La Société a une politique de rémunération basée sur la reconnaissance de l'investissement personnel et des performances individuelles et globales.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la Société a accordé des augmentations collectives de 2,75%. A cette mesure s'ajoutent des augmentations individuelles. Au cours l'exercice clos le 31 décembre 2010, 11 salariés ont eu une promotion (36% des non-cadres, 23% des cadres et plus de 28% des femmes). Ces dernières représentent 54% de l'ensemble des promotions.

L'évolution des charges de personnel est décrite au paragraphe 9.2.1.3 du présent document de référence.

La Société n'a jamais dégagé de bénéfice et n'est donc 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. La société offre cependant de réelles perspectives professionnelles à ses salariés et donne l'opportunité à des jeunes diplômés d'évoluer vers des postes à responsabilité et/ou d'encadrement.

Enfin, la Société veille au strict respect de l'égalité professionnelle entre hommes et femmes. Les femmes disposent, à compétences égales, de niveaux de rémunérations équivalents à ceux des hommes.

17.1.5 Relations professionnelles

La Société n'a ni représentants syndicaux ni comité d'entreprise mais une délégation du personnel constituée de deux membres titulaires et d'un suppléant. Les dernières élections se sont tenues le 30 mars 2010.

Les relations sociales dans la Société sont basées sur le dialogue : les délégués du personnel et la directrice des ressources humaines organisent des réunions mensuelles pour échanger, informer et recueillir les demandes ou questions des salariés.

17.1.6 Conditions d'hygiène et de sécurité

La Société est particulièrement sensible au respect de la réglementation et à la protection des personnes. Un salarié à temps partagé aux compétences spécifiques dans le domaine de l'hygiène, de la sécurité des salariés et de l'environnement a ainsi été recruté par la Société.

Le risque chimique est le risque majeur auquel les salariés de la Société sont exposés, plus particulièrement lors de la manipulation des principes actifs ou des solvants. Afin de maîtriser ce risque, les mesures de prévention prises au sein de la structure sont les suivantes :

- Les accès aux laboratoires de recherche et développement sont limités au personnel des laboratoires munis d'équipement de protection ;
- Des mesures de confinement sont systématiquement appliquées lors de la manipulation des principes actifs à l'état de poudre via l'utilisation de zones à atmosphère contrôlée (salle cytotoxique et pilote de production) ; ces conditions permettent à la fois de protéger le manipulateur, d'éviter les contaminations croisées des produits et d'éviter les pollutions de l'air ; l'accès à ces zones est limité au personnel spécifiquement formé ;
- Une surveillance accrue de l'efficacité des systèmes de ventilation et du système de renouvellement d'air permet de limiter les expositions aux solvants et d'assurer un renouvellement d'air constant au sein des laboratoires de contrôle qualité ; des mesures sont prises afin de s'assurer que le niveau d'exposition aux solvants est inférieur aux limites légales, même en cas de défaillance momentanée des équipements de protection ;
- L'étude de la dangerosité des substances manipulées est réalisée au travers des fiches de données de sécurité en amont de leur insertion dans les processus de fabrication ; ces informations sont systématiquement transmises au personnel de laboratoire ;
- Par mesure de précaution, les femmes enceintes sont retirées des postes nécessitant la manipulation de substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques. Elles sont incitées à déclarer au plus tôt leur grossesse pour une adaptation de leur poste ;

- Des salariés sont formés pour être sauveteurs secouristes du travail ; ils suivent une mise à niveau annuelle (et non biannuelle comme l'exige la réglementation) ;
- Pour chaque salarié, un bilan annuel de son exposition à des substances dangereuses est préparée et transmise au médecin du travail afin d'adapter son suivi médical ;
- Une veille réglementaire est assurée afin de conformer les activités de la Société et celles de ses sous-traitants à la réglementation en vigueur ; et
- La Société a mis en place un plan de prévention en cas de pandémie.

La Société mène également une politique de prévention avec ses CMOs. La politique adoptée par la Société en matière d'hygiène et de sécurité permet de s'assurer des meilleurs moyens de protection compte-tenu des différentes phases de fabrication et de la configuration des unités de production de la Société.

17.1.7 Formation

Au regard de l'environnement dans lequel elle évolue, la Société s'investit dans le maintien et le développement des compétences de ses salariés. La Société applique la législation en vigueur relative au droit individuel à la formation et donne une place importante à la mise en place annuelle d'un plan de formation.

Le budget formation pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'élevait à 35 381 euros (19 901 euros au titre du plan de formation, 11 056 euros dans le cadre de la période de professionnalisation et 4 422 euros dans le cadre du congé individuel de formation).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, plus de 67% des salariés ont bénéficié d'au moins une action de formation. Le nombre d'heures consacrées à la formation (hors congé individuel de formation) représente l'équivalent de 33 heures de formation en moyenne par salarié formé.

Les dépenses effectuées dans le cadre du congé individuel de formation se sont élevés à 1 500 euros en 2010 et ont concerné un salarié ayant bénéficié de 1 368 heures de cours. Sept salariés ont bénéficié du droit individuel à la formation (208 heures de cours).

La politique de formation de la société consiste à promouvoir le développement des compétences, l'évolution de chacun et l'adaptation permanente aux évolutions des activités et des nouveaux métiers. La société met donc l'accent sur les formations de types techniques, linguistiques et de développement personnel.

17.1.8 Œuvres sociales

La Société étudie actuellement les modalités selon lesquelles elle pourrait s'impliquer dans le tissu associatif local.

17.1.9 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

La Société n'employant pas de travailleurs handicapés, elle a versé en 2010 une contribution de 26 400 euros à l'AGEFIPH.

17.1.10 Sous traitance

La recherche et développement, le pilotage des études cliniques, les enregistrements, l'assurance qualité et le suivi de la commercialisation et des fonctions supports clés tels que l'informatique, les ressources humaines, le contrôle de l'hygiène et de la sécurité sont des fonctions assurées en interne.

Cependant, pour optimiser son efficacité et améliorer ses performances, la société développe des partenariats avec de nombreux centres de recherche, des universités et des consultants indépendants. Elle a également recours à la sous-traitance dans les secteurs suivants : essais précliniques et cliniques, production, logistique, distribution, commercialisation (réseaux de forces de ventes externes), gestion des paies, maintenance informatique et organes de sécurité et entretien des locaux.

17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ

17.2.1 Tableau de synthèse de la participation actuelle et potentielle au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale

Le tableau ci-dessous présente, de manière synthétique, pour chacun des membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle de la Société, le nombre d'actions détenues à la date d'enregistrement du présent document de référence, ainsi que le nombre d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des divers bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et après acquisition définitive des actions gratuites (voir le chapitre 21 du présent document de référence pour une description de ces titres).

Membres du Directoire, du Conseil de surveillance ou du Comité de direction opérationnelle	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾ (II)	Total (III) (I+II)	Nombre total d'actions nouvelles après exercice des BSA, BCE et acquisition définitive des actions gratuites (IV)	Total (III+IV)	Pourcentage du capital dilué ⁽²⁾
Membres du Directoire						
Jérôme Martinez.....	28 887	0	28 887	250 720	279 607	1,65
Philippe Dupont	10 900	0	10 900	18 000	28 900	0,17
Philip Parkinson.....	12 772	0	12 772	0	12 772	0,08
Membres du Conseil de surveillance						
Alain Munoz	61 310	0	61 310	40 872	102 182	0,60
George Lasezkay.....	15 932	0	15 932	10 620	26 552	0,16
Galinova S.A. représentée par Zvika Weiss	496 000	0	496 000	0	496 000	2,92
CDC Innovation S.A.S., représentée par Chantal Parpex ..	2	1 191 906 ⁽³⁾	1 191 908	0	1 191 908	7,02
Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski.....	2	2 543 876	2 543 878	0	2 543 878	14,97
Sigefi Ventures Gestion S.A., représentée par Bernard Chauvin	2	1 256 336	1 256 338	0	1 256 338	7,40
Auriga Partners S.A. représentée par Philippe Peltier.....	2	2 229 776	2 229 778	0	2 229 778	13,13
Kurma Life Sciences Partners, représentée par Rémi Droller.....	1	1 872 322 ⁽⁴⁾	1 872 323	0	1 872 323	11,02
Membres du Comité de direction opérationnelle						
Geneviève Garrigos.....	19 525	0	19 525	18 888	38 413	0,23
Ronald Buggage.....	0	0	0	54 000	54 000	0,33
Total	645 336	9 094 216	9 739 551	393 100	10 132 651	59,65
Autres actionnaires ⁽⁵⁾	—	—	6 534 981	320 606	6 855 587	40,35
Total	—	—	16 274 532	713 706	16 988 238	100,00

(1) Sont visées par « entités liées » les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (contrat de travail ou autre).

(2) Le capital dilué est calculé après exercice ou conversion théorique de la totalité des BSA et BCE (tels que définis au chapitre 21 du présent document de référence) et acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

(3) Ce chiffre comprend 157 898 actions détenues par UFF Innovation, un fonds dont la société de gestion est Crédit Agricole Asset Management Capital Investors. Cette société a cependant consenti une délégation de gestion à CDC Innovation S.A.S.

(4) Ce chiffre correspond aux actions détenues par IDInvest Partners (anciennement AGF Private Equity), qui a conclu avec Kurma Life Sciences Partners une délégation de gestion.

(5) Cette ligne comprend 543 066 actions détenues par FCJE, un fonds d'investissement qui fait partie du groupe CDC.

17.2.2 Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les intérêts des membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle dans le capital de la Société se présentent comme suit :

Membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle	Nombre d'actions	Pourcentage du capital et des droits de vote⁽¹⁾
Membres du Directoire		
Jérôme Martinez.....	28 887	0,18
Philippe Dupont.....	10 900	0,07
Philip Parkinson.....	12 772	0,08
Membres du Conseil de surveillance		
Alain Munoz.....	2	ns
George Lasezkay.....	2	ns
Galinova S.A., représentée par Zvika Weiss.....	496 000	3,05
CDC Innovation S.A.S., représentée par Chantal Parpex.....	2	ns
Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski.....	2	ns
Sigefi Ventures Gestion S.A., représentée par Bernard Chauvin.....	2	ns
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier.....	2	ns
Kurma Life Sciences Partners, représentée par Rémi Droller.....	1	ns
Membres du Comité de direction opérationnelle		
Geneviève Garrigos.....	19 525	0,12
Ronald Buggage.....	0	0,00

(1) Calculé par rapport au montant du capital social de la Société tel qu'il s'établit à la date d'enregistrement du présent document de référence.

17.2.3 Options de souscription et d'achat d'actions

La Société n'a pas émis d'options de souscription ou d'achat d'actions. Il est cependant précisé que l'Assemblée générale de la Société du 18 mai 2010 a autorisé, dans sa 25^{ème} résolution, le Directoire à consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société.

17.2.4 Actions de la Société attribuées gratuitement aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

La Société a attribué aux membres du Directoire et aux membres du Comité de direction opérationnelle non membres du Directoire les actions gratuites suivantes (ces actions gratuites sont présentées plus en détail au paragraphe 21.1.4.3 du présent document de référence) :

Membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité de direction opérationnelle	Nombre d'actions gratuites	Pourcentage du capital dilué⁽¹⁾
Membres du Directoire		
Jérôme Martinez.....	250 720	1,48
Philippe Dupont.....	18 800	0,11
Philip Parkinson.....	-	-
Membre du Comité de direction opérationnelle		
Geneviève Garrigos.....	18 888	0,11
Ronald Buggage.....	54 000	0,33

(1) Le capital dilué est calculé après exercice ou conversion théorique de la totalité des BSA et BCE et acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

17.2.5 Autres titres donnant accès au capital

17.2.5.1 Bons de souscription d'actions souscrits par des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

Le tableau ci-dessous présente les BSA souscrits par les membres du Conseil de surveillance à la date d'enregistrement du présent document de référence (ces BSA sont présentés plus en détail au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence).

Nom	BSA	Total des actions potentielles	Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾
Alain Munoz.....	40 872	40 872	0,24
George Lasezkay.....	10 620	10 620	0,06
Total BSA	51 492	51 492	0,30

(1) Le capital dilué est calculé après exercice ou conversion théorique de la totalité des BSA et BCE et acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

Les membres du Directoire de la Société et les membres du Comité de direction opérationnelle de la Société ne sont pas titulaires de BSA.

17.2.5.2 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribués aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

Les membres actuels du Directoire et du Comité de direction opérationnelle ne détiennent plus de BCE à la date d'enregistrement du présent document de référence.

A cette date, 92 074 BCE sont en circulation, détenus par des anciens salariés et mandataires sociaux de la Société. Ils sont décrits plus avant au paragraphe 21.1.4.4 du présent document de référence.

17.3 INTÉRESSEMENT DES SALARIÉS

17.3.1 Accords de participation et d'intéressement

17.3.1.1 Participation

La Société ayant moins de 50 salariés, elle n'a pas mis en place d'accord de participation au bénéfice de ses salariés.

17.3.1.2 Intéressement

Néant.

17.3.2 Options de souscription ou d'achat d'actions

Néant.

17.3.3 Actions de la Société attribuées gratuitement

Voir le paragraphe 21.1.4.3 du présent document de référence.

17.3.4 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

La Société a souhaité faire bénéficier certains de ces salariés de BCE et a, à ce titre, mis en place plusieurs plans (ces BCE sont présentés plus en détail au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence).

17.3.5 Epargne salariale

La Société a mis en place le 26 juin 2007 un plan d'épargne d'entreprise. Tous les salariés peuvent participer au plan sans délai d'ancienneté. Les salariés ayant quitté l'entreprise suite à un départ à la retraite ou en préretraite pourront continuer à effectuer des versements au plan à condition d'avoir effectué au moins un versement avant leur départ et sans toutefois bénéficier de l'abondement.

Le plan peut être alimenté par les versements volontaires des épargnants, le transfert de sommes détenues dans le cadre d'un plan d'épargne salariale et l'abondement de l'entreprise.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à ce que le montant annuel de ses versements ne soit pas inférieur à 100 euros sans qu'aucune périodicité ne soit imposée. Le montant total des versements annuels volontaires effectué par chaque épargnant ne peut excéder 25% de :

- sa rémunération annuelle brute s'il est salarié ;
- ses pensions de retraite annuelles brutes s'il est retraité ;
- son revenu professionnel soumis à l'impôt sur le revenu s'il est dirigeant autorisé à participer au plan.

L'aide de l'entreprise consiste en la prise en charge des frais de tenue de compte des épargnants (cette prise en charge cesse après le départ de celui-ci) et les frais de tenue de conseils de surveillance des fonds commun de placement (FCPE). Aucun abondement spécifique autre n'est prévu à la charge de l'entreprise.

Les sommes versées sont affectées à la souscription de parts de FCPE, au choix de l'épargnant, parmi une sélection constituée de trois FCPE diversifiées. Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du dernier jour du sixième mois de l'année d'acquisition de ces parts.

Exceptionnellement, en juillet 2010, à l'occasion de l'admission aux négociations sur Euronext Paris des titres de la Société, les versements volontaires des adhérents du plan, affectés uniquement pour la souscription d'actions de la Société dans le cadre de l'offre réservée aux salariés, ont pu faire l'objet d'un abondement de la Société exclusivement versé en actions.

CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 RÉPARTITION DU CAPITAL SOCIAL ET DES DROITS DE VOTE

A la connaissance de la Société, l'actionnariat de la Société est le suivant. Certains des actionnaires de la Société détiennent ces actions directement ou au travers d'entités liées, c'est-à-dire placées sous contrôle commun d'une autre entité au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou gérées par une même société de gestion. A ce titre, le tableau ci-après n'indique que la participation globale au capital de ces entités liées.

Actionnaires	Actions et droits de vote					
	Au 31 décembre 2010		Au 31 décembre 2009		Au 31 décembre 2008	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Mandataires sociaux	9 720 026	59,73	4 891 838	76,92	4 891 838	76,92
<i>Membres du Conseil de surveillance dont :</i>	9 667 467	59,40	4 891 838	76,92	4 891 838	76,92
CDC Innovation ⁽¹⁾	1 191 908	7,32	1 191 908	18,74	1 191 908	18,74
Auriga Partners ⁽²⁾	2 229 778	13,70	1 152 236	18,12	1 152 236	18,12
Edmond de Rothschild Investment Partners ⁽²⁾	2 543 878	15,63	840 676	13,22	840 676	13,22
Siparex / Sigefi ⁽²⁾	1 256 338	7,72	608 742	9,57	608 742	9,57
Galinova.....	496 000	3,05	496 000	7,80	496 000	7,80
Kurma Life Sciences Partners / IDInvest Partners ⁽³⁾ ..	1 872 323	9,57	602 272	9,47	602 272	9,47
Galinova.....	496 000	3,05	496 000	7,80	496 000	7,80
<i>Membres du Directoire</i>	52 559	0,32	-	-	-	-
Autres actionnaires	6 554 506	40,27	1 468 044	23,08	1 468 044	23,08
FCJE ⁽⁴⁾	1 064 458	6,54	543 066	8,54	543 066	8,54
123 Ventures.....	874 205	5,37	470 460	7,40	470 460	7,40
Crédit Agricole.....	-	-	93 610	1,47	93 610	1,47
Bernard Chauvin.....	344 917	2,12	113 636	1,79	113 636	1,79
BML Healthcare.....	245 460	1,51	-	-	-	-
Chevrillon & Associés.....	113 636	0,70	113 636	1,79	113 636	1,79
Mercure Epargne Longue.....	113 636	0,70	113 636	1,79	113 636	1,79
Ben Van der Kooij.....	20 000	0,12	20 000	0,31	20 000	0,31
Salariés ⁽⁵⁾	77 859	0,48	-	-	-	-
Autodétention.....	90 501	0,56	-	-	-	-
Public.....	3 609 834	22,18	-	-	-	-
TOTAL	16 274 532	100,00	6 359 882	100,00	6 259 882	

- (1) Comprend CDC Innovation, membre du conseil de surveillance et les entités qui lui sont liées, dont UFF Innovation, un fond dont la société de gestion est Crédit Agricole Asset Management Capital Investors. Cette société a consenti une délégation de gestion à CDC Innovation.
- (2) Comprend l'entité membre du Conseil de surveillance et les entités qui lui sont liées.
- (3) Kurma Life Sciences Partners est membre du Conseil de surveillance depuis le 16 décembre 2010. Cette entité a reçu une délégation de gestion d'IDInvest Partners (anciennement AGF Private Equity). Au 31 décembre 2010, les actions détenues par IDInvest Partners mais gérées par Kurma Life Sciences Partners sont, pour les besoins du présent tableau, intégrées dans la ligne de Kurma Life Sciences Partners. Aux 31 décembre 2009 et 2008, la ligne montre les actions détenues par IDInvest Partners, alors membre du Conseil de surveillance.
- (4) FCJE est un fond d'investissement qui fait partie du groupe CDC.
- (5) Salariés inscrits au nominatif pur (hors mandataires sociaux).

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun actionnaire détenant plus de 5% du capital ou de ses droits de vote. Par ailleurs, à la connaissance de la Société, il n'y a pas eu de variation significative de son actionnariat depuis le 31 décembre 2010, à l'exception de la déclaration d'un franchissement de seuil statutaire par Natixis AM le 10 janvier 2011 (qui détenait à cette date 298 000 actions, soit 1,83% du capital).

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires.

18.2 DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque action donne droit à une voix.

18.3 MODIFICATIONS INTERVENUES DANS LA RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES

Voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence.

18.4 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION

18.4.1 Engagement de conservation de titres de la Sociétés par ses principaux actionnaires

99,8% des actionnaires historiques de la Société et porteurs d'OCABSA se sont engagés, dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société :

- (a) A ne pas offrir, céder, prêter, mettre en gage ou céder directement ou indirectement des actions ou d'autres titres de capital de la Société, ni à effectuer toute opération ayant un effet économique similaire, ni à annoncer publiquement leur intention de procéder à de telles opérations jusqu'à la date la plus proche entre (i) la date de signature d'un contrat de partenariat entre la Société et un tiers portant sur Cyclokat[®] et (ii) le 30 juin 2012. Cet engagement est consenti sous réserve des exceptions suivantes :
- les transferts d'actions souscrites dans le cadre de l'introduction en bourse ou achetés sur le marché; et
 - les transferts d'actions entre fonds ou véhicules d'investissements gérés par l'actionnaire en question, à conditions que ce fonds ou véhicule d'investissement soit lié par les termes de l'engagement de conservation.
- (b) Puis, passé la date visée au (a) ci-dessus et jusqu'à la date la plus proche entre (i) la date de signature d'un contrat de partenariat entre la Société et un tiers portant sur Catioprost[®] et (ii) le 31 décembre 2011, à ne céder ou transférer des actions de la Société que de manière ordonnée ou hors marché, étant entendu que ces ventes ordonnées seraient mises en oeuvre par Bryan, Garnier & Co., et étant entendu en outre que, si les conditions suivantes sont remplies : (x) le volume quotidien moyen du nombre d'actions échangées sur Euronext Paris durant 20 jours de bourse consécutifs excède 150 000 actions et (y) pendant la même période, la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action excède 10 euros, les signataires seront relevés de leur engagement de conservation. Cet engagement est consenti sous réserve des exceptions suivantes :
- les transferts d'actions souscrites dans le cadre de l'introduction en bourse ou achetés sur le marché;
 - les transferts d'actions entre fonds ou véhicules d'investissements gérés par l'actionnaire en question, à conditions que ce fonds ou véhicule d'investissement soit lié par les termes de l'engagement de conservation ;
 - les transferts d'actions dans le cadre d'une offre publique d'achat des actions de la Société ; et
 - les transferts d'actions dans le cadre de la fusion de la Société avec une autre société.

18.4.2 Engagement d'abstention d'émission de titres de la Société

La Société s'est engagée vis-à-vis de Bryan, Garnier & Co., dans le cadre de son introduction en bourse, pendant une période de 180 jours calendaires à compter du 20 juillet 2010 (signature du contrat de garantie), à ne procéder à aucune émission, offre ou cession d'actions ou de valeurs mobilières donnant directement ou indirectement accès à des actions de la Société, sous réserves de certaines exceptions usuelles.

Sont ainsi exclus du champ d'application de cet engagement :

- les titres de capital qui pourraient être émis ou remis par la Société dans le cadre d'opérations réservées aux salariés et aux mandataires sociaux de la Société ;
- les actions qui pourraient être émises ou remises par la Société sur exercice de BSA ou de BCE ;
- les actions qui pourraient être émises par la Société à raison d'augmentations de capital réalisées par incorporation de réserves, bénéfices ou primes ;
- les actions qui pourraient être émises par la Société à raison d'augmentations de capital destinées à rémunérer des apports ou qui pourraient être émises à l'occasion d'opérations de fusion, pour autant que le (ou les) bénéficiaire(s) de l'augmentation de capital s'engage(nt) à conserver les actions ainsi émises en rémunération des apports ou d'opérations de fusion jusqu'à la fin de la période de 180 jours ci-dessus ;
- les actions qui pourraient être émises par la Société dans le cadre d'une offre publique hostile visant les titres de capital émis par la Société ; et
- les actions rachetées ou cédées par la Société dans le cadre de son programme de rachat d'actions, réalisées conformément à la réglementation applicable au travers, notamment, d'un contrat de liquidité.

18.5 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire ne détient, directement ou indirectement, une fraction du capital lui conférant la majorité des droits de vote dans les assemblées générales de la Société ;
- il n'existe aucun accord conclu entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer, sur la base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions dans les assemblées générales des actionnaires de la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient, directement ou indirectement, plus de 40% des droits de vote de la Société, susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

18.6 PACTES D'ACTIONNAIRES, CONCERTS ET ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

18.6.1 Pactes d'actionnaires

Néant

18.6.2 Concerts

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune action de concert entre les actionnaires.

18.6.3 Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord en place dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de contrôle.

CHAPITRE 19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

19.1.1 Description des conventions

Conventions visées à l'article L. 225-86 du Code de commerce qui ont été régulièrement autorisées et conclues au cours d'exercices antérieurs et dont l'exécution s'est poursuivie pendant l'exercice clos le 31 décembre 2010

Convention Galinova

Convention de remboursement de frais de déplacement du représentant permanent de Galinova au sein du Conseil de Surveillance de Novagali. A ce titre, Monsieur Zvika WEISS directeur administratif et financier d'Yssum est le représentant permanent de Galinova depuis le 18 juin 2009.

La société rembourse les frais de déplacement du représentant permanent dans le cadre de sa présence au Conseil de Surveillance de Novagali.

Le montant des frais de déplacement remboursés au titre de l'exercice 2010 s'élève à 3.235,00 €.

Convention Directoire

Convention mettant en place un plan de retraite complémentaire au profit des membres du Directoire de la société, à savoir Jérôme Martinez, Philip Parkinson, Sylvie Elia-Foeillet.

Par une décision en date du 18 décembre 2007, le Conseil de Surveillance de Novagali a approuvé la mise en place d'un régime de retraite complémentaire au profit des membres du Directoire en vertu de l'article 83 du Code Général des Impôts. Les membres du Directoire bénéficient de ce régime de retraite au titre de leur contrat de travail dont ils gardent le bénéfice en cumul de leur fonction de membre du Directoire.

Pour 2010, Sylvie Elia-Foeillet a également bénéficié de ce régime jusqu'à sa démission effective au 5 mars.

Les montants versés dans le cadre de ce régime de retraite complémentaire au titre de l'exercice 2010 s'élèvent à 16.106,19 €.

Conventions visées à l'article L. 225-86 du Code de commerce, conclues au cours de l'exercice 2009

Néant.

Etat récapitulatif des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales telles que visées à l'article L. 225-87 du Code de commerce et qui, en raison de leur objet ou de leurs implications, sont significatives pour les parties au titre de l'exercice écoulé

Néant.

19.1.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2010

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs

En application de l'article R. 225-57 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec la société Yssum

Nature et objet

Convention de remboursement de frais de déplacement du représentant permanent de la société Galinova. M. Zvika Weiss, directeur administratif et financier de la société Yssum, est le représentant permanent de Galinova depuis le 18 juin 2009 au sein du conseil de surveillance de votre société.

Modalités

Votre société rembourse les frais de déplacement du représentant permanent dans le cadre de sa présence au conseil de surveillance de votre société. Le montant des frais de déplacement remboursés au titre de l'exercice 2010 à M. Zvika Weiss s'élève à € 3.250.

Avec les membres du directoire de votre société

Nature et objet

Mise en place d'un plan de retraite complémentaire au profit des membres du directoire de votre société, à savoir MM. Jérôme Martinez, Philip Parkinson, ainsi que Mme Sylvie Elia-Foeillet, qui a quitté la société au cours de l'exercice 2010.

Modalités

Par une décision en date du 18 décembre 2007, le conseil de surveillance de votre société a autorisé la mise en place d'un régime de retraite complémentaire au profit des membres du directoire en vertu de l'article 83 du Code général des impôts. Les membres du directoire bénéficient de ce régime de retraite au titre de leur contrat de travail dont ils gardent le bénéfice en cumul de leur fonction de membre du directoire.

Le montant pris en charge dans le cadre de ce régime complémentaire au titre de l'exercice 2010 s'élève à € 16.106.

Paris et Neuilly-sur-Seine, le 26 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young et Autres

Grant Thornton
Membre Français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Sylvain Quagliaroli Olivier Bochet

CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1 COMPTES ANNUELS EN NORMES FRANÇAISES

20.1.1 Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2010

BILAN ACTIF				
RUBRIQUES	Montant brut	Amortissements	Net 31/12/2010	Net 31/12/2009
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de recherche et développement				
Concessions, brevets, droits similaires	471 241	261 696	209 544	242 890
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances & acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, outillage	1 644 754	1 181 722	463 032	323 367
Autres immobilisations corporelles	299 354	220 947	78 408	87 154
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations par M.E.				
Autres participations				
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés	75		75	75
Prêts				
Autres immobilisations financières	555 181		555 181	50 858
ACTIF IMMOBILISE	2 970 605	1 664 365	1 306 240	704 345
STOCKS ET EN-COURS				
Stocks de matières premières				
Stocks d'en-cours de production de biens				
Stocks d'en-cours de production de services				
Stocks de produits intermédiaires et finis				
Stocks de Marchandises				
Avances, acomptes versés sur commandes				
CREANCES				
Créances clients et comptes rattachés	228 457		228 457	126 408
Autres créances	1 325 076		1 325 076	2 203 718
Capital souscrit, appelé non versé				
Valeurs mobilières de placement	13 023 945		13 023 945	23 944
Disponibilités	5 144 083		5 144 083	4 720 037
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges constatées d'avance	660 060		660 060	142 393
ACTIF CIRCULANT	20 381 622		20 381 622	7 216 502
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursements des obligations				4 056
Ecart de conversion - actif				
TOTAL GENERAL	23 352 227	1 664 365	21 687 862	7 924 904

BILAN PASSIF

RUBRIQUES	Net 31/12/2010	Net 31/12/2009
Capital social ou individuel [dont versé : 1 301 963]	1 301 963	508 790
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	77 680 546	43 493 193
Ecart de réévaluation [dont écart équivalence :]		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(54 196 347)	(45 719 527)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	(7 540 056)	(8 476 820)
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
CAPITAUX PROPRES	17 246 106	(10 194 363)
Produit des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	696 258	457 895
AUTRES FONDS PROPRES	696 258	457 895
Provisions pour risques		4 056
Provisions pour charges		
PROVISIONS		4 056
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		15 000 005
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	4 862	2 711
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
DETTES D'EXPLOITATION		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 205 562	1 777 061
Dettes fiscales et sociales	904 781	877 540
DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	2 634	
COMPTES DE REGULARISATION		
Produits constatés d'avance	624 264	
DETTES	3 742 103	17 657 316
Ecarts de conversion – passif	3 395	
TOTAL GENERAL	21 687 862	7 924 904

COMPTE DE RESULTAT

RUBRIQUES	France	Export	31/12/2010	32/12/2009
Ventes de marchandises	92 093	488 162	580 254	426 317
Production vendue de biens				
Production vendue de services		10 000	10 000	6 591
CHIFFRE D'AFFAIRES NET	92 093	498 162	590 254	432 908
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			46 147	79 430
Reprises amortissements, provisions, transferts de charges			35 029	51 632
Autres produits			15	93
PRODUITS D'EXPLOITATION			671 446	564 064
Achats de marchandises (et droits de douane)			412 426	232 925
Variation de stock de marchandises				66 755
Achats matières premières, approvisionnements			354 747	312 880
Variation stocks (matières premières, approvisionnements)				
Autres achats, charges externes			4 461 190	6 611 224
Impôts et taxes et versements assimilés			126 484	120 673
Salaires et traitements			2 388 808	2 239 949
Charges sociales			1 127 021	964 969
Dotations amortissements sur immobilisations			187 794	241 664
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations provisions pour risques et charges				
Autres charges			118 526	96 142
CHARGES D'EXPLOITATION			9 176 995	10 887 181
RESULTAT D'EXPLOITATION			(8 505 550)	(10 323 117)
Bénéfice attribué ou Perte transférée				
Perte supportée ou Bénéfice transféré				
Produits financiers de participation				
Produits autres valeurs mobilières, créances immob.				
Autres intérêts et produits assimilés			79 813	20 964
Reprises sur provisions et transferts de charges			4 056	
Différences positives de change			10 925	39 574
Produits nets cessions valeurs mobilières de placement			19 742	24 409
PRODUITS FINANCIERS			114 536	84 947
Dotations financières amortissements, provisions				4 056
Intérêts et charges assimilées				1 066
Différences négatives de change			30 662	43 279
Charges nettes cessions valeurs mobilières de placement				
CHARGES FINANCIERES			30 662	48 401
RESULTAT FINANCIER			83 874	36 546
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(8 421 676)	(10 286 570)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				18 699
Produits exceptionnels sur opérations en capital			287	1 050
Reprises sur provisions et transferts de charges				
PRODUITS EXCEPTIONNELS			287	19 749
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion				
Charges exceptionnelles sur opérations en capital			5 595	601
Dotations exceptionnelles amortissements, provisions				
CHARGES EXCEPTIONNELLES			5 595	601
RESULTAT EXCEPTIONNEL			5 308	19 147
Participation salariés aux fruits de l'expansion				
Impôts sur les bénéfices			(886 928)	(1 790 603)
TOTAL des PRODUITS			786 269	668 761
TOTAL des CHARGES			8 326 325	9 145 581
BENEFICE ou PERTE			(7 540 056)	(8 476 820)

ANNEXE DES COMPTES INDIVIDUELS

Novagali Pharma SA (la « Société ») est une société pharmaceutique dont l'activité vise essentiellement le développement de médicaments en ophtalmologie destinés aux trois segments de l'œil ; la surface oculaire, le segment antérieur et le segment postérieur. La Société dispose de trois plates-formes technologiques brevetées ; Novasorb®, Eyeject®, et Li-Prodrug®.

I - FAITS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE

I.1 - Introduction en Bourse sur le marché Euronext

Afin de pouvoir financer ses différents projets de développement de produits, Novagali a réalisé son introduction en Bourse sur le marché Euronext en date du 21 juillet 2010 au prix de 3,40€ par action, comme présenté dans le communiqué de presse disponible sur le site internet de la Société. Le produit brut de l'émission s'est établi à 22 millions d'euros représentant 6 468 750 actions nouvelles.

Comme ils s'y étaient engagés avant l'introduction, tous les porteurs d'obligations convertibles ont apportés leurs titres à la conversion et exercés les BSA attachés, créant ainsi 3 409 092 actions nouvelles.

Les actions sont admises à la négociation sur NYSE Euronext Paris sous le code ISIN FR0010915553 et le mnémonique NOVA.

Les caractéristiques de cette opération sont détaillées au point 3.6.

I.2 - Financement OSEO-ISI de 9.4 millions d'euros

Le 15 avril 2010, la Société a obtenu l'accord pour un financement dans le cadre de son projet collaboratif Vitrena dans la rétinopathie diabétique, soutenu par l'OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle. Aucun traitement satisfaisant n'existe aujourd'hui pour soigner la rétinopathie diabétique, le projet Vitrena propose ainsi la mise au point d'un produit pharmaceutique particulièrement innovant, intégrant aussi bien le principe actif que son dispositif médical d'administration.

Le consortium, dont Novagali est le chef de file comprend le CNRS et deux entreprises privées Stanipharm et Crossject.

La durée prévue du projet Vitrena est de 4,5 ans pour un budget prévisionnel de 19,4 millions d'euros, permettant de financer les développements jusqu'en fin de phase II d'étude clinique. Pour ce projet le consortium sera financé à hauteur de 9,4 millions d'euros à travers des subventions et des avances remboursables. Novagali Pharma est le premier bénéficiaire du soutien public au projet (7,4 millions d'euros). Novagali a reçu une première subvention et avance en trésorerie pour un total de 683 k€ au cours du 2e semestre 2010.

I.3 - Prise de participation du management au capital de la Société

Le 12 juillet 2010 93 610 actions détenues par Crédit Agricole Private Equity ont été cédées aux membres de la Direction de la Société. Ces actions représentent 0,96% du capital de la société avant introduction en bourse et 0,58% du capital après augmentation de capital dans le cadre de l'introduction en bourse et exercice ou conversion de l'intégralité des instruments donnant accès au capital. Le prix des actions cédées a été déterminé en appliquant une décote de 75% du prix de l'offre fixé à 3,40 €.

I.4 - Autres évènements marquants

Poursuite du développement commercial de Cationorm® à l'exportation avec, au cours de l'exercice 2010, les lancements en Italie et au Portugal ainsi qu'au Liban, aux Philippines et au Maroc.

Pour Vékacia®, Novagali a reçu en février l'approbation par l'European Medicines Agency du protocole de la seconde étude pivot de phase III dans le cadre du PIP (plan d'investigation pédiatrique) de Cyclokat soumis en 2009 à l'agence.

Lancement de l'étude de phase II pour Catioprost® aux Etats-Unis en décembre 2010 chez les sujets atteints de glaucome et présentant une atteinte de la surface oculaire. Cette étude, qui doit inclure environ 100 patients, fait suite à des études précliniques réalisées au Mont Sinaï Hospital de New York et à l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris. Comparées à différents

traitements, actuellement commercialisés, ces études ont d'ores et déjà démontré l'efficacité de Catioprost® dans le contrôle de la pression oculaire.

Obtention d'un avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'étude clinique de phase III de Cyclokat®, émulsion cationique brevetée de Cyclosporine destinée au traitement de la sécheresse oculaire. L'EMA, après évaluation, a donné un avis positif sur le design de l'étude clinique pivot de phase III, chez des patients souffrant du syndrome de l'œil sec sévère, qui viendra en support de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Cyclokat®.

Cette étude pivot multicentrique en double insu portera sur 250 patients environ. Les autorisations réglementaires nécessaires pour lancer cette étude sont attendues au cours du premier trimestre 2011.

II - PRINCIPES COMPTABLES

II.1 - Principes et méthodes comptables

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2010 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de Commerce et du Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence et de l'indépendance des exercices et en présumant la continuité de l'exploitation. A la clôture de l'exercice 2010, les ressources financières de la Société sont suffisantes pour permettre de couvrir intégralement les besoins de financement pendant les douze prochains mois.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des biens inscrits en comptabilité est celle des coûts historiques. Les méthodes d'évaluations retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

II.1.1 - Immobilisations incorporelles

Les frais de recherche et de développement sont intégralement comptabilisés en charges de l'exercice en cours duquel ils ont été encourus.

Les frais de développement peuvent être immobilisés lorsque les projets concernés remplissent simultanément les conditions suivantes :

- les projets sont nettement individualisés, avec des coûts identifiables ;
- les projets présentent de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale.

Aucune dépense de développement n'a été immobilisée depuis la création de la société.

II.1.2 - Immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens. Ces éléments n'ont pas fait l'objet d'une réévaluation légale ou libre.

II.1.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers.

Les titres de participation ainsi que les autres titres immobilisés sont évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Les sommes mises en jeu dans le cadre d'un contrat de liquidité géré par un Prestataire de Services d'Investissement (PSI) sont comptabilisées en « Autres immobilisations financières » au poste :

- « Actions propres » pour la part investie en actions de la société,
- « Autres créances immobilisées » pour la part conservée en espèces.

II.1.4 - Amortissements et provisions

L'amortissement a été calculé sur la durée normale d'utilisation des biens, soit sur le mode linéaire soit sur le mode dégressif. Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé ont été, le cas échéant, dépréciés par voie de provision pour tenir

compte de la valeur actuelle de ces biens. Les durées et modes utilisés pour l'amortissement des immobilisations sont les suivantes :

	<u>Durée</u>	<u>Mode</u>
Concessions, brevets, Licences et Droits similaires		
- Logiciels	1 à 3 ans	linéaire
- Brevets	14 à 20 ans	linéaire
Immobilisations Corporelles		
- Matériel de Recherche	8 ans	dégressif
- Agencements et Aménagements	10 ans	linéaire
- Matériel de transport	3 ans	linéaire
- Matériel informatique	3 à 5 ans	linéaire
- Matériel, Mobilier de bureau	3 à 10 ans	linéaire

II.1.5 - Créances et dettes

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation des créances est constituée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur nominale, la valeur d'inventaire des créances étant déterminée en fonction d'éventuels problèmes de recouvrement ou de l'exercice de procédures judiciaires ou contentieuses.

Les créances et les dettes en devises hors zone euro figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de la réévaluation des créances et des dettes est inscrite dans le poste « écart de conversion ».

II.1.6 - Crédit d'impôt recherche

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société 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. Ce 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 engagé 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.

Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de Finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance.

II.1.7 - Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les liquidités disponibles ont été évaluées pour leur valeur nominale. Les comptes en devises sont convertis au cours de clôture, la différence est comptabilisée directement en résultat de change.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition avec constitution d'une provision pour dépréciation si leur valeur de marché est inférieure à leur valeur comptable.

II.1.8 - Engagement de retraite

Les engagements de la société à l'égard de ses salariés, en matière d'indemnités légales de départ à la retraite, correspondent aux droits acquis par les salariés à la date de clôture de l'exercice, conformément à la convention collective de l'industrie pharmaceutique ou par le code du travail.

Pour une ancienneté de 2 à 5 ans, versement de l'indemnité légale :

En cas de mise à la retraite sur l'initiative de l'employeur, l'indemnité est de 1/10ème de mois de salaire par année d'ancienneté plus 1/15ème de mois au-delà de 10 ans.

En cas de départ volontaire du salarié, l'indemnité est d'un demi mois après 10 ans d'ancienneté, puis un mois après 15 ans, un mois et demi après 20 ans, et enfin deux mois après 30 ans.

A partir de 5 ans d'ancienneté, versement d'une indemnité conventionnelle :

En cas de mise à la retraite à partir de 65 ans et de départ volontaire à la retraite (sous réserve de bénéficier d'une retraite à taux plein) l'indemnité est de 3/10ème de mois de salaire par année d'ancienneté à compter de la date d'entrée dans l'entreprise. L'indemnité maximum est de 9 mois de salaire.

En cas de mise à la retraite entre 60 et 64 ans et de départ volontaire à la retraite (sous réserve de bénéficier d'une retraite à taux plein) l'indemnité est de 3/10ème de mois de salaire par année d'ancienneté à compter de la date d'entrée dans l'entreprise jusqu'à 5 ans. Pour la tranche au-delà de 5 ans, l'indemnité est de 4/10ème. L'indemnité maximum est de 15 mois de salaire.

Ces droits sont mentionnés en annexe dans les engagements hors bilan.

II.1.9 - Emprunt obligataire

L'emprunt obligataire de 15 millions d'euros émis par la société, en date du 29 août 2008, était assorti d'une prime de non conversion. A chaque fin d'exercice, la société procédait à l'évaluation des hypothèses nécessaires à la comptabilisation de cette prime de non conversion. Aucune provision pour cette prime n'avait été comptabilisée à ce jour.

Suite à l'introduction en Bourse sur le marché Euronext, les obligations ont toutes été converties et l'exercice ne fait donc apparaître aucune reprise. (voir 3.6.3)

II.1.10 - Subventions

Les subventions d'exploitation sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

III - INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

III.1 - Etat des Immobilisations

Immobilisations	Cumul 31/12/2009	Augmentations	Diminutions	Cumul 31/12/2010
Immobilisations Incorporelles	468 972	2 269		471 241
Immobilisations Corporelles	1 705 033	288 692	49 617	1 944 109
Immobilisations Financières	50 933	529 345	25 023	555 256
Total	2 224 938	820 306	74 639	2 970 605

Les immobilisations incorporelles se composent essentiellement des brevets, marques logiciels acquis par la société.

Les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériel de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements.

Les immobilisations financières se composent de dépôts et cautionnements liés au bail des bureaux et d'autres immobilisations financières dans le cadre du contrat de liquidité.

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place avec Bryan Garnier & Co en fin d'exercice, le montant des actions propres détenues était de 297 339,27 euros correspondant à 90 501 actions et les espèces non investies se montaient à 203 152,21 euros incluant un boni de cession de 287,17 euros réalisé depuis le début du contrat. Sur l'année 2010 : 97 802 actions propres ont été achetées et 7 301 ont été vendues.

III.2 - Etat des Amortissements et Provisions

Amortissements	Cumul 31/12/2009	Augmentations	Diminutions	Cumul 31/12/2010
Immobilisations Incorporelles	226 081	35 615		261 696
Immobilisations Corporelles	1 294 511	152 179	44 021	1 402 669
Total	1 520 593	187 794	44 021	1 664 365

Provisions	Cumul 31/12/2009	Augmentations	Diminutions	Cumul 31/12/2010
Provision pour perte de litiges				
Provision pour perte de change	4 056		4 056	
Total	4 056		4 056	

III.3 - Echéances des créances au 31 décembre 2010

Créances	Montant brut	Moins d'un an	Plus d'un an
Autres immobilisations financières	257 841	203 152	54 689
Clients et comptes rattachés	228 457	228 457	
Fournisseurs débiteurs	17 811	17 811	
Personnel et organismes sociaux	41 104	41 104	
Etat – TVA	353 684	353 684	
Etat – crédit d'impôt	886 928	886 928	
Débiteurs divers	25 549	25 549	
Charges constatées d'avance	660 060	660 060	
Total	2 471 435	2 416 746	54 689

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2010 correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance, ainsi qu'à des dépenses de loyer et d'assurances.

III.4 - Produits à recevoir

Produits à recevoir	31/12/2010
Clients	906
Autres créances	57 634
Disponibilités	72 528
Total	131 068

III.5 - Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Disponibilités	31/12/2010
Valeurs mobilières de placement	13 023 945
Disponibilités	5 144 083
Total	18 168 028

Les VMP sont constituées de SICAV monétaires et de certificats de dépôts négociables. Le portefeuille de SICAV présente une plus value latente de 4 132 euros au 31 décembre 2010.

III.6 - Capitaux propres

Au 31 décembre 2010, le capital social est composé de 16 274 532 actions ordinaires de valeur nominale 0,08 € entièrement libérées (après conversion des OCABSA et exercice des BSAOCA mais hors exercice des autres BSA et BCE en circulation).

Capital social	Nb d'actions	Montant
Au 31 décembre 2009	6 359 882	508 790,56
Emission par offre publique (3.6.1)	6 468 750	517 500,00
Emission par offre réservée aux salariés (3.6.2)	36 808	2 944,64
Emission par conversion des OCA et exercice des BSA _{OCA} (3.6.3)	3 409 092	272 727,36
Au 31 décembre 2010	16 274 532	1 301 962,56

Tableau de variation des capitaux propres

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total capitaux propres
	Nombre	Montant			
Au 31 décembre 2009	6 359 882	508 791	43 493 193	(54 196 347)	(10 194 363)
Emission par offre publique	6 468 750	517 500	21 476 250		21 993 750
Frais sur augmentation de capital			(2 249 712)		(2 249 712)
Emission par offre réservée aux salariés	36 808	2 945	97 173		100 118
Emission par conversion des OCA	1 704 546	136 364	14 863 641		15 000 005
Emission par exercice des BSA _{OCA}	1 704 546	136 364			136 364
Résultat de l'exercice				(7 540 056)	
Au 31 décembre 2010	16 274 532	1 301 963	77 680 546	(61 736 402)	17 246 106

III.6.1 - Augmentation de capital par introduction sur le marché Euronext

Novagali a réalisé son introduction en Bourse sur le marché Euronext en date du 21 juillet 2010, comme présenté dans le communiqué de presse disponible sur le site internet de la Société.

Cette augmentation a été réalisée en vertu des 16e et 18e résolutions de l'Assemblée Générale Mixte du 18 mai 2010. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 21 993 750 euros au prix de 3,40 euros par action ; le produit net de cette émission s'élève à 19 744 038 euros après déduction des coûts de l'opération d'un montant de 2 249 712 euros. Conformément à leurs engagements, les actionnaires historiques ont participé à l'offre à hauteur de 9,15 millions d'euros.

6 468 750 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08 € ont été créées représentant une augmentation de la valeur nominale du capital social de 517 500 euros.

III.6.2 - Augmentation de capital réservée aux salariés

En complément de l'offre publique s'est ajoutée une augmentation de capital réservée aux salariés. Cette augmentation a été réalisée en vertu de la 22e résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 18 mai 2010. 36 808 actions nouvelles ont été émises au prix de 2,72 euros par action et engendrées une augmentation des fonds propres de 100 117,76 euros.

Ces 36 808 actions d'une valeur nominale de 0,08 € représentent une augmentation de la valeur nominale du capital social de 2 944,64 euros.

95% des salariés de Novagali Pharma ont souscrit à l'Offre Réservée aux Salariés

III.6.3 - Augmentation de capital par conversion des OCABSA et exercice des BSA_{OCA}

La société a émis un emprunt obligataire le 29 août 2008 en deux tranches pour un montant total de 15M€. La tranche initiale a été souscrite à la date d'émission pour 10M€ et représentée par 1 136 364 OCABSA de 8,80€ de valeur nominale. La seconde tranche de 5M€ souscrite le 25 novembre 2009, sur décision de la majorité des porteurs d'obligations de la société, par l'exercice de 100% des BSOC (bons de souscription d'obligation convertible en actions ordinaires) attachés aux OCABSA de la 1ère tranche est représentée par 568 182 OCABSA de 8,80€ de valeur nominale (2 BSOC permettant de souscrire à une nouvelle OCABSA).

Le montant final de 15M€ est donc représenté par 1 704 546 obligations convertibles en actions ordinaires avec bons de souscription attachés (BSA_{OCA}) donnant droit à une action nouvelle.

Les principales caractéristiques de l'emprunt obligataire étaient les suivantes :

- 1 704 546 obligations de valeur nominale de 8,80 € convertibles en actions ordinaires.
- 1 704 546 BSA_{OCA}, attachés aux obligations convertibles. Ces BSA, permettant de souscrire une action ordinaire, avec un prix d'exercice égal au nominal, soit 0,08€, peuvent être exercés à tout moment avant l'arrivée à échéance des OCABSA sous condition de la survenance de situations particulières.
- Date d'échéance : le 31 décembre 2015
- L'emprunt obligataire n'était pas productif d'intérêt mais une prime de non-conversion de 150% était payable en complément du nominal en cas de non conversion en action.

En cas d'introduction en bourse, dite « non qualifiée » (à savoir : levée < 30M€ et prix < 17,6€ par action), les porteurs d'OCABSA pouvaient convertir leurs OCABSA à raison d'une action ordinaire nouvelle pour une OCABSA convertie et exercer leurs BSA.

Ainsi, tous les porteurs d'obligations, comme ils s'y étaient engagés avant l'introduction en bourse de la société, ont :

- apportés leurs titres à la conversion créant ainsi 1 704 546 actions nouvelles et engendrant une augmentation des fonds propres de 15 000 004,80 euros,

- exercés les BSA attachés au prix d'exercice de 0,08€, créant ainsi 1 704 546 actions nouvelles et engendrant une augmentation des fonds propres de 136 363,68 euros.

Le total des 3 409 092 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08€ ainsi créées représentant une augmentation de la valeur nominale du capital social de 272 727,36 euros.

III.6.4 - BSA et BCE attribués aux salariés et au management

Tableau BSA / BCE

Décision	Type	existant au 31/12/09	diminution	augmentation	existant au 31/12/10	Nombre maximum d'action à émettre	
						Nombre fixe	Date limite d'exercice
28/05/2004	BSA 2004	6 970			6 970	13 940	28/05/2013
28/05/2004	BCE Plan 2004/2007	24 493			24 493	48 986	14/06/2012
28/06/2005	BSA 2005	6 046			6 046	12 092	28/06/2014
28/06/2005	BCE Plan 2004/2007	40 324			40 324	80 648	27/03/2014
28/06/2005	BCE Plan 2004/2007	4 623	4 623	(1)	0	0	01/07/2010
28/06/2005	BCE Plan 2004/2007	7 020			7 020	14 040	27/03/2011
22/06/2006	BSA 2006	15 607			15 607	31 214	22/06/2015
22/06/2006	BCE Plan 2004/2007	60 609			60 609	121 218	26/03/2015
22/06/2006	BCE Plan 2004/2007	10 013			10 013	20 026	26/03/2012
22/06/2006	BCE Plan 2006/2008	26 314			26 314	52 628	26/03/2012
15/05/2007	BCE Plan 2004/2007	32 875			32 875	65 750	29/05/2015
15/05/2007	BCE Plan 2004/2007	6 345			6 345	12 690	29/05/2012
15/05/2007	BCE Plan 2006/2008	25 803			25 803	51 606	29/05/2012
24/06/2008	BSA 2008	12 096			12 096	24 192	24/06/2013
	Total	279 138	4 623	0	274 515	549 030	

(1) caducité de plein droit

Au 31 décembre 2010, 274 515 bons sont en cours de validité. Si tous ces bons étaient exercés, le nombre d'actions nouvelles à émettre serait de 549 030 actions de 0,08 € de nominal et engendrerait une augmentation des fonds propres de 4 412 833,24 €. Le prix moyen d'exercice est de 8,04 €.

Le résultat net par action de - 0,46 € ressort, en tenant compte de l'effet dilutif des bons en cours de validité, à -0,45 €.

III.6.5. BSA Ratchet détenus par les actionnaires

Tableau BSA Ratchet

Décision	Type	existant au 31/12/09	diminution	augmentation	existant au 31/12/10
11/04/2006	BSA 2 Ratchet sur ABSA	738 637	738 637		0
07/03/2007	BSA 3 Ratchet sur BSA 1	738 637	738 637		0
	Total	1 477 274	1 477 274	0	0

Les BSA *Ratchet* sont devenus caducs de plein droit un instant de raison avant l'admission des actions de la société aux négociations sur Euronext Paris.

III.7 - Autres fonds propres

La Société a bénéficié d'avances remboursables d'OSEO :

- de 200 000 euros dans le cadre du programme paclitaxel, remboursable en plusieurs échéances jusqu'au 30 septembre 2011. Le solde restant à rembourser au 31 décembre 2010 est de 157 895 euros,
- de 500 000 euros dans le cadre du programme de développement Latanoprost et remboursable en plusieurs échéances à partir du 31 décembre 2012.
- de 38 363 euros correspondant au premier versement par OSEO-ISI dans le cadre du programme Vitrena.

III.8 - Echéances des dettes au 31 décembre 2010

Dettes	Montant Brut	Moins d'un an	De un à cinq ans	Plus de cinq ans
Emprunts obligataires				
Emprunts, dettes auprès éts de crédit	4 862	4 862		
Fournisseurs	2 205 562	2 205 562		
Personnel et organismes sociaux	899 234	899 234		
Etat	5 547	5 547		
Autres créditeurs	2 634	2 634		
Produits constatés d'avance	624 264	624 264		
Total	3 742 103	3 742 103		

III.9 - Charges à payer

Charges à payer	31/12/2010
Emprunts et dettes financières auprès établ. de crédit	4 862
Fournisseurs	497 323
Dettes fiscales et sociales	699 048
Autres créditeurs	2 634
Total	1 203 867

III.10 - Ventilation du chiffre d'affaires

Catégories	Produits	Services
France	92 093	
Export	488 161	10 000
Total	580 254	10 000

Les ventes de produits correspondent principalement aux ventes de Cationorm®, et les ventes de Services correspondent à des prestations de R&D pour le compte de donneurs d'ordre.

III.11 - Subvention d'exploitation

Les subventions d'exploitations s'élèvent à 46 147 euros et sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

III.12 - Ventilation reprises de provisions et transferts de charges

Catégories	31/12/2010	31/12/2009
Transfert de charges d'exploitation	33 130	25 968
Remboursement indemnités journalières	(9 637)	12 024
Prestations fournies ss forme a.n.	11 536	13 641
Reprise provisions risques & charges exploitation		
Total	35 044	51 633

III.13 - Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation évoluent de 10 887 181 euros au 31/12/09 à 9 176 995 euros au 31/12/10. Cette diminution provient essentiellement d'un moindre recours à la sous-traitance lié à la fin de programmes d'études cliniques et la préparation des suivantes.

III.14 - Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation est une perte de 8 505 550 euros à comparer à une perte de 10 323 117 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

III.15 - Résultat financier

Les produits financiers correspondent essentiellement aux plus values de cession des valeurs mobilières dans le cadre de la gestion des excédents de trésorerie de la Société ainsi qu'aux gains de change.

Les charges financières correspondent aux pertes de change.

III.16 - Impôts sur les bénéfices

La créance d'impôt de 886 928 euros correspond principalement au montant du crédit d'impôt recherche.

III.17 - Accroissements et allègement de la dette future d'impôts

	31/12/2010	31/12/2009
Accroissement de la dette future d'impôts.....	0	0
Allègement de la dette future d'impôts	(6 045)	(4 692)
Impôt sur les bénéfices	(6 045)	(4 692)
Amortissements réputés différés	0	0
Déficits reportables	68 880 617	60 482 583

III.18 - Résultat net

Le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2010 est une perte de 7 540 056 euros soit -0,46 euros par action.

III.19 - Engagements financiers

Engagements donnés	31/12/2010	31/12/2009
Engagements d'indemnités de départ en retraite	117 217	144 217
Engagements de crédit-bail mobilier	9 611	
Sous-traitance – contrats en cours	1 025 296	399 102
Locations mobilières	129 921	41 060
Locations immobilières	909 006	1 056 474
	2 191 051	1 640 853

Bien que les effectifs au 31 décembre 2010 soient en légère augmentation par rapport au 31 décembre 2009 (respectivement 40 contre 39), la baisse de l'évaluation de l'engagement d'indemnité de retraite en 2010 s'explique par une baisse de l'effectif moyen sur l'année (voir 3.20) ayant pour effet une diminution de l'ancienneté des effectifs.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

- convention collective de la pharmacie,
- taux d'actualisation : 4,25%,
- âge de départ à la retraite : 65 ans,
- augmentation annuelle future des salaires : 4%,
- Table de mortalité TGH 05 et TGF 05,
- Rotation du personnel dégressive en fonction de l'ancienneté.

III.20 - Ventilation de l'effectif moyen

Catégories	31/12/2010	31/12/2009
Cadres	25	28
Employés.....	13	13
	38	41

Le nombre d'heures acquises en 2010 au titre du droit individuel à la formation (DIF) représente 686 heures. Le nombre d'heures accumulées non consommées au 31 décembre 2010 s'élève à 2625 heures (contre 2454 heures cumulées au 31 décembre 2009).

III.21 - Rémunération des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux en fonctions s'est élevé à 708 630 euros en 2010. En 2009, les rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux en fonctions se sont élevés à 601 969 euros.

III.22 - Avances sur frais allouées à des dirigeants sociaux

Des avances permanentes sont allouées aux membres du Directoire, tous titulaires d'un contrat de travail, pour couvrir le paiement des frais de déplacement et de mission.

Au 31/12/2010, seul un membre est détenteur d'une telle avance :

- Monsieur Jérôme Martinez (Président du Directoire) : 10 000 euros

Ces avances permettent de compenser le décalage entre le paiement des frais de déplacement et de mission par les intéressés et le remboursement le mois suivant.

III.23 – Relations avec les parties liées

Les seules relations sont celles contractées envers les mandataires sociaux.

III.24 - Honoraires des Commissaires aux comptes

En euros	Grant Thornton				Ernst & Young			
	2010	%	2009	%	2010	%	2009	%
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur.....	100 000	35,2	40 000	100,0	101 513	35,1	40 000	100,0
Filiales intégrées globalement.....								
Prestations directement liées à la mission.....								
Emetteur.....	183 500	64,8			189 148	64,9		
Filiales intégrées globalement.....								
Sous-total.....	283 500	100,0	40 000	100,0	290 661	100,0	40 000	100,0
Autres prestations								
Juridique, fiscal, social.....								
Autres.....								
Sous-total.....	0,0		0,0		0,0		0,0	
Total.....	283 500	100,0	40 000	100,0	290 661	100,0	40 000	100,0

IV. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Néant.

20.1.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2010

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Novagali Pharma S.A., 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 directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

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

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

II. Justification des appréciations

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

La note 2.1.1 « Immobilisations incorporelles » de l'annexe présente le traitement comptable des frais de recherche et développement. Nous nous sommes assurés du caractère approprié de la méthode comptable retenue et en avons vérifié la correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent les montants comptabilisés en charges.

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

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

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

Paris et Neuilly-sur-Seine, le 26 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young et Autres

Grant Thornton
Membre Français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Sylvain Quagliaroli Olivier Bochet

20.2 COMPTES SELON LES NORMES IFRS

20.2.1 Comptes selon les Normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2010

ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE (Montants en euros)

	Note	Au 31 décembre	
		2010	2009
		€	€
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations incorporelles	3	209 544	242 890
Immobilisations corporelles	4	541 440	410 522
Immobilisations financières	5	257 916	50 933
Autres actifs non courants	11.3		
Total de l'actif non courant		1 008 900	704 346
Actif courant			
Stocks et en cours			
Créances clients et comptes rattachés	6	225 823	126 408
Autres créances	6/11	1 979 590	2 342 340
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7	18 167 298	4 745 397
Total de l'actif courant		20 372 711	7 214 146
TOTAL DE L'ACTIF		21 381 611	7 918 491
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital social	8	1 301 963	508 791
Moins : Actions détenues en propre		(297 339)	
Primes liées au capital	8	77 556 681	45 305 693
Réserves		(54 258 596)	(45 806 826)
Résultat		(7 463 632)	(8 451 770)
Total des capitaux propres		16 839 077	(8 444 113)
Passif non courant			
Dettes à long terme	9.2		12 596 595
Provisions	10	117 217	144 217
Autres dettes	9.1/11.1	638 363	913 068
Total du passif non courant		755 580	13 653 880
Passif courant			
Emprunts et dette financières à court terme	9.1/11.1	57 895	57 895
Fournisseurs et comptes rattachés	12	2 205 562	1 777 061
Autres passifs	12	1 523 498	873 768
Total du passif courant		3 786 955	2 708 723
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		21 381 611	7 918 491

ETAT DU RESULTAT GLOBAL
(Montants en euros)

	Note	Au 31 décembre	
		2010	2009
		€	€
Produits			
Chiffre d'affaires	14	580 254	426 317
Contrats de recherche et revenus des licences	14	10 000	5 000
Subventions, financements publics et crédit d'impôt recherche	11/14	933 075	1 870 033
Total des produits		1 523 329	2 301 350
Charges Opérationnelles			
Achats consommés		927 666	786 159
Charges de personnel	15/16	3 523 457	3 276 372
Charges externes	17	4 266 068	6 399 342
Impôts et taxes		126 484	120 673
Dotations nettes aux amortissements		187 794	241 665
Dotations nettes provisions			
Autres produits opérationnels	18	(35 331)	(73 067)
Autres charges opérationnelles	18	124 121	96 744
Résultat courant opérationnel		(7 596 930)	(8 546 538)
Produits financiers	19	163 960	162 935
Charges financières	19	(30 662)	(68 167)
Résultat courant avant impôt		(7 463 632)	(8 451 770)
Impôt sur les sociétés	20		
Résultat net		(7 463 632)	(8 451 770)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	23	10 718 533	6 359 882
Résultat de base par action (€/action)		(0,70)	(1,33)
Nombre moyen pondéré d'actions potentielles		11 267 563	6 918 158

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	€	€
Résultat net	(7 463 632)	(8 451 770)
Autres éléments du résultat global :		
Résultat global de l'exercice	(7 463 632)	(8 451 770)

ETAT DES FLUX DE TRESORERIE
(Montants en euros)

	Note	Au 31 décembre	
		2010	2009
		€	€
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Résultat de l'exercice		(7 463 632)	(8 451 770)
Réconciliation du résultat net et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles:			
Amortissements et dépréciations		187 794	241 665
Charges calculées liées aux paiements en actions			
Produit sur conversion OCABSA		(46 023)	(77 841)
Autres éléments exclus de la trésorerie (comptes de régularisation, provisions, plus/(moins)value latente etc.)		(29 143)	56 544
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt		(7 351 004)	(8 231 402)
Stocks et en cours			66 755
Créances clients		(102 049)	76 488
Crédit d'impôt recherche à recevoir		903 440	1 071 231
Autres créances		(538 408)	528 216
Fournisseurs		431 135	(1 521 394)
Autres passifs courants		654 900	(302 732)
Variation du besoin de fonds de roulement		1 349 017	(81 437)
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		(6 001 986)	(8 312 839)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations corporelles	4	(288 692)	(20 722)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles		(2 269)	
Acquisitions d'immobilisations financières		(208 143)	(2 311)
Achat/cession d'actions propres		(297 339)	
Cessions d'immobilisations		287	1 050
Variation des dettes sur immobilisations			(10 404)
Autres flux liés aux opérations d'investissement		1 161	1 991
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		(794 996)	(30 395)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement:			
Augmentation (diminution) des emprunts		238 363	257 895
Emprunt obligataire	9		5 000 002
Augmentation de capital	8	19 980 520	
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement:		20 218 883	5 257 896
Profits/ (pertes) de change sur la trésorerie			
(Diminution) / Augmentation de la trésorerie		13 421 901	(3 085 338)
Trésorerie, équivalents de trésorerie et découverts bancaires à l'ouverture		4 745 397	7 830 736
Trésorerie, équivalents de trésorerie et découverts bancaires à la clôture	7	18 167 298	4 745 397

ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES
(Montants en euros)

	<u>Actions ordinaires</u>		<u>Primes liées au capital</u>	<u>Actions propres</u>	<u>Réserves et résultats cumulés</u>	<u>Total capitaux propres</u>
	<u>Nombre d'actions (note 8)</u>	<u>Montant</u>				
Au 31 décembre 2008	6 359 882	508 791	44 561 374		(45 806 826)	(736 661)
Perte nette					(8 451 770)	(8 451 770)
Augmentation de capital						
Paiements fondés sur des actions						
Primes liées à l'OCABSA			744 318			744 318
Au 31 décembre 2009	6 359 882	508 791	45 305 693		(54 258 596)	(8 444 113)
Perte nette					(7 463 632)	(7 463 632)
Emission par Offre Publique	6 468 750	517 500	21 476 250			21 993 750
Emission par Offre Réserve Salariés	36 808	2 945	97 173			100 118
Incidence conversion OCA	1 704 546	136 364	12 927 277			13 063 641
Emission par exercice de BSA _{OCA}	1 704 546	136 364				136 364
Frais sur augmentation de capital			(2 249 712)			(2 249 712)
Actions propres				(297 339)		(297 339)
Au 31 décembre 2010	16 274 532	1 301 963	77 556 681	(297 339)	(61 722 228)	16 839 077

Note 1 : La Société

Novagali Pharma SA (la « Société ») est une société pharmaceutique dont l'activité vise essentiellement le développement de médicaments en ophtalmologie destinés aux trois segments de l'œil. La Société dispose de trois plates-formes technologiques brevetées.

Au 31 décembre 2010, la société a un produit commercialisé depuis 2008, le Cationorm®, dans l'indication de l'œil sec léger et a 4 produits en développement à des stades de développement divers.

Les états financiers établis selon les normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 20 avril 2011. Ils ne sont pas soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale. La société n'ayant aucune filiale, elle n'est pas soumise à l'obligation légale de présentation de comptes consolidés selon les normes IFRS.

Par ailleurs, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 la Société n'a détenu et ne détient aucun actif destiné à être cédé ni activité abandonnée, en application de la norme IFRS 5.

FAITS MARQUANTS

Introduction en Bourse sur le marché Euronext

Afin de pouvoir financer ses différents projets de développement de produits, Novagali Pharma a réalisé son introduction en Bourse sur le marché Euronext en date du 21 juillet 2010 au prix de 3,40 € par action, comme présenté dans le communiqué de presse disponible sur le site internet de la Société. Le produit brut de l'émission s'est établi à 22 millions d'euros représentant 6 468 750 actions nouvelles.

Comme ils s'y étaient engagés avant l'introduction, tous les porteurs d'obligations convertibles ont apporté leurs titres à la conversion et exercé les BSA attachés, créant ainsi 3 409 092 actions nouvelles.

Les actions sont admises à la négociation sur NYSE Euronext Paris sous le code ISIN FR0010915553 et le mnémonique NOVA.

Financement OSEO-ISI de 9,4 millions d'euros

Le 15 avril 2010, la Société a obtenu l'accord pour un financement dans le cadre de son projet collaboratif Vitrena dans la rétinopathie diabétique, soutenu par l'OSEO au travers du programme Innovation Stratégique Industrielle. Le consortium, dont Novagali Pharma est le chef de file comprend le CNRS et deux entreprises privées Stanipharm et Crossject.

Pour ce projet, d'un budget prévisionnel de 19,4 millions d'euros sur environ 4,5 ans, le consortium sera financé à hauteur de 9,4 millions d'euros à travers des subventions et des avances remboursables. Novagali Pharma est le premier bénéficiaire du soutien public au projet (7,4 millions d'euros). La Société a reçu une première subvention et avance en trésorerie pour un total de 683 milliers d'euros au cours du 2e semestre 2010.

Prise de participation du management au capital de la Société

Le 12 juillet 2010, 93 610 actions détenues par Crédit Agricole Private Equity ont été cédées aux membres de la Direction de la Société. Ces actions représentent 0,96% du capital de la société avant introduction en bourse et 0,58% du capital après augmentation de capital dans le cadre de l'introduction en bourse et exercice ou conversion de l'intégralité des instruments donnant accès au capital. Le prix des actions cédées a été déterminé en appliquant une décote de 75% du prix de l'offre fixé à 3,40 €.

Poursuite des développements cliniques

Cyclokot® : Obtention d'un avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'étude clinique de phase III de Cyclokot®, émulsion cationique brevetée de Cyclosporine destinée au traitement de la sécheresse oculaire. L'EMA, après évaluation, est en accord avec le design de l'étude clinique pivot de phase III, chez des patients souffrant du syndrome de l'œil sec sévère, qui viendra en support de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Cyclokot®.

Cette étude pivot multicentrique en double insu portera sur 250 patients environ. Les autorisations réglementaires nécessaires pour lancer cette étude sont attendues au cours du premier trimestre 2011.

Vékacia® : Novagali Pharma a reçu, en février 2010, l'approbation par l'European Medicines Agency du protocole de la seconde étude pivot de phase III dans le cadre du PIP (plan d'investigation pédiatrique) de Cyclokat® soumis en 2009 à l'agence.

Catioprost®: Lancement de l'étude de phase II aux Etats-Unis en décembre 2010 chez les sujets atteints de glaucome et présentant une atteinte de la surface oculaire. Cette étude, qui doit inclure environ 100 patients, fait suite à des études précliniques réalisées au Mont Sinai Hospital de New York et à l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris. Comparées aux différents traitements, actuellement commercialisés, ces études ont d'ores et déjà démontré l'efficacité de Catioprost® dans le contrôle de la pression oculaire.

Poursuite du développement commercial de Cationorm®

Cationorm, le seul produit actuellement commercialisé par Novagali Pharma voit son développement se poursuivre au travers de partenariats de distribution avec les lancements commerciaux en Italie et au Portugal, ainsi qu'au Liban aux Philippines et au Maroc. Les lancements au Proche-Orient sont décalés sur 2011 compte tenu des délais d'obtention des autorisations réglementaires.

Note 2 : Principes comptables

Les états financiers sont présentés en euros.

2.1 Base de préparation des états financiers

Les états financiers établis selon le référentiel IFRS couvrent les périodes de 12 mois arrêtées au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009. Ils ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation, Novagali Pharma estimant actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les postes concernés sont l'estimation des avantages aux salariés correspondants aux paiements en actions.

Les comptes de la société Novagali Pharma sont établis selon les normes comptables internationales IAS/IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2010. Elles comprennent les normes approuvées par l'International Accounting Standards Board (IASB), c'est-à-dire les IFRS, les International Accounting Standards (IAS) et les interprétations émises par l'International Financial Reporting Interpretation Committee (IFRIC). Ces normes sont disponibles sur le site internet de la Commission Européenne : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission.

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

Normes	Libellé
IAS 27 Amendée	Etats financiers consolidés et individuels
Amendements IAS 39	Eléments éligibles à la couverture
IFRS 1 Révisée	Première adoption des IFRS
Amendements à IFRS 1	Exemptions additionnelles pour les premiers adoptants

Amendements à IFRS 2	Transactions intra-groupe dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en trésorerie
IFRS 3 Révisée	Regroupements d'entreprises
Améliorations annuelles des IFRS (publiées en mai 2008) - amendements IFRS 5 et IFRS 1	
Améliorations annuelles des IFRS (publiées en avril 2009)	
IFRIC 12	Accords de concessions de services
IFRIC 15	Accord pour la construction d'un bien immobilier
IFRIC 16	Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger
IFRIC 17	Distributions en nature aux actionnaires
IFRIC 18	Transferts d'actifs des clients

L'application de ces normes, amendements et interprétations n'a pas d'effets significatifs sur les états financiers établis selon le référentiel IFRS.

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

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

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

2.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée de vie propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Agencements et aménagements des constructions	10 ans
Matériel de recherche et Installations techniques	8 ans
Matériel et mobilier de bureau.....	5 ans
Matériel informatique.....	3 ans
Matériel de transport.....	3 ans

2.3 Immobilisations incorporelles

- **Frais de recherche et développement**

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, les frais de développement, 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 de la Société 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. La Société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

- **Brevets**

Les coûts engagés par Novagali Pharma préalablement au dépôt et à l'obtention des brevets sont comptabilisés en charges en l'absence de conformité aux critères d'activation énoncés par l'IAS 38 de ces coûts.

- **Logiciels**

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

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition. Lorsqu'elles ont une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire afin de ventiler le coût sur leur durée d'utilité estimée, soit :

Brevets.....	14 à 20 ans
Logiciels.....	1 à 3 ans

2.4 Actifs Financiers

Les actifs financiers comprennent les actifs disponibles à la vente, les actifs détenus jusqu'à leur échéance, les prêts et les créances et la trésorerie et équivalents de trésorerie.

Les actifs financiers incluent également la partie « en espèce » du contrat de liquidité, classé en Immobilisations financières, liée au rachat d'actions propres (cf. note 5).

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ».

Actifs détenus jusqu'à leur échéance

Ces titres sont exclusivement des titres à revenus fixes ou déterminables et à échéances fixées, autres que les prêts et créances, et que la société a l'intention et la capacité de conserver jusqu'à l'échéance. Après leur comptabilisation initiale à leur juste valeur, ils sont évalués et comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les actifs détenus jusqu'à leur échéance font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente comprennent principalement les titres de participation non consolidés et des valeurs mobilières ne répondant pas à la définition des autres catégories d'actifs financiers. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées dans les capitaux propres.

La juste valeur correspond au prix de marché pour les titres cotés ou à une estimation de la valeur d'utilité pour les titres non cotés, déterminée en fonction des critères financiers les plus appropriés à la situation particulière de chaque titre.

Lorsqu'il existe une indication objective de la dépréciation de ces titres, la perte cumulée qui a été comptabilisée en capitaux propres est constatée en résultat.

Prêts et créances

Cf. note 2.9

Actifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les actifs considérés comme détenus à des fins de transaction comprennent les actifs que la Société a l'intention de revendre dans un terme proche afin de réaliser une plus-value, qui appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Les actifs de transaction peuvent aussi comprendre des actifs volontairement classés dans cette catégorie, indépendamment des critères énumérés ci-dessus (option « fair value »).

Ces actifs sont classés au bilan en actifs financiers à court terme.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Cf. note 2.7

2.5 Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation lorsque la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. 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.

2.6 Stocks et en-cours

Les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure.

2.7 Trésorerie, Equivalents de trésorerie et Instruments financiers

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que pour un placement ou d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à la date d'acquisition. Elles sont évaluées au coût historique qui est proche de leur valeur de réalisation.

Les instruments financiers courants sont constitués d'OPCVM soumis à un risque de changement de valeur et dont l'échéance conseillée est généralement supérieure à trois mois. Ils sont mobilisables à tout moment et certains d'entre eux présentent une garantie en capital à l'échéance. Ces OPCVM sont considérés comme des titres disponibles à la vente.

2.8 Subventions publiques à recevoir

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 11.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

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.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés (par exemple le crédit d'impôt recherche), est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

2.9 Prêts et Créances

Cette catégorie inclut les créances rattachées à des participations, les autres prêts et créances et les créances commerciales. Ces instruments sont initialement comptabilisés à la juste valeur puis au coût amorti calculé à l'aide du TIE. Les créances à court terme sans taux d'intérêt déclaré sont évaluées au montant de la facture d'origine à moins que l'application d'un taux d'intérêt implicite n'ait un effet significatif. Pour les prêts et créances à taux variable, une ré-estimation périodique des flux de trésorerie, afin de traduire l'évolution des taux d'intérêt du marché, modifie le taux d'intérêt effectif et par conséquent la valorisation du prêt ou de la créance.

Les prêts et créances font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Les prêts et créances comprennent aussi les dépôts et cautionnements, classés au bilan en Immobilisations financières.

2.10 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.

2.11 Paiements en actions

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de « bons de souscription de parts de créateur d'entreprise » BCE attribués à des salariés et/ou dirigeants et sous la forme de « Bons de Souscription d'Actions » BSA attribués à des membres du Conseil de Surveillance non salariés.

En application de la norme IFRS 2, 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 Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés, depuis 2002, à des employés, membres du Conseil de Surveillance ou à des personnes physiques lui fournissant des services, tels que des consultants.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

2.12 Evaluation et comptabilisation des passifs financiers

Passifs Financiers

À l'exception des passifs de transaction qui sont évalués à la juste valeur, les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. En effet, les passifs sont initialement évalués au coût, qui est la juste valeur de la contrepartie donnée ou reçue pour ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, selon la méthode du TIE.

Le TIE est le taux qui actualise le flux attendu des sorties de trésorerie futures jusqu'à l'échéance ou jusqu'à la date la plus proche de refixation du prix au taux de marché, à la valeur nette comptable actuelle du passif financier.

Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

2.13 Provisions

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

2.14 Engagement de retraite

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés, conformément aux conseils d'actuaire qualifiés effectuant une revue annuelle de la valorisation de ces plans. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux d'intérêts des obligations d'Etat dont l'échéance est approximativement celle du passif correspondant. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charges de l'exercice.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

2.15 Chiffre d'affaires

Les produits des activités ordinaires correspondent à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la Société. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

La Société comptabilise des produits lorsque le montant des produits peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que des avantages économiques futurs bénéficieront à l'entreprise et que des critères spécifiques sont remplis pour chacune des activités de la Société. Pour que le montant puisse être considéré comme étant évalué de façon fiable, toutes les éventualités se rapportant à la vente doivent avoir été levées. La Société base ses estimations sur les résultats historiques, compte tenu du type de client et de transaction ainsi que sur les dispositions contractuelles spécifiques.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond aux revenus de ventes de produits pharmaceutiques et aux revenus générés au titre de prestations de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques.

Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits. Les montants reçus avant que les critères de reconnaissance du chiffre d'affaires décrits ci-avant ne soient remplis, sont comptabilisés en produits constatés d'avance.

Le cas échéant, une provision pour dépréciation peut être comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

2.16 Coûts des ventes

Le coût des ventes correspond aux coûts encourus par la Société relatifs aux ventes de produits pharmaceutiques et aux prestations de recherche et développement afférentes aux contrats.

2.17 Frais de recherche et développement externes

La Société sous-traite une partie significative de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, le 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.

2.18 Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles significatives sont classés en contrats de location-financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les biens objets de contrats de location-financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée la plus courte de la durée d'utilisation et de la durée du contrat.

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

2.19 Impôts

Impôt sur les bénéfices

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôts différés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôt différé.

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. Le crédit d'impôt recherche est présenté en produits opérationnels du compte de résultat.

2.20 Information sectorielle (IFRS 8)

La Société n'a pas à ce jour identifié de secteurs d'activités distincts. La Société opère majoritairement sur un segment ; la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en ophtalmologie en vue de leur commercialisation future. L'intégralité des actifs et de la perte opérationnelle présentée est localisée en France.

2.21 Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés, le cas échéant, dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

2.22 Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence

Lorsque la Société consent des engagements de recherche et de développement futurs, les revenus sont différés sur la durée estimée de son implication. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

2.23 Evénements postérieurs à la clôture

Le bilan et le compte de résultat de la Société 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'arrêté des comptes par le Directoire.

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

Note 3 : Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles s'analysent comme suit :

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, NETTES				
(Montants en euros)				
	2009	Augment.	Diminut.	2010
Brevets, licences, marques	426 743			426 743
Logiciels	42 229	2 269		44 498
Immobilisations incorporelles en cours				
Total coût historique	468 972	2 269		471 241
Amort. cumulés des brevets, licences, marques	(190 316)	(29 673)		(219 990)
Amortissements cumulés des logiciels	(35 765)	(5 942)		(41 707)
Amortissements cumulés	(226 081)	(35 615)		(261 696)
Total net	242 890	(33 346)		209 544

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36, ni utilisation de la juste valeur en qualité de coût présumé d'une immobilisation incorporelle.

Note 4 : Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES, NETTES				
(Montants en euros)				
	2009	Augment.	Diminut.	2010
Matériel de laboratoire	1 418 007	264 956	38 208	1 644 754
Agencements des constructions	32 688	2 961		35 649
Matériel de transport	11 619			11 619
Matériel de bureau	80 731	3 520		84 251
Matériel informatique	159 893	17 255	11 409	165 739
Autres immobilisations corporelles	2 096			2 096
Total, brut	1 705 033	288 692	49 617	1 944 109
Amortissement cumulé du matériel de laboratoire	(1 094 640)	(119 695)	(32 612)	(1 181 722)
Amortissement cumulé des agencements des constructions	(16 567)	(3 989)		(20 556)
Amortissement cumulé du matériel de transport	(3 744)	(3 873)		(7 617)
Amortissement cumulé du matériel de bureau	(37 677)	(7 265)		(44 942)
Amortissement cumulé du matériel informatique	(139 789)	(17 357)	(11 409)	(145 737)
Amortissement cumulé des autres immobilisations corporelles	(2 096)			(2 096)
Total des amortissements cumulés	(1 294 511)	(152 178)	(44 021)	(1 402 669)
Total, net	410 522	136 514	5 596	541 440

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36, ni utilisation de la juste valeur en qualité de coût présumé d'une immobilisation corporelle.

Note 5 : Immobilisations financières

Les dépôts et cautionnements sont composés uniquement des dépôts de garantie versés dans le cadre des contrats de location simple. Ils ne font pas l'objet d'une actualisation.

IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
(Montants en euros)					
	2009	Augment.	Diminut.	Actualisation juste valeur	2010
Participations et créances rattachées					
Autres titres immobilisés	75				75
Dépôts et cautionnements	50 858	4 991	(1 161)		54 689
<i>Contrat de liquidité</i>					
Actions propres		297 339	(297 339)		
Espèces		203 152			203 152
Valeur nette	50 933	505 483	(298 500)		257 916

Note 6 : Créances clients et autres créances

6.1 Créances clients

CREANCES CLIENTS (Montants en euros)		
	2010	2009
Clients et comptes attachés	225 823	126 408
Total	225 823	126 408

Les créances clients et comptes rattachés se rapportent principalement aux ventes de Cationorm®.

6.2 Autres créances

Les autres créances courantes s'analysent comme suit :

AUTRES CREANCES COURANTES ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en euros)		
	2010	2009
Personnel et comptes rattachés	41 104	30 869
Crédit d'impôt recherche	883 084	1 784 360
Autres créances fiscales	336 971	330 863
Autres créances	58 371	53 854
Charges constatées d'avance	660 060	142 394
Total	1 979 590	2 342 340

Le crédit d'impôt recherche de l'exercice 2010, soit 883 084 euros, est remboursable de façon anticipée et sur demande conformément aux dispositions pour les PME de la Loi de Finances pour 2011 adoptée en décembre 2010 (voir également Note 11.3 ci-dessous). Les autres créances fiscales sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé. Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance scientifique ainsi qu'à des dépenses d'assurances et de loyers.

Note 7 : Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

7.1 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit (en euros) :

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en euros)		
	2010	2009
Découverts bancaires et dépôts bancaires à court terme	5 139 221	4 717 327
Instruments financiers à court terme à leur valeur de marché	13 028 077	28 071
Total	18 167 298	4 745 397
Dont plus-values latentes	4 132	4 126

Le montant des plus-values latentes relatives aux équivalents de trésorerie a été enregistré dans le compte de résultat.

7.2 Instruments financiers courants

Au 31 décembre 2010, la Société ne disposait pas d'investissements dans des actifs financiers disponibles à la vente.

Note 8 : Capital

8.1 Capital émis

Au 31 décembre 2010, le capital social s'élève à 1 301 962,56 euros et il est composé de 16 274 532 actions ordinaires de valeur nominale 0,08 € entièrement libérées.

Ce nombre s'entend après conversion des Obligations Convertibles en Actions avec Bons de Souscription d'Actions ("OCABSA") et exercice des BSA_{OCA} mais hors Bons de Souscription d'Actions ("BSA"), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE") et options de souscription octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société.

Toutes les actions donnent droit à leurs titulaires à une part proportionnelle des résultats et de l'actif net de la Société.
Les opérations sur le capital au cours de l'exercice présenté ont été les suivantes :

CAPITAL SOCIAL		
	Nb d'actions	Montant
Au 31 décembre 2009	6 359 882	508 790,56
Emission par offre publique	6 468 750	517 500,00
Emission par offre réservée aux salariés	36 808	2 944,64
Emission par conversion des OCA et exercice des BSA _{OCA}	3 409 092	272 727,36
Au 31 décembre 2010	16 274 532	1 301 962,56

Augmentation de capital par introduction sur le marché Euronext

En date du 21 juillet 2010, Novagali Pharma a réalisé son introduction en Bourse sur le marché Euronext comme présenté dans le communiqué de presse disponible sur le site internet de la Société.

Cette augmentation a été réalisée en vertu des 16e et 18e résolutions de l'Assemblée Générale Mixte du 18 mai 2010. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 21 993 750 euros au prix de 3,40 euros par action ; le produit net de cette émission s'élève à 19 744 038 euros après déduction des coûts de l'opération d'un montant de 2 249 712 euros. Conformément à leurs engagements, les actionnaires historiques ont participé à l'offre à hauteur de 9,15 millions d'euros prime d'émission incluse. 6 468 750 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08 € ont été créées représentant une augmentation de la valeur nominale du capital social de 517 500 euros.

Augmentation de capital réservée aux salariés

En complément de l'offre publique s'est ajoutée une augmentation de capital réservée aux salariés. Cette augmentation a été réalisée en vertu de la 22e résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 18 mai 2010. 36 808 actions nouvelles ont été émises au prix de 2,72 euros par action et engendrées une augmentation des fonds propres de 100 117,76 euros.

Ces 36 808 actions d'une valeur nominale de 0,08 € représentent une augmentation de la valeur nominale du capital social de 2 944,64 euros.

95% des salariés de Novagali Pharma ont souscrit à l'Offre Réservee aux Salariés.

Augmentation de capital par conversion des OCABSA et exercice des BSA_{OCA}

Comme ils s'y étaient engagés avant l'introduction en bourse de la société, tous les porteurs d'obligations ont :

- 1) apportés leurs titres à la conversion créant ainsi 1 704 546 actions nouvelles et engendrant une augmentation des fonds propres de 13 063 640,55 euros,
- 2) exercés les BSA attachés au prix d'exercice de 0,08€, créant ainsi 1 704 546 actions nouvelles et engendrant une augmentation des fonds propres de 136 363,68 euros.

Le total des 3 409 092 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08€ ainsi créées représentant une augmentation de la valeur nominale du capital social de 272 727,36 euros.

8.2 Bons de souscription et options de souscription d'actions

La Société a émis des bons de souscription d'actions ("BSA") représentatifs d'une rémunération ainsi que des options de souscription d'actions destinées à ses salariés ("BCE" et autres) comme suit :

Tableau BSA / BCE

Décision de l'Assemblée Générale	Type	Nombre de bons émis au 31/12/10	Nombre de bons caducs au 31/12/10	Nombre maximum d'action à émettre	Nombre maximum d'action à émettre	Prix de souscription par action
22/11/2002	BCE 1	31 580	31 580			6,18
22/11/2002	BCE 2	36 001	36 001			6,18
22/11/2002	BSA 1	8 210	8 210			6,18
28/05/2004	BSA 2004	6 970		6 970	13 940	6,33
28/05/2004	BCE Plan 2004/2007	83 978	59 485	24 493	48 986	6,33
28/06/2005	BSA 2005	6 746	700	6 046	12 092	6,33
28/06/2005	BCE Plan 2004/2007	52 567	5 223	47 344	94 688	6,33
22/06/2006	BSA 2006	16 317	710	15 607	31 214	8,80
22/06/2006	BCE Plan 2004/2007	71 187	565	70 622	141 244	8,80
22/06/2006	BCE Plan 2006/2008	29 863	3 549	26 314	52 628	8,80
15/05/2007	BCE Plan 2004/2007	49 220	10 000	39 220	78 440	8,80
15/05/2007	BCE Plan 2006/2008	63 282	37 478	25 803	51 606	8,80
15/05/2007	BSA 2007	15 564	15 564			8,80
24/06/2008	BSA 2008	12 096		12 096	24 192	8,80
	Total	483 581	209 066	274 515	549 030	

Par décision de l'assemblée générale des associés en date du 6 septembre 2007, la valeur nominale des actions a été divisée par 2 et a ainsi été portée de € 0,16 à € 0,08. Les BSA et BCE donnent droit dès lors à la souscription de deux actions nouvelles au prix unitaire fixé lors de l'émission.

Aucun BSA ou BCE n'ont été attribués au cours de l'exercice présenté.

Par ailleurs, le 1er juillet 2010, 4 623 BCE attribués par le Directoire sont devenus caducs de plein droit.

8.3 BSA ratchet

En dehors des bons de souscription visés dans le tableau précédent, lors de plusieurs augmentations de capital, la Société a émis des actions nouvelles auxquelles étaient attachés des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive, donnant droit de souscrire à des actions nouvelles par application d'un mécanisme de correction de valorisation assurant aux souscripteurs un réajustement conditionnel du prix de souscription.

Ces BSA sont devenus caducs de plein droit un instant de raison avant l'admission des actions de la société aux négociations sur Euronext Paris.

Note 9 : Emprunts

9.1 Avances OSEO

Ce poste est relatif à un financement OSEO dont tout ou partie est remboursable en fonction du succès technique ou commercial du projet financé.

Les montants en Autres dettes (passifs non courants) représentent la part à plus d'un an des avances reçues.

Le montant en Dettes à court terme au 31 décembre 2010 représente la part des avances devenues exigible à moins d'un an et qui est remboursable le 30 septembre 2011.

9.2 Emprunt obligataire OCABSA

L'ensemble des porteurs d'obligations, dans le respect de leur engagement, ont apportés leurs titres à la conversion et exercés leurs BSA attachés.

Les effets de cette opération comme indiqué à la note 8.1, sont :

- une augmentation de fonds propres de 13 063 640,55 euros consécutive à la conversion des obligations,
- une augmentation de fonds propres de 136 363,68 euros consécutive à l'exercice des BSA attachés aux obligations,
- la constatation sur l'exercice d'un produit de 46 022,74 euros lié à la juste valeur de l'option de conversion et constaté sur l'exercice (voir tableau d'évaluation globale des OCABSA ci-dessous).

Pour mémoire, la société a procédé à l'émission, le 29 août 2008, d'un emprunt obligataire en deux tranches pour un montant total de 15.000.004,80 M€. La tranche initiale a été souscrite à la date d'émission pour 10.000.003,20 M€ et est représentée par 1.136.364 obligations convertibles en actions ordinaires avec bons de souscription attachés (ci-après les OCABSA 2008 1 T1) de 8,80 € de valeur nominale chacune. Chaque OCABSA 2008 1 T1 étant composée d'une obligation convertible en actions, d'un BSA (bons de souscription d'actions) donnant droit à une action nouvelle et d'un BSOC 2008 (bons de souscription d'obligations convertibles) donnant droit de souscrire à la deuxième tranche. Deux BSOC 2008 permettant de souscrire à une OCABSA 2008 1 T2.

Suite à l'exercice des BSOC 2008 le 25 novembre 2009, la seconde tranche d'un montant de 5.000.001,60 M€ a été souscrite par émission de 568.182 obligations convertibles en actions ordinaires (ci-après les OCABSA 2008 1 T2). Les OCABSA 2008 1 T2 ont les mêmes caractéristiques que les OCABSA 1 T1. Le montant final de l'emprunt s'élevait à 15.000.004,80 €, représenté par un total de 1.704.546 obligations convertibles en actions ordinaires avec bons de souscription attachés (ci-après collectivement les OCABSA 2008 1).

Les principales caractéristiques des OCABSA étaient les suivantes :

1. Les OCABSA avaient pour échéance le 31 décembre 2015. Elles n'étaient pas productrices d'intérêts. Par contre, si elles n'étaient pas converties en actions de la Société, une prime de non-conversion de 150% de leur valeur nominale initiale était payable aux porteurs d'OCABSA (la « Prime de Non-Conversion »).
2. En cas d'Introduction en Bourse, dite « non qualifiée » (à savoir : levée <30M€ et prix < 17,60€ par action), les porteurs d'OCABSA pouvaient convertir leurs OCABSA à raison d'une action ordinaire nouvelle pour une OCABSA convertie ou demander leur remboursement.
3. Chaque OCABSA était assortie d'un bon de souscription d'actions (les « BSA_{OCA} »), donnant droit, en cas d'exercice, à la souscription d'une action nouvelle de la Société.

Les BSA_{OCA} pouvaient être exercés à tout moment avant l'arrivée à échéance des OCABSA dans les hypothèses suivantes : en cas d'Opération Sur Capital, en cas d'Introduction en Bourse Non Qualifiée, en cas de changement de contrôle, en cas de cession de tout ou d'une partie substantielle des actifs de la Société, à l'arrivée à échéance de l'emprunt obligataire, soit le 31 décembre 2015, ou si la Société venait à être soumise à une procédure de redressement judiciaire ou de liquidation judiciaire.

L'OCABSA 2008 1 était ainsi composée de deux tranches, chaque tranche étant à évaluer selon la norme IAS 32/39 à la date d'émission.

Pour permettre de comptabiliser cette émission selon la norme IAS 32/39, l'obligation convertible se décompose de la manière suivante en :

- une composante « dettes financières »,
- une composante « dérivées » (option de conversion en action),
- une composante « capitaux propres » (BSA), et
- une autre composante « dérivée » (BSOC 2008).

La valorisation de chacune de ces composantes peut se définir comme suit :

- la composante « dette financière » est égale au prix d'une obligation classique sans option de conversion qu'aurait émise la Société sur le marché à la date d'émission de l'OCABSA 2008 1.
- En plus de l'obligation classique, l'obligation convertible comporte une option de conversion en action (qualifiée de dérivée). La valeur de cette composante « dérivée » est à évaluer à sa juste valeur,

- la composante BSA ou « capitaux propres » rattaché à cette obligation convertible se comptabilise comme un instrument de capitaux propres ; la parité de conversion étant fixe. Ce BSA a la particularité de devenir caduc dans le cas d'une introduction en bourse dite « qualifiée » d'un montant supérieur à 30 M€ et aboutissant à un prix de l'action supérieur à 17,6 €. Il est à comptabiliser à sa juste valeur à la date d'émission en tenant compte de la durée de vie restante, du cours de référence, de la volatilité, des niveaux de taux d'intérêt et du taux de rendement attendu pour l'action Novagali Pharma par le marché à la date de l'évaluation. Ces BSA sont avant tout des instruments financiers destinés à la protection des intérêts des porteurs d'Obligation Convertible,
- le BSOC, ou autre composante « dérivée », correspond à un droit de souscrire à un emprunt obligataire. 2 BSOC donnent le droit de souscrire à une OCABSA 2008 1 T2.

Suite à l'exercice des BSOC le 25 novembre 2009, et l'émission de la deuxième tranche OCABSA 2008 1 T2, les caractéristiques des deux tranches T1 et T2 sont désormais les mêmes. Chaque OCABSA 2008 1 étant assortie d'un bon de souscription d'actions (BSA) donnant droit à une action ordinaire nouvelle.

En posant les paramètres suivants :

- le prix de référence de l'action, 8,8€,
- le prix d'exercice, 13,2€ c'est-à-dire le prix de remboursement en numéraire de l'obligation (nominal plus prime de non conversion),
- la volatilité de l'action sous-jacente à l'émission, notée σ , 40%,
- la durée de l'option qui est de 7 ans et 4 mois à l'émission,
- le taux d'intérêt sans risque à 7 ans ; TEC 7 : 4,1% à fin août 2008,
- le taux d'actualisation pour Novagali Pharma : 8,9% soit +0,6% par rapport à des obligations privées « B » à 8,3% au même moment,
- la dilution liée à la création d'actions nouvelles par l'exercice des instruments dilutifs (BCE, BSA, OCABSA).

Les différentes composantes des OCABSA 2008 1 ont été évaluées en faisant appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données de marché observables de niveau 2.

Il ressort ainsi de l'évaluation une valorisation pour chacune des composantes comme détaillé dans le tableau ci-dessous à chaque période étudiée :

Valorisation	Juste valeur option conversion	Total	Juste valeur option conversion	Total
	31/12/2009	31/12/2009	30/06/2010	30/06/2010
Durée	6 ans	6 ans	5 ans 6 mois	5 ans 6 mois
Taux attendu	8,54%	8,54%	7,91%	7,91%
Valeur de l'obligation		8,07		8,68
Option de conversion	0,301	0,301	0,274	0,274
BSA T1		1,37		1,61
BSA T2				
BSOC				
Total	0,30	9,74	0,27	10,57

La juste valeur de la composante obligation de l'OCABSA au 30 juin 2010 était de € 8,68 contre € 8,07 au 31 décembre 2009.

Les valeurs individuelles des composantes établies, la valorisation complète de l'émission d'OCABSA se traduit avec ses répercussions dans les comptes de la Société comme décrit dans le tableau ci-dessous.

**Evaluation des composantes de l'OCABSA
(Montants en euros)**

	Total		Juste valeur option conversion	Total	
	31/12/2009			30/06/2010	30/06/2010
Valorisation					
Nombre d'OCABSA émises	1 704 546			1 704 546	
Capitaux propres					
Prime liés au capital (BSA)	1 812 501			1 812 501	
Réserves				77 841	
Résultat	77 841		46 023	46 023	
Dettes					
Obligation	12 596 595			12 596 595	
Option de conversion BSOC	513 068		(46 023)	467 046	
Total	15 000 005			15 000 005	

9.3 Maturité des passifs financiers

Echéance des passifs inscrits au 31 décembre 2010

PASSIF financier	Montant brut	Moins de 3 mois	De 3 à 6 mois	A moins d'un an	De un à cinq ans	Plus de cinq ans
	€	€	€	€	€	€
Dettes à LT	0					0
Autres dettes	638 363				600 000	38 363
Emprunts et dettes financières à CT	57 895			57 895		
Fournisseurs et autres passifs	3 729 060	3 079 533	11 327	638 200		
Total passif	4 425 318	3 079 533	11 327	696 095	600 000	38 363

Note 10 : Provisions

**PROVISIONS
(Montants en euros)**

	2010		2009	
Engagements retraite	117 217		144 217	
Provisions pour risques				
Total	117 217		144 217	

10.1 Provision pour risques

Aucune provision n'a été comptabilisée sur l'exercice.

10.2 Engagement retraite

Comme indiqué en Note 2.14, la Société a évalué pour la première fois au 31 décembre 2003, le montant des engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite sans dégager ensuite d'écart actuariel, ce dernier étant présumé non significatif. Pour mémoire, ces indemnités ne seront dues qu'aux salariés quittant l'entreprise de façon concomitante à leur départ en retraite.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

- convention collective de la pharmacie,
- taux d'actualisation : 4,25%,
- âge de départ à la retraite : 65 ans,
- augmentation annuelle future des salaires : 4%,
- Table de mortalité TGH 05 et TGF 05,
- Rotation du personnel dégressive en fonction de l'ancienneté.

La provision pour engagement de retraite s'élève à 117 217 euros pour l'exercice 2010 (144 217 euros pour l'exercice 2009). L'impact sur l'exercice 2010 est une augmentation du résultat de 27 000 euros.

Le montant total des cotisations comptabilisées en charges de l'exercice, au titre de régimes à cotisations définies, s'est élevé à 227 519 euros pour l'exercice 2010 (201 275 euros pour l'exercice 2009).

Note 11 : Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union Européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

11.1 Subventions et financements publics conditionnés

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet d'un contrat avec l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche ("OSEO - ANVAR").

La Société bénéficie de deux contrats d'avances de ce type. Ces avances ne portent pas intérêt, et sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le cadre du premier contrat le montant total perçu s'est élevé à 200 000 euros. Au 31 décembre 2010 restant dû est de 157 894,74 euros après un premier remboursement le 30 septembre 2009 de 42 105,26 euros correspondant à l'acquis technologique. Le solde dont une échéance de 57 894,74 est exigible le 30 septembre 2011 est désormais lié à l'appréciation du succès du programme de recherche financé.

Dans le cadre du deuxième contrat le montant effectivement perçu au 31 décembre 2010 s'élève à 500 000 euros. Ce montant correspond aux deux premiers versements reçu en juin 2009 (300 000 euros) et en avril 2010 (200 000 euros) sur un total potentiel de 650 000 euros pour le projet. Le prochain et dernier versement est attendu en septembre 2011 (150 000 euros). Aucun remboursement de cette avance n'est prévu avant fin 2012.

Dans le cadre du projet Vitrena, soutenu par OSEO-ISI, la Société a perçu un premier versement de 682 274 euros dont une subvention de 643 911 euros et une avance remboursable de 38 363 euros.

11.2 Subventions d'exploitation

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions,
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

11.3 Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2.19, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en autres produits opérationnels au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Suite aux nouvelles dispositions pour les PME de la Loi de Finances pour 2011, la créance au titre du crédit d'impôt recherche de l'année 2010, soit 883 084 euros, est remboursable à tout moment sur simple demande.

Note 12 : Fournisseurs et autres passifs

12.1 Fournisseurs et comptes rattachés

Sur les fournisseurs et comptes rattachés aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'antériorité supérieure à 1 an à la fin de chaque exercice en question.

FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES (Montants en euros)

	2010	2009
Fournisseurs et comptes rattachés	2 205 562	1 777 061
Total	2 205 562	1 777 061

12.2 Autres passifs

Les autres passifs s'analysent comme suit et regroupent les dettes à court terme vis-à-vis des tiers, des salariés et des organismes sociaux et fiscaux.

AUTRES PASSIFS (Montants en euros)

	2010	2009
Dettes sociales.....	441 624	426 537
Dettes fiscales.....	457 610	447 230
Autres dettes.....		
Produits constatés d'avance.....	624 264	
Total	1 523 498	873 768

Les produits constatés d'avances sont constitués de la part de la subvention OSEO-ISI non compensées par des coûts sur l'exercice.

Note 13 : Instruments financiers inscrit au bilan et effet résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués à leur juste valeur pour chaque année.

	Valeur au bilan		Juste Valeur par résultat		Actifs disponibles à la vente		Prêts et créances		Dette au coût amorti		Instruments non financiers	
	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009
ACTIF financier												
Actif disponible à la vente												
Autres actifs financiers non courant												
Instruments financiers dérivés												
Créances clients nettes	225 823	126 408					225 823	126 408				
Autres actifs financiers courant	2 237 506	2 393 273			203 152	0	54 764	50 933			1 979 590	2 342 340
Equivalents de trésorerie	13 028 077	28 071	13 028 077	28 071								
Trésorerie	5 139 221	4 717 327	5 139 221	4 717 327								
Total actif	20 630 627	7 265 079	18 167 298	4 745 397	203 152	0	280 588	177 342	0	0	1 979 590	2 342 340
PASSIF financier												
Dettes à LT	0	12 596 595							0	12 596 595		
Autres dettes	638 363	913 068		513 068					638 363	400 000		
Emprunts et dettes financières à CT	57 895	57 895							57 895	57 895		
Fournisseurs et autres passifs	3 729 060	2 650 829							3 729 060	2 650 829		
Total passif	4 425 318	16 218 387	0	513 068	0	0	0	0	4 425 318	15 705 318	0	0

	Valeur au compte de résultat		Juste Valeur par résultat	
	2010	2009	2010	2009
Produits financiers	49 424	77 987	49 424	77 987
Charges financières		19 765		19 765

Cf. Note 19 pour les valeurs au compte de résultat

Note 14 : Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Les produits opérationnels se détaillent de la manière suivante :

CHIFFRE D'AFFAIRES ET AUTRES PRODUITS OPERATIONNELS		
(Montants en euros)		
	2010	2009
Chiffres d'affaires	580 254	426 317
Contrats de recherche et revenus de licences	10 000	5 000
Subventions, financements et crédits d'impôts.....	933 075	1 870 033
Total	1 523 329	2 301 350

Le chiffre d'affaires représente les ventes de Cationorm® tant en France qu'à l'exportation (Italie, Portugal, Asie du Sud-Est, Liban et Maroc).

Le crédit d'impôt recherche constitue la grande majorité des revenus sur le poste subventions, financement.

Les revenus de licences proviennent d'études réalisées pour le compte d'une société pharmaceutique américaine.

Note 15 : Charges de personnel

La Société emploie 40 personnes au 31 décembre 2010, contre 39 au 31 décembre 2009.

Les frais de personnel s'analysent comme suit (en euros) :

	2010	2009
Salaires et traitement	2 423 437	2 278 231
Charges sociales	1 127 021	964 969
Charges sur engagements de retraite.....	(27 000)	33 172
Charges du personnel.....	3 523 457	3 276 372

Droit Individuel à la Formation

La loi du 4 mai 2004 ouvrait aux salariés des entreprises françaises un droit à formation d'une durée de 20 heures minimum par an cumulable sur une période de 6 ans. Ce droit est comptabilisé quand il est encouru puisque Novagali Pharma s'attend à recevoir un montant d'avantages économiques au titre de la formation qui excède les coûts à encourir à ce titre.

Le nombre d'heures accumulées et non consommées au 31 décembre 2010 s'élève à 2 625 heures.

Note 16 : Paiements en actions

Les paiements en actions concernent tous les bons (BSA/BCE) attribués à des employés ou à des prestataires de services. Ils ont été enregistrés en charge au cours de l'exercice d'attribution sachant que ces bons sont susceptibles d'être exercés à tout moment pendant une période de 5 ans à compter de leur date d'attribution. Ils s'analysent comme suit :

Charges relatives aux paiements en actions

Date d'attribution	Plan	Nombre BCE attribués	Nombre BCE exercés	Durée attendue	Taux sans risque	Prix d'exercice	Volatilité
26/03/2007	BSA 2006	15 607	31 214	5,00	3,92%	8,800	63%
29/05/2007	BSA 2007	15 564	31 128	5,00	3,92%	8,800	63%
24/06/2008	BSA 2008	12 096	24 192	5,00	4,70%	8,800	40%
26/03/2007	BCE 2004 - 2007	60 609	121 218	5,00	3,92%	8,800	63%
26/03/2007	BCE 2006 - 2008	16 894	33 788	5,00	3,92%	8,800	63%
29/05/2007	BCE 2004 - 2007	32 875	65 750	5,00	3,92%	8,800	63%
29/05/2007	BCE 2006 - 2008	32 388	64 776	5,00	3,92%	8,800	63%
26/03/2007	BCE 2004 - 2007	10 013	20 026	5,00	3,92%	8,800	63%
26/03/2007	BCE 2006 - 2008	9 420	18 840	5,00	3,92%	8,800	63%
29/05/2007	BCE 2004 - 2007	6 345	12 690	5,00	3,92%	8,800	63%
29/05/2007	BCE 2006 - 2008	22 045	44 090	5,00	3,92%	8,800	63%

Aucune distribution de BSA ou de BCE n'ayant eu lieu sur l'exercice, ainsi qu'en 2009, aucune charge n'a été comptabilisée.

L'information détaillée sur le nombre d'options par catégories et les prix d'exercice est présentée en Note 8.2.

Note 17 : Charges externes

	2010	2009
Locations.....	448 053	449 120
Entretiens et réparations.....	186 293	172 038
Assurances.....	79 127	73 183
Etudes et sous-traitances.....	1 293 052	3 679 648
Sous-traitances commerciales.....	-	182 715
Documentations.....	33 954	44 023
Honoraires et consultants.....	1 738 116	1 289 304
Frais de déplacements et congrès.....	412 363	437 656
Télécommunications.....	40 000	31 057
Frais bancaires.....	20 729	24 254
Autres.....	14 382	16 344
Total.....	4 266 068	6 399 342

Les dépenses de locations concernent principalement les loyers relatifs aux locaux utilisés par la Société.

Les études et sous-traitances se rapportent aux études cliniques réalisées au cours des périodes correspondantes ; elles sont externalisées auprès de sociétés spécialisées. La diminution de ces charges provient essentiellement d'un moindre recours à la sous-traitance lié à la fin de certains programmes d'études cliniques.

Les honoraires et consultants correspondent aux différentes dépenses des intervenants fournissant des prestations de conseils scientifique et d'assistance dans la conduite des projets de recherche, ainsi que des honoraires administratifs tels que comptabilité, juridique et audit. La croissance de ce poste s'explique notamment par les dépenses liées aux échanges avec les autorités réglementaires européennes et américaines, la mise en place des prochains essais cliniques et en raison du nouveau statut de société cotée de Novagali Pharma.

Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2010, les frais de recherche et développement se sont élevés à 5 166 367 euros au total contre 7 218 098 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2009. Ces dépenses comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement, les coûts de fabrication des produits, les coûts de sous-traitance (recherche, développement préclinique et développement clinique) et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques et leur évolution est en grande partie liée aux des dépenses d'études cliniques et précliniques externalisées.

L'exercice clos le 31 décembre 2010 a été marqué par une baisse des dépenses liées aux études cliniques et précliniques. En effet, l'introduction en bourse de la Société n'ayant été réalisée qu'en juillet 2010, les études n'ont pu être préparées, envisagées et financées qu'à compter du troisième trimestre 2010.

Note 18 : Autres produits et charges d'opérationnels

Les autres produits et charges d'exploitation s'analysent comme suit (en euros) :

	2010	2009
Autres produits	35 045	53 318
Autres charges	(118 526)	(96 143)
Produits et charges non récurrents	(5 308)	19 148
Autres produits et charges opérationnels	(88 789)	(23 677)

Les autres charges sont relatives aux rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants. Les autres produits étant en majorité des remboursements de prestations sociales.

Note 19 : Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers s'analysent comme suit (en euros) :

	2010	2009
Produits financiers	114 536	84 948
Juste valeur option conversion et des BSOC	46 023	77 841
Plus values latentes	3 401	146
Total produits financiers	163 960	162 935
Charges financières	(30 662)	(48 402)
Moins values latentes		(19 765)
Total charges financières	(30 662)	(68 167)
Produits et charges financiers, nets	133 298	94 768

Les produits et charges financiers sont principalement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement (classés en équivalents de trésorerie). Aucun intérêt significatif n'a été reçu.

La Société n'a pas versé d'intérêt significatif au cours des exercices présentés.

La juste valeur correspond à l'évaluation de l'option de conversion et des BSOC (voir Note 9.2 ci-dessus).

Note 20 : Impôts sur les bénéfices

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 68 880 617 euros au 31 décembre 2010. La base active nette d'imposition différée n'inclut pas de différence temporaire passive.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

En application des principes décrits en Note 2.19, aucun impôt différé n'est comptabilisé dans les comptes de la Société.

Note 21 : Engagements

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Néant.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Néant

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

Néant

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

Néant

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec Genopole, pour la location de ses locaux et de ses installations techniques. Le montant des loyers et charges futurs à ce titre s'analyse comme suit au 31 décembre 2010 :

- 2011 : 437 290 €,
- 2012 : 384 475 €,
- 2013 : 87 241 €

Soit un total de 909 006 €.

La société a contracté des contrats de location de matériel et de véhicules automobiles, qui ne sont pas traités comme des locations-financement. La charge minimum future s'élève au 31 décembre 2010 à 129 921 €.

Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure dans le cadre de ses opérations courantes des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

Note 22 : Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux trois membres du Directoire et aux membres du Conseil de surveillance de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros). Ces montants prennent en compte la rémunération de Sylvie Elia-Foeillet (membre du Directoire) jusqu'au 5 mars 2010, date de son départ de la Société.

	<u>2010</u>	<u>2009</u>
Rémunération fixe (brute)	507 086	506 577
Rémunération variable (brute).....	70 669	70 130
Rémunération exceptionnelle (brute).....	107 192	0
Paiements en actions	0	0
Autres/ avantages en nature.....	23 683	25 262
Total	<u>708 630</u>	<u>601 969</u>

Le montant des indemnités de retraite des mandataires sociaux s'élève à 34 124 euros.

Note 23 : Résultat par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. Ce calcul prend en compte l'incidence de la division par deux du nominal de l'action évoquée supra.

	<u>Au 31 décembre</u>	
	<u>2010</u>	<u>2009</u>
Résultat de l'exercice	(7 463 632)	(8 451 770)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	10 718 533	6 359 882
Résultat de base par actions (€/action).....	<u>(0,70)</u>	<u>(1,33)</u>

Note 24 : Gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de taux d'intérêt et le risque de crédit.

Risque de change

La Société n'est pas exposée au risque de change. Les éléments inclus dans les états financiers sont évalués et présentés en euros, monnaie fonctionnelle de la société.

Risque de liquidité

Le Société n'a pas contracté d'emprunt auprès d'établissements de crédit. En conséquence, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en oeuvre de clauses de remboursement anticipé.

La Société disposant d'une trésorerie suffisante pour soutenir ses activités sur les douze prochains mois, il n'y a pas de risque de liquidité à court terme. Toutefois, elle ne peut garantir qu'elle n'aura pas besoin de lever des fonds dans les années qui viennent, en raison de facteurs tels que l'incapacité à établir des accords de licence sur les produits de son portefeuille dans les délais prévus, des opportunités imprévues en termes de développement, un retard ou un succès insuffisant dans la commercialisation de ses produits, des coûts plus élevés dans les développements en cours ou pour se défendre en matière de propriété intellectuelle.

Risque de marché

La politique de la Société n'étant pas de souscrire d'instruments financiers elle n'est pas exposé au risque de marché. Pour la même raison la Société n'est pas exposé au risque de taux.

Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement. Ceux-ci sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés. Ces instruments financiers sont mobilisables à tout moment ; toutefois, en cas de mobilisation anticipée la garantie en capital n'est pas assurée.

Risque de crédit

Selon l'expérience de la Société, le versement de certains financements publics de dépenses de recherche est soumis à un risque de crédit (voir Note 11).

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières co-contractantes.

Concernant ses clients, la société n'a pas de concentration importante de risque de crédit. Elle a mis en place des politiques lui permettant de s'assurer que ses clients ont un historique de risque de crédit approprié.

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

Note 25 : Evénements postérieurs à la clôture

Néant

20.2.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes selon les Normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2010

Monsieur le Président,

En notre qualité de Commissaires aux comptes et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes annuels de la société NOVAGALI PHARMA établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2010, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes ont été établis sous la responsabilité de votre Directoire en date 20 avril 2011. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

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 ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant les montants et informations figurant dans les comptes. 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 collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2010, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Ce rapport ne constitue pas le rapport légal prévu à l'article L. 823-9 du Code de commerce et relatif aux comptes annuels établis selon les règles et principes comptables français.

Ce rapport est régi par la loi française. Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de notre lettre de mission ou du présent rapport, ou de toute question s'y rapportant. Chaque partie renonce irrévocablement à ses droits de s'opposer à une action portée auprès de ces tribunaux, de prétendre que l'action a été intentée auprès d'un tribunal incompétent, ou que ces tribunaux n'ont pas compétence.

Neuilly-sur-Seine et Paris, le 26 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young et Autres

Grant Thornton
Membre Français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Sylvain Quagliaroli Olivier Bochet

20.3 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEUR RÉSEAU PRIS EN CHARGE PAR LA SOCIÉTÉ

Les honoraires (hors taxes) des commissaires aux comptes versés par la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010 sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

<i>(en milliers d'euros)</i>	Grant Thornton				Ernst & Young			
	2009	%	2010	%	2009	%	2010	%
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	40,0	100,0	100,0	35,2	40,0	100,0	102,0	35,1
Filiales intégrées globalement.....	—	—	—	—	—	—	—	—
Prestations directement liées à la mission								
Emetteur	—	—	184,0	64,8	—	—	189,0	64,9
Filiales intégrées globalement.....	—	—	—	—	—	—	—	—
Sous-total.....	40,0	100,0	284,0	100,0	40,0	100,0	291,0	100,0
Autres prestations								
Juridique, fiscal, social	—	—	—	—	—	—	—	—
Autres	—	—	—	—	—	—	—	—
Sous-total.....	—	—	—	—	—	—	—	—
TOTAL.....	40,0	100,0	284,0	100,0	40,0	100,0	291,0	100,0

20.4 TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Le tableau ci-dessous présente des données extraites des Comptes Annuels.

	31 décembre 2006	31 décembre 2007	31 décembre 2008	31 décembre 2009	31 décembre 2010
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	398 008	508 790	508 790	508 790	1 301 963
Nombre d'actions :					
Ordinaires	2 431 304	6 359 882	6 359 882	6 359 882	16 274 532
A dividende prioritaire.....	-	-	-	-	-
Par conversion d'obligations	-	-	1 136 364	1 704 546	-
Par droit de souscription et actions gratuites	1 014 102	695 156	1 712 636	2 262 822	549 030
	Exercice clos le 31 décembre				
	2006	2007	2008	2009	2010
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	21 777	-	410 173	432 908	590 254
Résultats avant impôts, participation des salariés, dotations aux amortissements et provisions	(7 003 089)	(15 018 730)	(14 210 053)	(10 021 702)	(8 239 190)
Impôts sur les bénéfices	(1 005 100)	(1 763 763)	(1 772 918)	(1 790 603)	(886 928)
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultats après impôts, participation des salariés, dotations aux amortissements et provisions	(6 269 410)	(13 606 563)	(12 743 674)	(8 476 820)	(7 540 056)
Résultat distribué.....	-	-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation des salariés, mais avant dotation aux amortissements et provisions	(2,47)	(2,08)	(2,51)	(1,29)	(0,51)
Résultat après impôt, participation et après dotations aux amortissements et provisions	(2,58)	(2,14)	(2,00)	(1,33)	(0,46)
Dividende attribué	-	-	-	-	-
PERSONNEL					
Effectif moyen.....	34	38	44	41	38
Masse salariale	1 452 108	2 097 181	2 459 381	2 239 948	2 388 808
Somme versée au titre des avantages sociaux (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.).....	338 270	624 186	1 065 468	964 968	1 127 021

20.5 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

Les dernières informations financières de la Société sont les Comptes Annuels et les Comptes selon les Normes IFRS inclus aux paragraphes 20.1.1 et 20.2.1 du présent document de référence.

20.6 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES

Néant.

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES

La Société n'a pas versé de dividendes au cours des trois derniers exercices.

Politique de distribution

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

Délai de prescription

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrits au profit de l'Etat.

20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou arbitrale, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

20.9 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE

Les derniers développements de la situation commerciale de la Société sont décrits au Chapitre 6 du présent document de référence. Par ailleurs, il n'y a pas eu, outre les évolutions communiquées dans le présent document de référence, de changement significatif de la situation financière de la Société depuis le 1^{er} janvier 2011.

CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital social est fixé à 1 301 962,56 euros. Il est divisé en 16 274 532 actions d'une valeur nominale de 0,08 euro. Il n'existe qu'une seule classe d'actions de la Société.

Les actions de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 18 mai 2010 a autorisé le Directoire à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société, dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF. Pour ce programme de rachat d'actions, le prix maximal d'achat par action a été fixé 6,80 euros et le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme ne peut pas dépasser 20 millions d'euros. Il a été décidé également que la Société ne pourra en aucun cas détenir directement ou indirectement plus de 10% de son capital social.

L'autorisation de mise en œuvre du programme de rachat d'actions a été donnée au Directoire pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée générale mixte du 18 mai 2010.

Cette autorisation devait permettre à la Société de poursuivre les objectifs suivants :

- conserver les actions de la Société qui auront été achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le cadre de la réglementation boursière ;
- remettre des actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- allouer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales 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 ;
- assurer la liquidité et animer le marché secondaire des titres de la Société, cette animation étant réalisée par un prestataire de services d'investissement agissant dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- annuler les titres rachetés, dans la mesure de l'adoption de la vingt-huitième résolution ci-dessous ; et
- réaliser toute autre finalité autorisée ou qui viendrait à être autorisée par la loi ou reconnue ou qui viendrait à être reconnue comme pratique de marché par l'Autorité des marchés financiers ; dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, ce programme de rachat d'action a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de service d'investissement.

A partir du 23 septembre 2010 et pour une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction, la Société a confié à Bryan, Garnier & Co. la mise en œuvre de ce contrat de liquidité. La Société a affecté la somme de 500 000 euros à la mise en œuvre de ce contrat. Ce contrat est conforme à la Charte de déontologie établie par l'Association française des marchés financiers en date du 23 septembre 2008 et approuvée par l'AMF par décision du 1^{er} octobre 2008. La mise en œuvre du

contrat de liquidité a été décidée dans le cadre de l'autorisation consentie par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires du 18 mai 2010.

Au 31 décembre 2010, la Société détenait 90 501 titres dans le cadre de ce contrat de liquidité, pour une valeur comptable de 297 339,27 euros et pour une valeur nominale de 7 240,08 euros. Au 31 mars 2011, la Société en détenait 4 441. Hors contrat de liquidité, la Société n'a acquis aucune action propre.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, dans le cadre du contrat de liquidité, 97 802 actions ont été acquises au prix moyen de 3,28 euros et 7 301 actions ont été vendues au prix moyen de 3,31 euros.

Le montant total des frais de négociation, pour les rachats et les ventes, est compris dans la rémunération des honoraires de Bryan, Garnier & Co.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions souscrits par des membres du Conseil de surveillance et du Comité scientifique

54 058 BSA de la Société sont en circulation à la date du présent document de référence, permettant de souscrire au total 54 758 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08 euro, représentant environ 0,32% du capital de la Société sur une base diluée prenant en compte l'émission de l'ensemble des BSA et BCE existants et l'acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques des BSA à la date d'enregistrement du présent document de référence :

Date de l'Assemblée générale	Nombre de BSA attribués et souscrits	Bénéficiaires	Nombre de BSA exercés	Nombre de BSA en circulation	Nombre d'actions à émettre d'une valeur nominale de 0,08 euro	Prix de souscription d'un BSA	Prix de souscription d'une action par exercice d'un BSA	Date d'expiration
28/06/2005	700 ⁽¹⁾	Penny Asbell	0	700	1 400	0,01	6,33	28/06/2014
18/05/2010	93 872 ⁽²⁾⁽³⁾	Alain Munoz	0	40 872	40 872	0,51	3,40	03/02/2019
18/05/2010	43 620 ⁽²⁾⁽³⁾	George Lasezkay	0	10 620	10 620	0,51	3,40	03/02/2019
18/05/2010	933 ⁽²⁾⁽³⁾	Michaël Lemp	0	933	933	0,51	3,40	03/02/2019
18/05/2010	933 ⁽²⁾⁽³⁾	Kozuo Tsubota	0	933	933	0,51	3,40	03/02/2019
TOTAL	140 291		0	54 058	54 758			

(1) Attribution par décision du Directoire du 27 mars 2006.

(2) Attribution par décision du Directoire du 3 février 2011.

(3) L'intégralité des BSA attribués à Alain Munoz, Georges Lasezkay, Michaël Lemp et Kozuo Tsubota était soumise à la condition suspensive qu'ils renoncent à l'intégralité de leurs BSA préalablement détenus.

A l'exception des BSA attribués à Penny Asbell, l'exercice des BSA par leurs bénéficiaires est soumis au respect de certaines conditions fondées sur :

- Un exercice échelonné dans le temps (trois ans) ; et
- Une condition de performance du cours des actions de la Société appréciée à la deuxième et à la troisième date anniversaire de leur attribution (le cours devant présenter une augmentation de 50% à la première date anniversaire et de 100% à la deuxième date anniversaire par rapport au cours à la date d'attribution des BSA) ;

Par ailleurs, tant que les titres de la Société seront admis aux négociations sur un marché réglementé, les actions nouvelles issues de l'exercice des BSA ne pourront pas être cédées :

- Dans le délai de dix séances de bourse précédant et suivant la date à laquelle les comptes seront rendus publics ;
- Dans le délai compris entre la date à laquelle les organes sociaux de la Société auront connaissance d'une information qui, si elle était rendue publique, pourrait avoir une incidence sur le cours des titres de la Société, et la date postérieure de dix séances de bourse à celle où cette information sera rendue publique.

21.1.4.2 Options d'achat ou de souscription d'actions

Néant.

21.1.4.3 Attributions gratuites d'actions

A la suite de la décision du Directoire en date du 3 février 2011 et conformément à la délégation de pouvoir donnée à cet effet par l'Assemblée générale du 18 mai 2010, la Société a attribué gratuitement aux salariés un total de 474.800 actions d'une valeur nominale de 0,08 euro, en application des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce.

Ces actions gratuites ont été attribuées sous conditions suspensive de la renonciation par les bénéficiaires aux BCE émis par la Société à leur profit (voir le paragraphe 21.1.4.4 du présent document de référence).

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribués	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation	Actions acquises	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
03/02/2011	474 800	-	474 800	-	03/02/2013	03/02/2015	18/05/2010
TOTAL	474 800	-	474 800	-			

Les principales caractéristiques des actions gratuites sont les suivantes :

L'attribution des actions gratuites à leurs bénéficiaires ne deviendra définitive qu'à compter du 3 février 2013, sous réserve de la réalisation de conditions de performance et de la condition de présence.

Aux termes de la condition de présence, le bénéficiaire doit être toujours présent dans la Société à la date d'acquisition, soit au titre de son contrat de travail, soit au titre de son mandat social. Cependant, les actions gratuites dites « de remplacement » (voir le paragraphe 21.1.4.4 du présent document de référence) ne sont pas soumises à cette condition de présence.

Les conditions de performance sont appréciées comme suit :

- Un tiers des actions gratuites sera acquis définitivement par les bénéficiaires à la date d'acquisition sans application d'une condition de performance.
- Le deuxième tiers des actions gratuites sera acquis définitivement par les bénéficiaires à la date d'acquisition si, le 3 février 2012, le cours moyen (défini comme la moyenne mobile arithmétique des cours de clôture des actions de la Société sur Euronext Paris lors des 20 dernières séances de bourse précédant la date à laquelle cette moyenne est arrêtée par le Directoire) est au moins égal à 5,04 euros (l'« **Objectif 1** »).
- Le dernier tiers des actions sera acquis définitivement par les bénéficiaires à la date d'acquisition si, le 3 février 2013, le cours moyen (tel que défini ci-avant) est au moins égal à 6,72 euros (l'« **Objectif 2** »).

Il est précisé que dans l'hypothèse où l'Objectif 1 ne serait pas atteint le 3 février 2012 mais que l'Objectif 2 serait atteint le 3 février 2013, l'Objectif 1 sera alors réputé automatiquement atteint et les deux-tiers des actions gratuites seront considérées comme acquises à la date de constatation de la réalisation de l'Objectif 2.

Par exception à ce qui précède, en cas d'opérations de fusion, de scission ou d'échange de titres résultant d'une procédure d'offre publique, le Directoire aura la faculté d'apprécier la réalisation des Objectifs 1 et 2 par anticipation à la date de l'opération envisagée.

21.1.4.4 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

92 074 BCE de la Société sont en circulation à la date du présent document de référence, permettant de souscrire au total 184 148 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,08 euro, représentant environ 1,08% du capital de la Société sur une base diluée prenant en compte l'émission de l'ensemble des BSA et BCE existants et l'acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques des BCE à la date du présent document de référence, étant précisé que ces bons sont exerçables à tout moment.

Date de l'Assemblée générale	Nombre de BCE attribués	Bénéficiaires ⁽¹⁾	Nombre de BCE exercés	Nombre de BCE en circulation	Nombre d'actions à émettre d'une valeur nominale de 0,08 euro	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
28/05/2004	24 493 ⁽²⁾	Membres du Directoire	0	3 499 ⁽⁸⁾	6 998	6,33	14/06/2012 ⁽⁹⁾
28/06/2005	40 324 ⁽³⁾	Membres du Directoire	0	19 330 ⁽⁸⁾	38 660	6,33	27/03/2014 ⁽⁹⁾
	7 020 ⁽³⁾	Salariés	0	3 325 ⁽⁸⁾	6 650	6,33	27/03/2011 ⁽¹⁰⁾
22/06/2006	60 609 ⁽⁴⁾	Membres du Directoire	0	27 595 ⁽⁸⁾	55 190	8,80	26/03/2015 ⁽¹⁰⁾
	10 013 ⁽⁴⁾	Salariés	0	3 610 ⁽⁸⁾	7 220	8,80	26/03/2012 ⁽¹⁰⁾
22/06/2006	16 894 ⁽⁵⁾	Membres du Directoire	0	8 372 ⁽⁸⁾	16 744	8,80	26/03/2012 ⁽¹⁰⁾
	9 420 ⁽⁵⁾	Salariés	0	3 065 ⁽⁸⁾	6 130	8,80	26/03/2012 ⁽¹⁰⁾
15/05/2007	32 875 ⁽⁶⁾	Membres du Directoire	0	11 881 ⁽⁸⁾	23 762	8,80	29/05/2015 ⁽¹¹⁾
	6 345 ⁽⁶⁾	Salariés	0	2 000 ⁽⁸⁾	4 000	8,80	29/05/2012 ⁽¹²⁾
15/05/2007	14 919 ⁽⁷⁾	Membres du Directoire	0	6 397 ⁽⁸⁾	12 794	8,80	29/05/2012 ⁽¹²⁾
	10 884 ⁽⁷⁾	Salariés	0	3 000 ⁽⁸⁾	6 000	8,80	29/05/2012 ⁽¹²⁾
TOTAL	238 419		0	92 074	184 148		

- (1) La qualité des bénéficiaires est appréciée à la date d'attribution des BCE.
- (2) Attribution par décision du Directoire du 14 juin 2004. Sur les 83 978 bons autorisés, 50 487 n'ont pas été attribués par le Directoire et ont été rendus caducs par l'Assemblée générale du 28 juin 2005.
- (3) Attribution par décisions du Directoire du 27 mars 2006 (40 324 bons) et du 26 mars 2007 (7 020 bons). Sur les 52 567 bons autorisés, 600 n'ont pas été attribués par le Directoire et sont devenus automatiquement caducs.
- (4) Attribution de 71 622 bons par décision du Directoire du 26 mars 2007. Sur les 71 187 bons autorisés, 565 n'ont pas été attribués par le Directoire et ont été rendus caducs par l'Assemblée générale du 15 mai 2007.
- (5) Attribution de 16 894 bons par décision du Directoire du 26 mars 2007. Sur les 29 863 bons autorisés, 3 549 n'ont pas été attribués par le Directoire et ont été rendus caducs par l'Assemblée générale du 15 mai 2007.
- (6) Attribution par décisions du Directoire du 29 mai 2007 et du 2 juillet 2007. Sur les 49 220 bons autorisés, 10 000 bons non attribués sont devenus caducs le 16 juillet 2007.
- (7) Attribution par décisions du Directoire du 29 mai 2007, du 2 juillet 2007 et du 27 mars 2008. Sur les 63 282 bons autorisés, 8 849 bons non attribués sont devenus caducs le 16 juillet 2007. Par ailleurs, en raison de la non-réalisation de l'introduction en bourse avant le 31 mars 2008, 28 630 bons attribués sont devenus caducs.
- (8) Le tableau ci-dessous indique le nombre de BCE auxquels Jérôme Martinez et certains salariés ont renoncé en contrepartie de l'attribution d'actions gratuites (voir le paragraphe 21.4.3 du présent document de base) :

Date du Directoire ayant attribué les BCE	Bénéficiaires ayant renoncé aux BCE	Nombre de BCE auxquels les bénéficiaires ont renoncé
14/06/2004	Jérôme Martinez	20 994
27/03/2006	Jérôme Martinez	20 994
	Salariés	3 695
26/03/2007	Jérôme Martinez	41 536
	Salariés	12 758
27/03/2008	Jérôme Martinez	29 516
	Salariés	12 229
TOTAL		141 722

- (9) Conformément à la dix-huitième résolution de l'Assemblée générale du 15 mai 2007, la durée d'exercice de ces bons a comme point de départ la date d'attribution par le Directoire. La durée de validité de ces bons, initialement de cinq ans, a été prorogée d'une durée de trois ans par l'Assemblée générale du 18 décembre 2007.
- (10) Conformément à la dix-huitième résolution de l'Assemblée générale du 15 mai 2007, la durée d'exercice de cinq ans de ces bons a comme point de départ la date d'attribution par le Directoire.
- (11) Conformément aux treizième et quizième résolutions de l'Assemblée générale du 15 mai 2007, la durée d'exercice de ces bons a comme point de départ la date d'attribution par le Directoire. La durée de validité de ces bons, initialement de cinq ans, a été prorogée d'une durée de trois ans par l'Assemblée générale du 18 décembre 2007.
- (12) Conformément aux treizième et quizième résolutions de l'Assemblée générale du 15 mai 2007, la durée d'exercice de cinq ans de ces bons a comme point de départ la date d'attribution par le Directoire.

Les tableaux 8-1 et 8-2 au paragraphe 15.1 du présent document de référence synthétisent les principales caractéristiques des BCE et des BSA en circulation à la date d'émission du présent document de référence.

21.1.4.5 Récapitulatif du capital potentiel

Les 54 058 BSA, les 92 074 BCE et l'acquisition définitive de 474 800 actions gratuites peuvent donner lieu à l'émission de 713 706 actions nouvelles représentant (i) 4,39% du capital social de la Société sur la base du capital social existant et (ii) 4,20% du capital de la Société sur une base diluée prenant en compte l'émission de l'ensemble des BSA et BCE existants et l'acquisition définitive de l'intégralité des actions gratuites.

21.1.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

#	Délégations consenties au Directoire par l'Assemblée générale du 18 mai 2010	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation à la date du présent document de référence
16	Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires de la Société et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires	450 000 ⁽¹⁾	26 mois	Intégralement utilisée le 23 juillet 2010 (introduction en bourse)
17	Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, des actions ordinaires de la Société et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société dans le cadre d'une offre visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier	20% du capital social par an au moment de l'émission	26 mois	Non utilisée
18	Autorisation donnée au Directoire en cas d'augmentation de capital, avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le nombre de titres à émettre	15% de l'émission initiale ⁽¹⁾	26 mois	Intégralement utilisée le 23 juillet 2010 (introduction en bourse)
19	Délégation de compétence à donner au Directoire à l'effet de décider une augmentation du capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	450 000 ⁽¹⁾	26 mois	Non utilisée
20	Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social ⁽¹⁾	26 mois	Non utilisée
21	Délégation de compétence au Directoire à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société	Inclus dans le plafond de la seizième résolution	26 mois	Non utilisée
22	Autorisation d'augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	9 300 ⁽¹⁾	26 mois	Utilisée à hauteur de 2 928,64 euros le 23 juillet 2010 (offre réservée aux salariés dans le cadre de l'introduction en bourse)
24	Autorisation à donner au Directoire à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre de la Société	92 172 ⁽²⁾	38 mois	Utilisée à hauteur de 37 984 euros le 3 février 2011
25	Autorisation à donner au Directoire de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société	92 172 ⁽²⁾	38 mois	Non utilisée
26	Autorisation à donner au Directoire à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions au bénéfice d'une catégorie de personnes	92 172 ⁽²⁾	38 mois	Utilisée à hauteur de 11 223,28 euros le 3 février 2011

(1) Aux termes de la 23^{ème} résolution, le montant nominal des émissions effectuées en vertu des 16^e, 18^e, 19^e, 20^e et 22^e résolutions est limité à la somme de 600 000 euros.

(2) Aux termes de la 27^{ème} résolution, le montant nominal des émissions effectuées en vertu des 24^e, 25^e et 26^e résolutions est limité à la somme de 92 172 euros.

21.1.6 Promesses d'achat et de vente

Néant.

21.1.7 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital social souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucun droit d'acquisition ou d'obligation attaché au capital souscrit de la Société, ou sur toute autre entreprise visant à augmenter le capital.

21.1.8 Evolution du capital jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis le 1^{er} janvier 2007 jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence :

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises (en euros)	Valorisation unitaire des actions émises (en euros)	Montant nominal de l'augmentation de capital (en euros)	Prime globale d'émission (en euros)	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital	Valeur nominale d'actions (en euros)
7 mars 2007	Exercice de BSA ⁽¹⁾	Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers	738 637 ⁽¹⁾	0,16	17,60	118 181,92	12 881 829,28	507 190,56	3 169 941	0,16
6 septembre 2007	Division du nominal par deux	-	3 169 941	0,08	-	-	-	-	6 339 882	0,08
30 novembre 2007	Exercice de BSA ⁽²⁾	M. Van der Kooij	20 000	0,08	6,18	1 600	122 000	508 790,56	6 359 882	0,08
23 juillet 2010	Augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'introduction en bourse (placement public d'actions nouvelles)	Public et investisseurs institutionnels	6 468 750	0,08	3,40	517 500	21 476 250	1 026 290,56	12 828 632	0,08
23 juillet 2010	Augmentation de capital réservée aux salariés	Salariés	36 808	0,08	2,72 (sans prise en compte de l'abondement)	2 944,64	-	1 029 235,20	12 865 440	0,08
23 juillet 2010	Exercice des BSA _{OCA}	Actionnaires historiques	1 704 546	0,08	0,08	136 363,68	-	1 165 598,88	14 569 986	0,08
23 juillet 2010	Conversion des OCABSA	Actionnaires historiques	1 704 546	0,08	-	136 363,68	-	1 301 962,56	16 274 532	0,08

- (1) Exercice de 738 637 bons de souscription d'actions attachés aux 738 637 actions nouvelles ordinaires émises lors de l'Assemblée générale du 11 avril 2006.
- (2) Exercice de 10 000 BSA émis par l'Assemblée générale du 22 novembre 2002.

21.1.9 Nantissement

21.1.9.1 Nantissement d'actions de la Société

Néant.

21.1.9.2 Nantissement d'actifs de la Société

Néant.

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 Objet social (article 2 des statuts)

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

- le développement, l'expérimentation, la valorisation de la recherche concernant des produits pharmaceutiques et/ou parapharmaceutiques, plus particulièrement dans le domaine de la délivrance de médicaments,
- le développement des produits de la recherche,
- leur production industrielle,
- la commercialisation, la promotion et la distribution de tous produits pharmaceutiques,
- la prise et l'exploitation de tous brevets et licences,
- et généralement toutes opérations de quelque nature qu'elles soient financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes ou susceptibles d'en faciliter le développement ou la réalisation.

21.2.2 Administration, surveillance et direction générale (articles 14 à 17 des statuts)

21.2.2.1 Directoire (articles 14 et 15 des statuts)

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de sept membres au maximum, qui exercent ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance.

Membres du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par le Conseil de surveillance. Les membres du Directoire sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires. Ils peuvent être de nationalité française ou étrangère.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du Directoire est fixée à 65 ans accomplis et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société est soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La durée du mandat des membres du Directoire est de deux ans renouvelables. En cas de vacance, le Conseil de surveillance doit pourvoir le poste vacant dans un délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps du mandat restant à courir de son prédécesseur.

Président du Directoire

Le Directoire élit parmi ses membres un Président pour la durée de son mandat de membre du Directoire. Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Le Conseil de Surveillance peut attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire, qui portent alors le titre de « directeur général ».

Réunions et pouvoirs du Directoire

Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur la convocation de son Président ou de la moitié de ses membres, le Président devant être obligatoirement présent.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux Assemblées Générales de même que dans la limite des restrictions de pouvoirs définies par les statuts (voir le paragraphe 16.1.1 du présent document de référence).

21.2.2.2 Conseil de surveillance (articles 16 et 17 des statuts)

Membres du Conseil de surveillance

Le Directoire est contrôlé par un Conseil de surveillance composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Les membres du Conseil de surveillance sont nommés pour une durée de deux ans renouvelable parmi les personnes physiques ou

morales actionnaires par l'Assemblée Générale Ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action de la Société pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance est fixée à 65 ans accomplis et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société est soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de Surveillance nomme, parmi ses membres, un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le Conseil de Surveillance et d'en diriger les débats.

Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisés par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer des vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission. Il est par ailleurs seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

Comités

Le Conseil de surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 12 des statuts)

Chaque action de la Société donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées générales dans les conditions légales et statutaires.

La Société n'a émis aucune action conférant à leur titulaire des droits privilégiés par rapport à ceux attachés aux autres actions.

Les statuts ne contiennent aucune stipulation restreignant les droits attachés aux actions.

21.2.4 Assemblées générales (articles 21 à 31 des statuts)

21.2.4.1 Convocation et conditions d'admission (articles 21 et 25 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé ou du comité d'entreprise en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent des actions de la Société, soit d'une association d'actionnaires de la Société.

Les formalités de convocation sont effectuées dans les conditions légales et réglementaires applicables aux sociétés anonymes dont les actions sont admises sur un marché réglementé.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Afin de se conformer à la nouvelle rédaction de l'article L. 225-105 du Code de commerce (issue de l'ordonnance du 9 décembre 2010), une modification des statuts sera proposée à l'ordre du jour de la prochaine assemblée générale des

actionnaires. Cette modification indiquera la possibilité d'inscrire des « points » à l'ordre du jour (et non plus seulement des projets de résolutions).

Par ailleurs, tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société trois jours ouvrés au moins avant la réunion de l'Assemblée ;
- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt dans les conditions prévues par la loi, de l'attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité trois jours avant la date de l'Assemblée.

Tout actionnaire peut voter par correspondance au moyen d'un formulaire établi et adressé à la Société dans les conditions fixées par la loi.

21.2.4.2 Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales applicables.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse, et la nationalité des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

21.2.4.3 Droits de vote (article 12 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

21.2.4.4 Droits de vote double

Néant.

21.2.4.5 Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.5 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Néant.

21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou réglementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme par lettre recommandée avec demande d'avis de réception et dans un délai de quatre jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

Pour le calcul des seuils susvisés, il doit être tenu compte au dénominateur du nombre total d'actions composant le capital social et auxquelles sont attachés des droits de vote, y compris celles privées de droit de vote, tel que publié par la Société conformément à la loi.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées de droit de vote dans les conditions prévues par la loi, dès lors qu'un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble une fraction du capital ou des droits de vote de la Société au moins égale à 1% du capital ou des droits de vote en font la demande consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale.

21.2.7 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Néant.

CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats de licences de brevets décrits au paragraphe 11.2.1 du présent document de référence et des contrats de distribution exclusifs de Cationorm[®] décrits ci-dessous, la Société n'a pas conclu de contrats significatifs au cours des deux dernières années autre que ceux conclu dans le cours normal des affaires.

Les principales caractéristiques des contrats de distribution exclusifs de Cationorm[®] sont similaires et sont décrits ci-dessous. Le nom de chaque distributeur (le « **Distributeur** ») et le pays pour lequel il bénéficie d'une exclusivité (le « **Territoire** ») sont identifiés au paragraphe 6.2.7.6 du présent document de référence.

<i>Exclusivité</i>	Le Distributeur est le seul à distribuer, promouvoir et vendre Cationorm [®] sur le Territoire.
<i>Garantie et conformité</i>	Novagali garantit au Distributeur que Cationorm [®] a été fabriqué conformément aux lois et règlements applicables sur le Territoire et qu'il a une durée de vie de 15 mois au moins.
<i>Enregistrement du produit</i>	<p>Le Distributeur est responsable de l'obtention de l'enregistrement Cationorm[®], à ses propres frais, ainsi que de tous les permis, licences et autres approbations relatifs à la promotion, la distribution et la vente Cationorm[®] sur le Territoire.</p> <p>L'enregistrement de Cationorm[®] et les demandes relatives à tous les permis, licences et autres approbations sont faits au nom de Novagali. Le Distributeur n'a aucun droit ou intérêt relatifs à ces enregistrements, permis, licences ou autres approbations ; Novagali est et reste leur propriétaire exclusif.</p>
<i>Matériorivigilance</i>	Le Distributeur met en œuvre et rassemble toutes les données de matériovigilance sur le Territoire, en conformité avec toutes les règles appropriées applicables sur le Territoire. Le Distributeur envoie immédiatement à Novagali toutes données de matériovigilance existant sur le Territoire.
<i>Prix de vente</i>	Le prix de vente est révisable annuellement. Le prix de vente est facturé en euros et les paiements sont faits en euros. Une des parties peut mettre fin au contrat si elles ne s'accordent pas sur la révision annuelle du prix de vente.
<i>Titre de propriété</i>	Le transfert du titre de propriété du produit est soumis au paiement total du prix par le distributeur à la date d'expiration de paiement (soit 30 jours après l'émission de la facture).
<i>Marque et brevet</i>	Le Distributeur reconnaît et accepte que la marque déposée et le brevet lié à Cationorm [®] sont et restent à tout moment la propriété exclusive de Novagali. Rien dans le contrat n'est supposé donner au Distributeur pendant ou après la durée dudit contrat, un droit, titre ou intérêt dans ladite marque déposée ou dans ledit brevet.
<i>Durée</i>	<p>Le contrat prend effet pour une durée de cinq ans à dater de la date de signature des deux parties.</p> <p>Le contrat est automatiquement renouvelé pour des périodes de deux années successives, à moins que l'une des parties y mette fin par lettre recommandée avec accusé de réception au moins six mois avant la date d'expiration du contrat.</p>
<i>Devise</i>	Le prix de vente est facturé en euros et les paiements sont faits en euros.
<i>Droit applicable</i>	Droit français.

Clause de juridiction

Jurisdiction exclusive du Tribunal de commerce d'Evry.

CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant.

CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les statuts de la Société, le présent document de référence ainsi que les autres documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation en vigueur peuvent être consultés au siège social de la Société.

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

- Les Comptes Annuels et les Comptes selon les Normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant au paragraphe 20.1.4, 20.1.5, 20.1.7, 20.1.8, 20.2.1 et 20.2.2. du document de base enregistré le 23 juin 2010 par l'AMF sous le numéro I.10-049 ; et
- Les paragraphes 9 (Examen de la situation financière et de résultat de la Société) et 10 (Trésorerie et capitaux) du document de base enregistré le 23 juin 2010 par l'AMF sous le numéro I.10-049

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

Le responsable de l'information est :

Geneviève Garrigos
Novagali Pharma S.A.
1, rue Pierre Fontaine
Bâtiment Genavenir IV
91000 Evry
Tél : + 33.1.69.87.40.20

www.novagali.com

CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Non applicable.

ANNEXE I – GLOSSAIRE/INDEX DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Organisme public chargé en France d'évaluer la sécurité d'emploi des produits de santé. Elle assure leur surveillance, contrôle leur qualité et inspecte les sites de fabrication, de distribution et d'essais. Elle va intervenir, entre autres, à deux niveaux : le suivi des essais cliniques des candidat-médicaments et de l'octroi de leur autorisation de mise sur le marché.
AKC	Kératoconjonctivite atopique. Pathologie de la surface oculaire rare et grave associée à la dermatite atopique.
ANVAR	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.
Application topique	Application externe d'un produit sur la peau ou sur une muqueuse telle que la surface de l'œil.
BAK	Chlorure de Benzalkonium. Pouvant être utilisé comme agent conservateur.
Bêtabloquants	Médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle ou la pression intraoculaire. Ils « bloquent » l'action stimulante de molécules naturellement présentes dans le corps comme l'adrénaline, en occupant à leur place leur site d'action, les récepteurs « bêta ».
Biocompatibilité	S'applique aux substances compatibles avec les tissus et les fluides physiologiques de l'organisme.
Biodisponibilité	Vitesse et taux d'absorption dans l'organisme d'un principe actif administré à un patient.
BPC ou GCP	Bonnes Pratiques Cliniques ou <i>Good Clinical Practices</i> . Ensemble des normes s'appliquant à la réalisation d'essais cliniques chez l'homme, qui vise à garantir la sécurité des patients inclus dans les essais ainsi que la qualité de l'information collectée au cours de ces essais.
BPF ou GMP	Bonnes Pratiques de Fabrication ou <i>Good Manufacturing Practices</i> . Ensemble des normes s'appliquant de manière obligatoire à la production industrielle de médicaments, et en particulier afin de garantir la qualité pharmaceutique et la sécurité des patients. Ces normes concernent en particulier la conception des installations industrielles, les processus opératoires, la traçabilité des données de production, la conservation des produits et leur étiquetage. Il est également fait référence aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.
BPL ou GLP	Bonnes Pratiques de Laboratoire ou <i>Good Laboratory Practices</i> . Ensemble des normes s'appliquant aux essais réalisés en laboratoire au cours du développement d'un candidat-médicament. Ces normes s'appliquent en particulier aux essais mis en œuvre pour le contrôle des médicaments et la vérification de l'atteinte des spécifications qui ont été fixées (contrôle qualité), ainsi qu'aux essais précliniques réalisés pour évaluer la sécurité d'emploi des produits. Il est également fait référence aux recommandations du comité international

d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.

Candidat-médicament	Désignation d'un produit en cours de développement. Il devient un médicament lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.
Cataracte	Maladie caractérisée par l'opacification du cristallin.
Cationique	Qui contient une ou plusieurs charges positives.
CHMP	<i>Committee of Medicinal Products for Human Use</i> . Comité des médicaments à usage humain.
CMO	<i>Contract Manufacturing Organization</i> . Sous-traitants en charge de la fabrication.
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique. Organisme public de recherche français.
Conjonctive	Muqueuse qui tapisse l'intérieur des paupières et la surface extérieure de l'œil, à l'exception de la zone couverte par la cornée transparente.
Conjonctivite	Inflammation de la conjonctive.
Cornée	Tunique centrale et transparente de la surface de l'œil.
Corticostéroïdes	Substances sécrétées par les glandes surrénales situées au pôle supérieur de chaque rein. Ces substances, qui peuvent également être obtenues par synthèse, remplissent de nombreuses fonctions et constituent les anti-inflammatoires connus les plus puissants.
Cristallin	Lentille biconvexe située entre l'iris et le corps vitré. Le cristallin est l'organe de l'accommodation.
CRO	<i>Contract Research Organization</i> . Sous-traitants en charge de certaines études.
Dégénérescence maculaire	Maladie qui affecte le fond de la rétine et provoque à terme la perte de vision surtout chez les personnes âgées.
Développement clinique	Etudes d'un candidat-médicament menées chez l'homme, sous le contrôle des autorités de santé, et visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Ces études se déroulent habituellement en trois phases. En phase I, le produit est administré à des volontaires sains afin d'évaluer la sécurité d'emploi et de mesurer certains paramètres pharmacocinétiques, quand cela est possible. En phase II, le produit est administré à une population de patients homogènes dans des pathologies ciblées, afin de déterminer la dose active et de mettre en évidence un effet biologique, quand cela est applicable. L'efficacité thérapeutique est déterminée en phase III sur de larges groupes de patients, en comparant éventuellement à un traitement de référence.

Développement préclinique	Etudes effectuées sur un candidat-médicament avant la première administration à l'homme afin d'évaluer sa toxicité et son efficacité.
EMA	<i>European Medicines Agency</i> . Organe décentralisé de l'Union Européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission est la protection et la promotion de la sante publique à travers l'évaluation et la supervision des médicaments. Elle est, entre autres, chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation de mise sur le marché (procédure centralisée). L'EMA fonctionne de manière coordonnée avec les agences nationales, en application du principe de subsidiarité. Pour le développement des médicaments orphelins, l'EMA est l'interlocuteur direct de l'industrie pharmaceutique.
Émulsion	Dispersion sous forme de gouttelettes d'un liquide dans un autre liquide. L'émulsion est dite « huile dans eau » lorsque le liquide dispersé est huileux et « eau dans huile » lorsque le liquide dispersé est aqueux.
Émulsion cationique	Émulsion dont les gouttelettes dispersées portent une charge positive.
Enzyme	Substance de nature protéinique naturellement présente dans l'organisme qui active une réaction chimique organique.
Essai clinique	Essai d'un médicament chez l'homme afin de démontrer les effets cliniques, d'identifier tout effet indésirable ou d'en étudier les caractéristiques pharmacocinétiques pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament évalué.
Étude multicentrique	Étude clinique impliquant plusieurs investigateurs avec des localisations géographiques différentes.
Étude pharmacocinétique	Étude du devenir d'une molécule dans l'organisme. Quelque soit la molécule considérée, les principales étapes étudiées sont l'absorption, la métabolisation et l'élimination. Les études de pharmacocinétiques chez l'animal, puis chez le patient, permettent de définir le mode d'administration et le dosage à utiliser en clinique pour obtenir l'effet thérapeutique attendu pour le candidat-médicament.
Étude randomisée	Étude clinique dans laquelle les patients sont répartis au hasard en plusieurs groupes pour recevoir des traitements différents, selon une procédure statistique. La randomisation permet d'assurer une répartition homogène des patients entre les différents groupes de traitement au sein d'un essai clinique.
Étude pivot	Toute étude clinique pouvant servir à l'enregistrement d'un médicament .
Événement indésirable	Toute manifestation nocive ou effet secondaire subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle/il soit considéré(e) ou non comme lié(e) au candidat-médicament de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.

FDA	<i>Food and Drug Administration</i> . Agence chargée aux Etats Unis du suivi des essais cliniques et de l'octroi des autorisations de mise sur le marché.
Glandes lacrymales	Tissus annexes de l'œil (au nombre de deux par œil) qui sécrètent le liquide lacrymal ou larmes.
Glaucome	Atteinte du nerf optique, souvent caractérisée par une augmentation de la pression intra-oculaire et compliquée d'une diminution de l'acuité visuelle.
HSK	Herpès simplex keratitis. Kératite provoquée par le virus de l'herpès.
Humeur vitrée	Masse gélatineuse transparente enfermée dans une membrane avec laquelle elle constitue le corps vitré logé dans la chambre postérieure du globe oculaire.
Hypotonique	En ophtalmologie, un produit hypotonique est un produit ayant une concentration inférieure en solutés à celle des larmes physiologiques.
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une maladie apparus au cours d'une période donnée dans une population définie.
Injection intra-vitréenne	Injection d'un produit dans le vitré.
In vivo	Se dit d'une expérience ou d'une réaction qui se produit dans le corps du patient ou de l'animal.
In vitro	Se dit d'une expérience ou d'une réaction qui se produit dans un tube à essai, hors d'un organisme vivant.
IND	<i>Investigational New Drug</i> . Autorisation de démarrage d'essai clinique par la FDA pour des candidat-médicaments.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Organisme public de recherche français.
IRB	<i>Investigational Review Board</i> . Comité d'éthique.
Instillation	Administration à la surface de l'œil d'un collyre ophtalmologique.

KCS	Kératoconjonctivite sèche. Atteinte inflammatoire des tissus de la surface de l'œil liée à une sécheresse oculaire.
Kératite	Inflammation de la cornée accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle, de douleurs, de larmoiements et de rougeurs de l'œil. Cette affection douloureuse, souvent associée à une conjonctivite, se traduit par une disparition de la transparence et l'apparition d'une fine vascularisation de la cornée.
Lot	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène et identifiée par un numéro permettant la traçabilité.
Médicament orphelin	Statut conféré par l'EMA ou par la FDA à un médicament développé pour une maladie rare, dont l'incidence ou la prévalence sont inférieures à certains seuils fixés par les autorités réglementaires. Ce statut permet à un candidat-médicament de bénéficier d'avantages tels qu'une exclusivité commerciale temporaire, de réductions de droits d'enregistrements et de conseils technico-réglementaires.
NDA	<i>New Drug Authorization</i> . Autorisation de la mise sur le marché d'un nouveau médicament par la FDA pour les Etats-Unis.
Mutagène	Un mutagène est un agent naturel ou résultant de l'activité humaine, physique ou chimique qui peut altérer la structure de l'ADN et donc des mutations génétiques. Ces mutations génétiques peuvent entraîner des cancers.
Observance	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi du schéma thérapeutique).
Œdème	Gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à une accumulation ou un excès de fluides.
OMD	Œdème Maculaire Diabétique. L'OMD est une forme grave de rétinopathie diabétique, caractérisée par un œdème de la rétine.
OTC (produit ou statut)	Un produit OTC (<i>over-the-counter</i>) est un produit disponible sans ordonnance. On parle aussi de produit d'auto-médication, de produit grand public ou de médicament familial par opposition aux produits de prescription disponibles uniquement sur ordonnance d'un médecin ou d'un autre prescripteur.
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i> . Traité de coopération en matière de brevets. Le PCT est un traité international qui prévoit une procédure de dépôt normalisée pour l'obtention de brevets étrangers dans les pays signataires.
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique. Un PIP est programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population

pédiatrique.

Pharmacocinétique	Etude quantitative de la résorption, de la distribution dans les divers organes, de l'élimination d'un médicament et de ses métabolites au cours du temps.
Perannuelle	Persistance de symptômes allergiques pendant toute l'année, par opposition aux symptômes saisonniers.
Pharmacologie	Discipline scientifique centrale de la découverte et du développement des médicaments qui s'intéresse au mécanisme d'action des substances actives sur l'organisme.
Photocoagulation au laser	Traitement chirurgical au laser permettant de cicatriser, de coaguler un vaisseau sanguin ou de détruire un tissu anormal.
Photophobie	Crainte de la lumière, due le plus souvent à une sensation visuelle pénible produite par la lumière au cours de certaines maladies.
Prévalence	Nombre de patients présentant une pathologie donnée.
Principe actif	Molécule qui dans un médicament possède un effet thérapeutique.
Prodrogue	Molécule, destinée à un usage thérapeutique, qui doit subir une bio-transformation après son administration dans l'organisme pour que s'exerce son activité pharmacologique.
Prostaglandine	Substances dérivées de l'acide arachidonique assimilées à des hormones. Elles sont secrétées par de nombreux tissus (prostate, liquide séminal, muscle, cerveau, etc.).
RCP	Résumé des caractéristiques du produit ou mentions légales : désigne le texte d'information sur un médicament destiné au médecin.
Reprotoxique	La reprotoxicité désigne tout phénomène de toxicité pour la reproduction, en particulier quand elle entraîne la stérilité.
Sclérotique	Enveloppe dure et très résistante recouvrant l'œil sur presque toute sa surface, de coloration blanche, se prolongeant par la cornée (transparente) en avant et par une petite ouverture postérieure (en arrière) laissant le passage au nerf optique.
Score composite	Un score composite est composé à partir des résultats de plusieurs critères d'évaluation.
Simple ou double insu	Méthodologie utilisée afin d'assurer que le patient et l'investigateur (double insu), ou l'investigateur seul (simple insu) ignorent quel traitement est attribué dans le cadre d'un essai clinique. Ceci permet de diminuer les biais potentiels quant aux effets du produit, ainsi que les interprétations éventuelles des personnes impliquées dans la collection et l'analyse des données

cliniques.

Hormones secrétées par la glande corticosurrénale.

Stéroïdes

Syndrome de Goujerot-Sjögren Ou syndrome de Sjögren. Maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires.

Test de Schirmer

Test ophtalmologique consistant à mesurer la production de larmes d'un sujet à l'aide d'une bandelette en papier dans le cadre de l'évaluation d'un syndrome sec.

Uvée

Tunique vasculaire comprise entre la sclérotique et la rétine. On distingue l'uvée antérieure (iris et corps ciliaire) et l'uvée postérieure (la choroïde).

Uvéite

Atteinte inflammatoire de l'uvée.

Véhicule

Formulation exempte de principe actif utilisée comme placebo pour l'évaluation comparative des candidat-médicaments lors des essais cliniques.

Vitré

Gelée transparente située derrière le cristallin, qui occupe l'intérieur de l'œil et représente 90% de son volume.

VKC

Kératoconjonctivite vernale. La VKC est une forme grave de conjonctive allergique bilatérale chronique, qui a une incidence saisonnière.

ANNEXE II – MANDATS ET FONCTIONS EXERCÉS PAR LES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
Alain Munoz	Administrateur de Vivalis Gérant de Science and Business Management Administrateur de Zealand Pharma A/S Administrateur de Medesis SA	Président d'Amistad Pharma Gérant de Science and Business Development Administrateur de Genesystem
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier	<u>Mandats de Philippe Peltier en nom propre :</u> Administrateur de Genocea Biosciences Administrateur de Cellnovo	<u>Mandats de Philippe Peltier en nom propre :</u> Administrateur de Spinx
	<u>Mandats d'Auriga Partners S.A. :</u> Administrateur d'Alchimedics Administrateur de Nautilus Biotech Administrateur de Median Technologies Administrateur de Bonita Soft Administrateur de Convertigo Administrateur d'Ekinops Administrateur d'Exoplatform Administrateur de Miliboo Administrateur de Stantum Administrateur de Tcland Administrateur de Time Reversal Communications Membre du Conseil de surveillance de Theraptosis Membre du Conseil de surveillance d'Eve Membre du Conseil de surveillance de Previsite Membre du Conseil de surveillance de Cytoo Membre du Conseil de surveillance d'Implanet Partners Membre du Conseil de surveillance d'Alchimer Membre du Conseil de surveillance de SuperSonic Imagine Membre du Conseil de surveillance de TxCell Membre du Conseil de surveillance d'Erytech Pharma Membre du Conseil de surveillance de Streamcore Censeur d'Oxand	<u>Mandats d'Auriga Partners S.A. :</u> Administrateur de Tigenix Administrateur de Biomedical Diagnostic Membre du Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma Membre du Conseil de surveillance de Time To Buy Membre du Conseil de surveillance de Mutabilis Membre du Conseil de surveillance de Nemoptic
Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski	<u>Mandats de Raphaël Wisniewski en nom propre :</u> Administrateur de Regado Biosciences Administrateur de Pangenetics Administrateur de Vitromics Healthcare Holding	<u>Mandats de Raphaël Wisniewski en nom propre :</u> Administrateur de Pamgene <u>Mandats d'Edmond de Rothschild</u>

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
	Administrateur de Cellnovo Membre du Directoire d'Edmond de Rothschild Investment Partners	<u>Investment Partners:</u> Administrateur de Tradingcom Europe Administrateur de Sicavonline Administrateur de Clabo Administrateur d'Androclus Therapeutics Administrateur de Nautilus Biotech Administrateur d'IGNA Administrateur de Dalet Administrateur Groupe IPH Membre du Conseil de surveillance de LMD Membre du Conseil de surveillance de Bionexis Membre du Conseil de surveillance de Financière La Calhène Membre du Conseil de surveillance d'U3 Pharma Membre du Conseil de surveillance de Novoxel Membre du Conseil de surveillance BVA Membre du Conseil de surveillance de Financière Montalivet Membre du Conseil de surveillance d'Aurenis Censeur de Chapitre.com Censeur de Kaidara Censeur de Meristem Therapeutics Membre du Comité de Surveillance de Filorga Membre du comité de suivi d'ADF Développement
	<u>Mandats d'Edmond de Rothschild Investment Partners :</u> Membre du Conseil de Surveillance de Cytomics Membre du Conseil de Surveillance d'Alufonds SAS Membre du Conseil de Surveillance de la Financière G2C Membre du Conseil de Surveillance de Sibille Industrie Membre du Conseil de Surveillance d'Olfo Membre du Conseil de Surveillance de Smile Membre du Conseil de Surveillance de Super Sonic Imagine Membre du Conseil de Surveillance de Theraptosis Membre du Conseil de Surveillance de Gamma Développement Membre du Conseil de Surveillance de Bergame Finance Membre du Conseil de Surveillance de CIGS Membre du Conseil de Surveillance de Gentichel (ex BT Pharma) Membre du Conseil de Surveillance de Financière GN Membre du Conseil de Surveillance de Fontanel Administrateur de Biospace Lab Administrateur d'Archiveco Administrateur d'Implanet Administrateur de Glycovaxyn Administrateur d'EOX Imaging (ex Biospace med) Administrateur de MDX Health Administrateur de Sparflex Administrateur de Farinia Administrateur d'Exclusive Group Administrateur de Fila Administrateur de Financière Fastbooking France Administrateur de Naturex Administrateur de Poxel Administrateur de VDM Membre du Comité de Surveillance d'ADF	

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
	<p>Croissance</p> <p>Membre du Comité de Surveillance de Bergame Finance</p> <p>Membre du Comité de Surveillance d'Exclusive Network</p> <p>Membre du Comité de Surveillance de la Financière GOA</p> <p>Membre du Comité de Surveillance de la Financière Aurénis</p> <p>Membre du Comité de Surveillance de Geotec</p> <p>Membre du Comité de Surveillance des Nouvelles Jardineries</p> <p>Membre du Comité Stratégique d'OCEA</p> <p>Membre du Comité Stratégique d'ARM</p> <p>Membre du Comité Stratégique d'Exoliance Capital</p> <p>Membre du Comité Stratégique du Groupe TWC</p> <p>Membre du Comité Stratégique d'Aventi</p> <p>Membre du Comité Stratégique de Financière Cybelle</p> <p>Membre du Comité Stratégique d'Iranex International</p> <p>Membre du Comité Stratégique de la Générale pour l'enfant</p> <p>Membre du Comité Exécutif de Tim & Co</p> <p>Membre du Comité de Suivi de Concept Management</p> <p>Membre du Comité de Suivi d'Inventia</p> <p>Membre du Comité de Suivi de Soft Company</p> <p>Membre du Comité de Suivi de SGD</p> <p>Membre du Comité Stratégique et Contrôle d'ABBP</p> <p>Membre du Comité d'Echange d'ID Finance</p> <p>Membre du Conseil de gérance de Winch Italy Holding 1</p> <p>Membre du Conseil de Direction de la Financière Tortue</p> <p><i>Director</i> d'Eaglemoss</p> <p><i>Director</i> de Jena Valve</p> <p><i>Observer</i> de Noxxon</p> <p><i>Observer</i> d'Endosense</p> <p>Censeur d'Adex</p> <p>Censeur de la Financière Actéon</p>	
Kurma Life Sciences Partners S.A., représentée par Rémi Droller	<p><u>Mandats de Kurma Life Sciences Partners (au 31/12/2010):</u></p> <p>Administrateur de Genticel</p> <p>Administrateur d'Erytech Pharma</p>	-

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
George Lasezkay	Administrateur de Biomedical Diagnostics Administrateur d'Adocia Administrateur de BioAlliance Pharma Administrateur de Domaine Therapeutics Administrateur d'Integragen Administrateur de Prosensa Administrateur d'Indigix Administrateur de MeioGenics Administrateur de Sterispine	Administrateur de Sucampo Pharmaceuticals Administrateur d'Acuity Pharmaceuticals Administrateur d'Urogen Pharmaceuticals Administrateur de Collagenex Pharmaceuticals <i>Business Development Advisor</i> de Neurotech
Galinova S.A., représentée par Zvika Weiss	<u>Mandats de Zvika Weiss en nom propre :</u> Administrateur d'Algen Administrateur d'Atox Bio Administrateur d'Avian Tech Administrateur de Briefcam – en qualité de censeur Administrateur de Collplant – en qualité de censeur (observer) Administrateur de Conjugate Administrateur de Galinova Administrateur de GVT Administrateur de OGP Administrateur de Teravir Administrateur d'IDD Administrateur de Jexys Administrateur de Maimonidex Administrateur de Read easy Administrateur de Nanoptics Administrateur de Nanomed Administrateur de Novotyr – observer Administrateur de Qlight Administrateur de Rav Galai Administrateur d'Yissum TAT Administrateur de Tiltan	<u>Mandats de Zvika Weiss en nom propre :</u> Administrateur de SCT Administrateur de Syndromex Administrateur de Treatect21
CDC Innovation S.A.S., représentée par Chantal Parpex	<u>Mandats de Chantal Parpex en nom propre :</u> Président du Directoire de CDC Innovation SAS	<u>Mandats de Chantal Parpex en nom propre :</u>

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
Sigefi Ventures Gestion S.A., représentée par Bernard Chauvin	<p><u>Mandats de CDC Innovation S.A.S.</u> :</p> Administrateur de 6Wind Administrateur d'Aldebaran Robotics Administrateur d'Anevia SAS Administrateur d'ASK Administrateur de Citilog Administrateur de Crocus Technology Administrateur d'E-Front Administrateur d'Entrepreneurs et Investisseurs Technologies Administrateur d'Esterel Technologies Administrateur d'Expway Administrateur de FAB Pharma SAS Administrateur de Genoway Administrateur de Graitec Administrateur d'Integragen Administrateur de Maeglin Software Administrateur de Roctool Administrateur de RSI Video Technologies Administrateur de Stantum SAS Administrateur de TES BV Administrateur d'Udcast Administrateur de Wirecom Technologies Membre du Conseil de surveillance d'Arkadin Holding SAS Membre du Conseil de surveillance de Cytheris Membre du Conseil de surveillance de Geosys Membre du Conseil de surveillance d'Iwedia Membre du Conseil de surveillance de One Access Membre du Conseil de surveillance de Picometrics Membre du Conseil de surveillance de TEEM Photonics Membre du Conseil de surveillance de TES SAS Membre du Conseil de surveillance de Tronic's Microsystems Membre du Conseil de gérance de SSCV Investments S.à.r.l. (Luxembourg) <p><u>Mandats de Sigefi Venture Gestion :</u> Censeur au conseil d'administration de 3D Plus Censeur au conseil d'administration d'Apach Networks Membre du Conseil de surveillance d'AXS Marine</p>	Administrateur de Bioring SA <u>Mandats de CDC Innovation S.A.S.</u> : Administrateur de Biomedical Diagnostics Administrateur de Biometodes Administrateur de Diagnostic Medical Systems Administrateur de Doubletrade Administrateur de Kaidara Administrateur de Netcentrex Administrateur de Praxim Administrateur de Vision IQ Administrateur de Zandan Membre du Conseil de surveillance de Highdeal Membre du Conseil de surveillance d'Ipnotic Telecom Membre du Conseil de surveillance d'Ipracom Membre du Conseil de surveillance de Nemoptic Membre du Conseil de surveillance de Txcell

Membre du Conseil de surveillance	Autres mandats et fonctions exercés actuellement en dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années mais non exercés à la date d'enregistrement du présent document de référence
	Censeur au conseil d'administration de Citilog Membre du Conseil de surveillance de CXP Holding Administrateur de DSO Interactive Censeur au Conseil d'administration d'Ekinops Administrateur d'Eldim Administrateur d'Eve Administrateur d'Impika Censeur au Conseil d'administration d'Ipercast Membre du Comité de surveillance de Quadrille Censeur au Conseil de surveillance de Siriona Membre du Conseil de surveillance de Smartesting	Administrateur de Baracoda Membre du Conseil de surveillance d'Eurobios Censeur au Conseil d'administration de Faust Pharmaceutical Administrateur d'Innova Card Censeur au Conseil d'administration d'Inside Contactless Administrateur d'Intego Administrateur de Knowings Administrateur de Leguide.com Administrateur de Monte Cristo Multimedia Censeur au Conseil de surveillance d'Open-Plug Administrateur d'Oros Membre du Conseil de surveillance de Scort Administrateur de Stethos Administrateur de Trace One Membre du Conseil de surveillance de Traqueur Membre du Conseil de surveillance de Xenocs

ANNEXE III – DOCUMENT D'INFORMATION ANNUEL 2010

1. Prospectus et note d'opération

Date	Document
23 juin 2010	Document de référence (enregistrement I.10-049)
28 juin 2010	Note d'opération (visa 10-209)

2. Communiqués de presse

Date	Document
30 janvier 2010	Novagali Pharma sur LCI dans l'émission « Osez Entreprendre » pour ses produits innovants
15 février 2010	Novagali lance Cationorm® en Italie en collaboration avec les laboratoires Eupharmed
15 avril 2010	Novagali annonce l'obtention d'une aide maximale de 9,4 millions d'euros Novagali annonce l'obtention d'une aide maximale de 9,4 millions d'euros d'Oséo pour le développement du projet collaboratif innovant Vitrena dont elle est chef de file
24 juin 2010	Enregistrement du document de base dans la cadre du projet d'introduction en bourse
29 juin 2010	Novagali Pharma lance son introduction en bourse
8 juillet 2010	Reportage sur Novagali dans « la bourse et la vie.com »
12 juillet 2010	Prise de participation du management au capital dans le cadre de l'introduction en bourse
21 juillet 2010	Introduction en bourse de Novagali Pharma sur NYSE Euronext Paris
9 septembre 2010	Résultats du 1 ^{er} semestre 2010
28 septembre 2010	Mise en œuvre d'un contrat de liquidité
8 novembre 2010	Chiffre d'affaires du 3 ^{ème} trimestre 2010
14 décembre 2010	Lancement d'une étude clinique de phase II avec Catioprost®
5 janvier 2011	Avis scientifique positif de l'Agence européenne des médicaments pour l'étude clinique de phase III de Cyclokat® destinée au traitement du syndrome de l'œil sec
1 ^{er} février 2011	Bilan semestriel du contrat de liquidité au 31 décembre 2011
28 février 2011	Chiffre d'affaires pour le 4 ^{ème} trimestre et la totalité de l'exercice clos le 31 décembre 2010
16 mars 2011	Nomination du DR. Ronald R. Buggage en tant que directeur scientifique
5 avril 2011	Recrutement des premiers patients pour l'étude pivot de phase III du Cyclokat® dans le traitement du syndrome de l'œil sec
14 avril 2011	Finalisation du recrutement des patients pour l'essai clinique de phase II de Catioprost®

3. Publications BALO

Date	Document
23 juillet 2010	Désignation du teneur de compte de titres nominatifs

ANNEXE IV – RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Conformément à l'article L. 225-68 du Code de commerce, le Président du Conseil de surveillance de Novagali Pharma rend compte, à l'occasion de la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2010, des mesures de gouvernement d'entreprise, de contrôle interne et de gestion des risques mises en œuvre par la Société au cours de l'exercice 2010.

Ce rapport, préparé par la direction administrative et financière de la Société et revu par le Directoire, a été soumis au Comité d'audit qui l'a ensuite présenté à l'ensemble du Conseil de surveillance pour approbation le 20 avril 2011.

En matière de gouvernement d'entreprise, la Société se réfère aux Code de gouvernement d'entreprise Middlednext pour les valeurs moyennes et petites (publié en décembre 2009, consultable sur le site www.middlednext.com). La Société s'appuie également sur le rapport du groupe de travail de l'AMF sur les Comités d'audit de juillet 2010.

Pour l'élaboration, la mise en œuvre et la description de son système de contrôle interne et de gestion des risques, la Société s'appuie sur le cadre de référence proposé par l'Autorité des marchés financiers pour les valeurs petites et moyennes.

1. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1.1 Organisation et fonctionnement du Conseil de surveillance

1.1.1 Composition du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance est aujourd'hui composé de huit membres, élus pour un an, dont deux sont indépendants au sens des règles édictées dans le Règlement intérieur adopté le 21 septembre 2010 par le Conseil de surveillance.

Membres du Conseil de surveillance

Les membres du Conseil de surveillance sont :

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction
Alain Munoz 62 ans 11, rue de la Saône 21121 Fontaine-les-Dijon, France <i>Administrateur indépendant</i>	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelé dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Président du Conseil de surveillance
George Lasezkay 59 ans 21 Luzitano, Coto de Caza Californie, Etats-Unis <i>Administrateur indépendant</i>	1 ^{ère} nomination : Par cooptation le 18 novembre 2005. Renouvelé dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Vice-Président du Conseil de surveillance
Galinova S.A., représentée par Zvika Weiss 43 ans 4, rue Pierre Fontaine 91000 Evry	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction
CDC Innovation S.A.S., représentée par Chantal Parpex 64 ans 63, avenue des Champs-Elysées 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Edmond de Rothschild Investment Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski 41 ans 47, rue du Faubourg Saint-Honoré 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2004. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 15 mai 2007, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Sigefi Ventures Gestion S.A. représentée par Bernard Chauvin 58 ans 139, rue Vendôme 69006 Lyon, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2005 (en remplacement de Philippe Peltier). Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Kurma Life Sciences Partners, représentée par Rémi Droller 35 ans 5-7 rue Monttessuy 75005 Paris, France	1 ^{ère} nomination : cooptation par le Conseil de surveillance (en remplacement d'IDInvest, démissionnaire) le 13 décembre 2010 Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier 40 ans 18, avenue Matignon 75008 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale ordinaire du 30 septembre 2003. Renouvelée dans ses fonctions lors de l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2006, du 18 juin 2009 et du 18 mai 2010. Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.	Membre du Conseil de surveillance

Les membres du Conseil de surveillance (ou leurs représentants permanents) sont tous de nationalité française, à l'exception de George Lasezkay (de nationalité américaine) et de Zvika Weiss (de nationalité israélienne).

Lors de l'assemblée générale du 18 mai 2010, le mandat de l'ensemble des membres du Conseil de surveillance a été renouvelé.

Par ailleurs, le 13 décembre 2010, le Conseil de surveillance a pris acte de la démission d'IDInvest Partners (anciennement AGF Private Equity) de ses fonctions de membre du Conseil de surveillance et a coopté Kurma Life Sciences Partners, sous réserve de ratification par la prochaine Assemblée générale ordinaire. Le représentant permanent d'IDInvest Partners et de Kurma Life Sciences Partners est cependant le même, Remi Droller.

Il est donc important de noter la stabilité de la composition du Conseil de surveillance.

Absence de condamnation pénale

A la connaissance de la Société, aucun membre du Conseil de surveillance 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 ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun membre du Conseil de surveillance 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.

Indépendance des administrateurs

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance prévoit qu'un membre indépendant du Conseil de surveillance ne doit pas :

- « Etre salarié, dirigeant ou être lié étroitement à un dirigeant de la Société ou d'une entité détenant le contrôle seul ou de concert, de la Société, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernière années ;
- Représenter un actionnaire détenant ou être membre d'une entité détenant ou encore détenir, directement ou indirectement, une participation dans la Société supérieure à 10% des droits de vote de la Société ;
- Etre un client, un fournisseur, un banquier d'affaires ou un banquier de financement (i) significatif de la Société, ou (ii) pour lequel la Société représente une part significative de l'activité ;
- Avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ;
- Avoir été auditeurs de la Société ou, le cas échéant, de l'une de ses filiales, au cours des cinq dernières années. »

Deux membres du Conseil de surveillance (Alain Munoz et Georges Lasezkay) répondent aujourd'hui à cette définition de membre indépendant.

La composition du Conseil de surveillance respecte la recommandation du Code de gouvernement d'entreprise Middledext. Celui recommande en effet que « le conseil accueille au moins deux membres indépendants ».

Cependant, la Société a initié un processus de recrutement de nouveaux membres du Conseil de surveillance, afin notamment d'augmenter le nombre de membres indépendants.

Points de vigilance

Le Conseil de surveillance a pris connaissance des points de vigilance du Code de gouvernement d'entreprise Middledext. Le Conseil de surveillance inscrira à son ordre du jour au cours de l'exercice 2011 une évaluation de la conformité de la Société à ces points de vigilance et analysera les améliorations éventuelles à apporter à ses mécanismes de gouvernance.

1.1.2 Règlement intérieur du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance a adopté le 21 septembre 2010 un règlement intérieur fixant notamment ses règles de fonctionnement ainsi que celles de ses comités. Le Règlement intérieur figure en annexe VI du document de référence.

1.1.3 Missions du Conseil de surveillance

Les missions principales du Conseil de surveillance sont les suivantes :

- Discussion des orientations stratégiques,
- Désignation des membres du Directoire,
- Examen des comptes annuels et des comptes semestriels et communication aux actionnaires et aux marchés financiers d'une information de qualité,
- Revue du budget annuel,
- Examen des rapports des comités de gouvernance, et
- Approbation du rapport annuel du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil de surveillance ainsi que sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques.

1.1.4 Tenue des réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit autant que de besoin et au moins une fois par trimestre. Au cours de l'exercice 2010, le Conseil de surveillance s'est réuni 11 fois avec un taux moyen de présence de 75%. Depuis le début de l'exercice 2011, le Conseil de surveillance s'est réuni quatre fois avec un taux moyen de présence de 84%.

Le Conseil de surveillance a, au cours de l'année 2010, notamment délibéré sur les points suivants :

- Arrêté des comptes ;
- Discussion sur les activités de la Société ;
- Objectifs de la Société pour 2010 et 2011 et budget prévisionnel ;
- Suivi des processus de recrutement et des politiques de rémunération ;
- Examen et approbation des conventions réglementées ;
- Analyse des discussions en cours avec des partenaires potentiels ;
- Suivi de la préparation des programmes cliniques, notamment pour Cyclokat® et Catioprost® ;
- Suivi du processus d'introduction en bourse ; et
- Ajustement des structures de la Société à la suite de son introduction en bourse.

Pour préparer chaque réunion du Conseil, il est envoyé aux membres, dans les jours qui précèdent, un ordre du jour détaillé ainsi que le rapport d'activité depuis le dernier Conseil et tout autre document nécessaire ou utile à la consultation ou pour la prise de décisions du Conseil de surveillance.

A l'issue de chaque réunion du Conseil, un projet de compte rendu est rédigé par un secrétaire désigné durant la réunion du Conseil. Ce projet de compte rendu est envoyé aux membres avec la documentation de réunion du prochain Conseil. Il est approuvé et signé après corrections des membres, le cas échéant.

1.1.5 Rémunération des membres du Conseil de surveillance

Jetons de présence

La Société verse des rémunérations particulières (article L. 225-81 du Code de commerce) et des jetons de présence aux membres indépendants du Conseil de surveillance. Le montant de ces rémunérations particulières et jetons de présence était de respectivement 96 000 euros et 118 500 euros pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2010.

Les règles d'attribution de ces rémunérations particulières et jetons de présences sont discutées en Comité des rémunérations et approuvées par le Conseil de surveillance.

Le Comité des rémunérations et le Conseil de surveillance ont entamé une réflexion afin que chaque administrateur indépendant soit éligible à des paiements en fonction de sa participation au Conseil de surveillance d'une part et aux comités formés par celui-ci d'autre part.

L'enveloppe totale de jetons de présence votée lors de l'assemblée générale mixte de la Société en date du 18 mai 2010 est de 34.000 euros.

Bons de souscription d'actions (« BSA »)

Les administrateurs indépendants du Conseil de surveillance se voient régulièrement attribuer des BSA donnant droit à la souscription d'actions nouvelles.

Le 3 février 2011, le Directoire a décidé, après approbation du Conseil de surveillance, d'émettre 51 492 BSA à Alain Munoz et Georges Lasezkay, sous condition suspensive.

La condition suspensive est la renonciation par les bénéficiaires de l'ensemble de leurs BSA émis antérieurement par la Société. Cette condition suspensive ayant été levé, les BSA ont été intégralement souscrits par les bénéficiaires.

Les principales caractéristiques de ces BSA sont les suivantes :

- Prix de souscription du BSA à 0,51 euro ;

- Prix de souscription d'une action en exercice d'un BSA à 3,40 euros ;
- Les BSA ont une durée de huit ans à compter de leur attribution par le Directoire ;
- L'exercice des BSA par leurs bénéficiaires est soumis au respect de certaines conditions fondées sur :
 - Un exercice échelonné dans le temps (trois ans) ;
 - Une condition de performance du cours des actions de la Société appréciée à la deuxième et à la troisième date anniversaire de leur attribution (le cours devant présenter une augmentation de 50% à la première date anniversaire et de 100% à la deuxième date anniversaire par rapport au cours à la date d'attribution des BSA) ;
- Tant que les titres de la Société seront admis aux négociations sur un marché réglementé, les actions nouvelles issues de l'exercice des BSA ne pourront pas être cédées :
 - Dans le délai de dix séances de bourse précédant et suivant la date à laquelle les comptes seront rendus publics ;
 - Dans le délai compris entre la date à laquelle les organes sociaux de la Société auront connaissance d'une information qui, si elle était rendue publique, pourrait avoir une incidence sur le cours des titres de la Société, et la date postérieure de dix séances de bourse à celle où cette information sera rendue publique.

Pour ces distributions, la recommandation du Comité des rémunérations s'est notamment basée sur les pratiques de marché, telle que connues et détaillées par les membres du Comité des rémunérations et par l'information extérieure collectée par la Société et mise à la disposition du Comité des rémunérations.

1.1.6 Evaluation des travaux du Conseil de surveillance

La Société a préparé un questionnaire d'évaluation périodique des travaux du Conseil de surveillance. Cette évaluation sera mise en œuvre à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2011, sur une base annuelle.

1.2 Organisation et fonctionnement du Directoire et du Comité de direction opérationnelle

Directoire

Le Directoire de Novagali Pharma est composé de trois membres nommés pour une durée de deux ans renouvelable.

Au cours de l'exercice 2010, les membres du Directoire étaient :

- Jérôme Martinez, Président du Directoire ;
- Philippe Dupont, membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles et pharmacien responsable ; et
- Philip Parkinson, membre du Directoire et Directeur administratif et financier.

Au cours de l'exercice 2010, le Directoire s'est réuni sept fois avec un taux moyen de présence de 67%. Depuis le début de l'exercice 2011, le Directoire s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 83%.

Le Directoire est en charge de la gestion de la Société qu'il représente. Il définit la stratégie de développement de la Société et met en œuvre ses orientations commerciales et financières en relation avec les acteurs opérationnels. Il présente trimestriellement ses travaux au Conseil de surveillance.

Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de la Société conformément à l'objet social et dans la limite des pouvoirs expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires et définis dans les statuts de la Société, régulièrement mis à jour. Les membres du Directoire se tiennent informés quotidiennement sur tout sujet relatif à leur domaine spécifique de compétence.

Le Directoire est notamment compétent pour la détermination, la mise en place et le contrôle de la stratégie de la Société, la nomination des personnes clés, la communication externe et la politique générale de l'entreprise.

Les membres du Directoire sont nommés, conformément à la loi par le Conseil de surveillance. Ils sont également révocables individuellement par le Conseil de surveillance.

Comité de direction opérationnelle

Le Comité de direction opérationnelle de la Société est composé de membres ayant une expérience significative en stratégie, en gestion financière, en pilotage de projets de recherche et développement ainsi qu'en négociation d'accords de

collaboration industrielle et commerciale dans le domaine des entreprises innovantes en général et en biotechnologie en particulier. Le Comité de direction opérationnelle se réunit au moins deux fois par mois afin de débattre et de décider les options à prendre dans le cadre de la stratégie et de la gestion opérationnelle de la Société.

Au cours de l'exercice 2010, les membres du Comité de direction opérationnelle étaient :

Nom	Début des fonctions	Age	Principales responsabilités opérationnelles
Jérôme Martinez	Depuis 2004	51	Président du Directoire, politique générale d'entreprise et direction du <i>business development</i>
Philippe Dupont	Depuis 2007	51	Membre du Directoire, direction des affaires industrielles
Philip Parkinson	Depuis 2009	54	Membre du Directoire, direction administrative et financière
Geneviève Garrigos	Depuis 2007	56	Direction des ressources humaines et de la communication
Ronald Buggage	Depuis 2011	45	Directeur scientifique

Les membres du Directoire et du Comité de direction opérationnelle ne sont actuellement pas liés par des liens familiaux, ni entre eux ni avec aucun membre du Conseil de surveillance.

Rémunération des membres du Directoire

Le Conseil de surveillance fixe la rémunération des membres du Directoire, sur proposition du Comité des rémunérations.

Le tableau suivant donne la synthèse des rémunérations, options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

	Tableau de synthèse des rémunérations et des options ou titres donnant accès au capital attribués à chaque dirigeant mandataire social ⁽¹⁾	
	2009	2010
Jérôme Martinez , Président du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	203 807	296 026
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4).....	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice		
Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	203 807	296 026
Philippe Dupont , Membre du Directoire, Directeur des affaires industrielles		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	84 377	107 395
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice - Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	84 377	107 395
Philip Parkinson , Membre du Directoire, Directeur administratif et financier ⁽²⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	89 986	162 859
Valorisation des options et titres donnant accès au capital attribués au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice - Hors Cotisations patronales supplémentaires.....	Néant	Néant
Total	89 986	162 859

(1) Le montant reporté correspond à la charge comptable enregistrée dans les comptes consolidés conformément à la norme IFRS 2.

(2) Philip Parkinson a rejoint la Société en mai 2009.

Les rémunérations des dirigeants mandataires sont décrites plus avant au paragraphe 15.1 du présent document de référence.

Contrats de travail des membres du Directoire

Les membres du Directoire (y compris son Président) disposent d'un contrat de travail signé avec la Société. La Société n'a pas souhaité suspendre ou mettre fin à ces contrats de travail à la suite de son introduction en bourse. Elle estime en effet

qu'il est nécessaire, pour retenir des talents, que les dirigeants restent couverts par les protections inhérentes au contrat de travail. Par ailleurs, elle a estimé que les coûts liés à la rupture ou à la suspension des contrats de travail seraient trop importants pour la Société. Enfin, la Société a pris en compte l'ancienneté des personnes concernées.

Au regard de ces éléments et au regard des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise Middledent sur le sujet, le Conseil de surveillance de la Société n'a pas décidé de suspendre ou de mettre fin aux contrats de travail signés entre les membres du Directoire et la Société.

1.3 Organisation et fonctionnement des Comités du Conseil de surveillance

Comité d'audit

Le Comité d'audit a été créé en septembre 2010. Les membres du Comité d'audit ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société
Alain Munoz	Président du Conseil de surveillance
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier	Membre du Conseil de surveillance
Edmond de Rothschild Investments Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski	Membre du Conseil de surveillance

La composition du Comité d'audit est conforme aux dispositions de l'article L. 823-19 du Code de commerce et aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise Middledent.

Le Comité d'audit a pour principale attribution d'examiner les comptes semestriels et annuels, ainsi que toute autre information financière significative, afin d'éclairer le Conseil de surveillance sur leur contenu et de veiller à la fiabilité et la qualité des informations. Il a également pour mission de faire des recommandations au Conseil de surveillance sur le contrôle interne.

Sans entrer dans le détail des comptes, le Comité a pour responsabilité, dans ce cadre, d'apprécier la fiabilité du système d'information qui concourt à leur établissement ainsi que la validité des positions prises pour traiter les opérations significatives.

Il examine les opérations financières importantes à l'occasion desquelles aurait pu ou pourrait se produire un conflit d'intérêt.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Conseil de surveillance peut également lui confier la mission de :

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,
- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société et sa mise en œuvre.

Depuis sa création, le Comité d'audit s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 100%. Le Comité d'audit a, depuis sa création, notamment délibéré sur l'analyse des structures de gouvernance et de contrôle interne de la Société à la suite de son introduction en bourse et sur l'analyse et la revue des comptes 2010.

Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations a été mis en place au sein de la Société en 2003. Ses attributions et ses règles de fonctionnement ont été formalisées en septembre 2010 par le Conseil de surveillance, à l'occasion de l'adoption de son règlement intérieur.

Les membres du Comité des rémunérations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des rémunérations depuis
-----	----------------------	---

Alain Munoz	Président du Conseil de surveillance	2003
Auriga Partners S.A., représentée par Philippe Peltier	Membre du Conseil de surveillance	2006
Kurma Life Sciences Partners., représentée par Rémi Droller	Membre du Conseil de surveillance	2006
Edmond de Rothschild Investments Partners S.A.S., représentée par Raphaël Wisniewski	Membre du Conseil de surveillance	2006

Le Comité a pour principales attributions :

- La rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :
 - recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;
 - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
 - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;
- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;
- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;
- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- La composition des comités du Conseil ;
- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et
- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

Au cours de l'exercice 2010, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 88%. Il a notamment délibéré sur l'augmentation de la masse salariale, les plans d'intéressement et les primes accordées dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société.

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique a été mis en place au sein de la Société en décembre 2004.

Les membres du Conseil scientifique ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Pr. Christophe Baudouin, Président du Conseil scientifique	Consultant	2004
Pr. Simon Benita	Consultant	2004
Pr. Penny Asbell	Consultant	2004
Pr. Francine Behar Cohen	Consultant	2004
Pr. Patrick Couvreur	Consultant	2004
Pr. Michael Lemp	Consultant	2005
Pr. Kazuo Tsubota	Consultant	2004

Le Conseil scientifique a pour rôle principal de formuler des avis et des recommandations au Conseil de surveillance relatifs aux activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement. Le Conseil scientifique ne s'est pas réuni au cours de l'exercice 2010. Ses membres ont cependant été consultés individuellement et ponctuellement. Une réunion formelle est envisagée pour l'exercice 2011.

2. PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE

Le dispositif de contrôle interne mis en place par la société s'appuie sur le cadre de référence proposé par l'Autorité des marchés financiers pour les valeurs petites et moyennes publié en juillet 2010.

2.1 Définition et objectifs du contrôle interne

Dans la Société, le contrôle interne est un processus mis en place sous la responsabilité du Conseil de surveillance, des membres du Directoire, du Comité de direction opérationnelle, de l'encadrement et du personnel.

Il comprend un ensemble de moyens, de comportements, de procédures et d'actions adaptés aux caractéristiques propres de la Société et contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources ; il doit également permettre de prendre en compte de manière appropriée les risques significatifs, qu'ils soient opérationnels, financiers ou de conformité.

Le dispositif de contrôle interne vise à donner une assurance raisonnable :

- de la conformité aux lois et règlements,
- de l'application des instructions et des orientations stratégiques fixées par la Direction,
- du bon fonctionnement des processus internes de la Société, notamment ceux concourant à la sauvegarde des actifs,
- de la fiabilité des informations financières,

et, de façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

Il a pour but notamment de (i) fournir des outils de gestion de la politique générale d'entreprise aux dirigeants, (ii) fournir une information comptable et financière fiable aux actionnaires et au public et (iii) se conformer aux lois et règlements applicables.

Néanmoins, le processus de contrôle interne de la Société repose essentiellement sur des moyens humains. Ainsi, s'il peut donner une assurance raisonnable, il n'a pas vocation à garantir de façon absolue la maîtrise des risques touchant la Société.

2.2 Politique de la Société en matière de contrôle interne

La politique de contrôle interne est déterminée en fonction des objectifs de la Société.

De par le modèle économique de la Société, qui fait régulièrement appel à des investisseurs en capital, et de par la nature son l'activité en recherche et développement, la société est largement exposée à des risques de différentes natures, qu'ils soient financiers, juridiques, stratégiques ou bien encore opérationnels. Aussi, la Société accorde une importance particulière à l'identification et à la maîtrise de ces risques et souhaite pouvoir donner à ses actionnaires une vision pertinente de son environnement de risques.

L'élaboration, la mise en œuvre du dispositif de contrôle interne s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue et progressive visant à répondre aux principes édités par l'Autorité des Marchés Financiers.

La politique de contrôle interne, les responsabilités et les principes seront définis dans le manuel de contrôle interne, actuellement en cours de rédaction.

2.3 Organisation du contrôle interne

Le Conseil de surveillance de la Société est, par sa mission, le premier acteur du contrôle interne.

Le Comité d'audit, le Comité scientifique et le Comité des rémunérations sont les principaux outils dont dispose le Conseil de surveillance dans sa mission de contrôle interne.

Le Directeur administratif et financier est la personne principalement en charge du contrôle interne. Il a pour mission :

- d'organiser le dispositif de contrôle interne c'est-à-dire d'organiser et de piloter l'identification et l'évaluation des risques et des actions de maîtrise,
- d'évaluer la mise en application des dispositions par la conduite de contrôles, et

- de conseiller le Conseil de surveillance et le Directoire afin d'optimiser le dispositif, notamment par la veille réglementaire et des pratiques de place.

2.4 Diffusion d'informations pertinentes

2.4.1 Communication externe

Des communiqués de presse sont diffusés régulièrement. Ils sont rédigés en interne et font l'objet d'un processus de revue par l'ensemble des membres du Comité de direction opérationnelle, du Directoire et du Conseil de surveillance pour les informations à caractère stratégique ou financière. Par ailleurs, les communiqués de presse concernant les comptes semestriels et les comptes annuels seront revus et discutés en Comité d'audit.

Le document de référence faisant état des principales informations financières et notamment d'un examen de la situation financière et du résultat de la Société, des principaux facteurs de risques, d'un aperçu des activités ainsi que des règles de gouvernance est mis à jour chaque année.

2.4.2 Communication interne

Des réunions périodiques (au minimum tous les trimestres) sont organisées avec l'ensemble des salariés pour les tenir informés de l'évolution de l'activité.

Par ailleurs des formations spécifiques sont organisées. Ainsi :

- En tant que société cotée, la société respecte des règles strictes quant à la diffusion d'informations. Une note a été distribuée à l'ensemble des salariés sur les problématiques d'information privilégiée, de manquement et de délit d'initié. L'ensemble des salariés ont participé à des formations sur le sujet.
- Les salariés ont également été sensibilisés aux problématiques de sécurités et d'espionnage industriel par les services du Ministère de l'Intérieur.

2.4.3 Communication en cas de crise

La Société envisage des mettre en place un plan d'action spécifique en cas de crise. Ce plan d'action sera mis en place conjointement avec l'agence de communication de la Société.

2.5 Recensement et analyse des risques

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sur la base des procédures décrites ci-après sont présentés à la section 4 du document de référence.

La démarche de cartographie des risques de l'entreprise est l'une des étapes premières et majeures de la mise en place et de l'optimisation d'un dispositif de contrôle interne. En effet, l'identification et l'évaluation des risques permettent de définir les actions de maîtrise nécessaires à la réduction des risques.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, les risques ont été très précisément analysés, notamment après la revue de la data-room réalisées par les avocats de la Société. Les risques ont également été analysés avec les personnes directement concernées par chacune des familles de risques.

Le résultat de ce travail a été discuté avec les Commissaires aux comptes de la Société. La Société s'appuie en effet également sur les travaux effectués par ses Commissaires aux comptes et sur leurs recommandations discutées annuellement en Comité d'audit et en Conseil de surveillance.

Ces analyses ont permis de définir des familles de risques (financier, juridique, opérationnel, réglementaire, ressources humaines, stratégique, environnement/sécurité/installations, commercial, partenariat, communication/réputation, système d'information et moyens et fraude) et de définir les actions pouvant être mises en place afin de limiter ces risques.

Une revue de ces risques a été effectuée début 2011, afin de tenir compte de l'évolution de l'activité de la Société.

Enfin, lors de chaque prise de décision significative, le Directoire, le Comité de direction opérationnelle et le Conseil de surveillance évaluent les risques associés à chaque option.

2.5 Environnement de contrôle

2.6.1 Processus opérationnels et contrôle qualité

Compte tenu de ses activités, la Société attache une importance particulière au contrôle qualité. Le Directeur des affaires industrielles est en charge des processus d'assurance-qualité.

Acteur majeur du contrôle interne, le rôle de l'assurance-qualité consiste à mettre en place et maintenir un système de gestion de la qualité. Un tel système est établi par la Société afin de mettre les collaborateurs, les partenaires et les Autorités en confiance en leur donnant a priori des preuves que la Société a la capacité de leur apporter satisfaction, qualité et sécurité.

Ce système de gestion de la qualité repose sur trois axes :

- La définition, la maintenance et la diffusion maîtrisée de procédures standards décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles et administratives ; la Société a actuellement 158 procédures formalisées ;
- La réalisation régulière, la préparation et le suivi d'audits qualité, visant à évaluer de façon indépendante les activités tant des structures internes que des partenaires externes ; en 2009, la Société a réalisé sept audits (deux internes et sept externes) ; et
- La formation et l'information permanente des personnels de Novagali et des tiers clés.

L'assurance-qualité, sous l'autorité du Pharmacien Responsable, pilote la rédaction et centralise l'ensemble des procédures standardisées. Elles sont publiées via l'Intranet de la Société.

Chaque procédure fait l'objet d'une information d'accompagnement émise dans le but de rappeler les objectifs de la procédure ainsi que sa date de mise en application. L'assurance-qualité s'assure que chaque acteur a pris connaissance des procédures. En fonction de l'importance des enjeux, des formations formelles et spécifiques sont mises en place (avec une évaluation des connaissances).

La Société assure par ailleurs un suivi des actions correctives issues des audits internes ou externes, dans une logique d'amélioration continue de la qualité.

Enfin, en raison de son statut de laboratoire pharmaceutique (fabricant, exploitant et d'importateur), la Société fait l'objet d'inspections tous les deux ans. Elle fait également l'objet d'inspections annuelles pour la certification ISO.

2.6.2 Procédures relatives à l'information comptable et financière et éléments de contrôle en place

La fiabilité des informations financières est un des objectifs essentiels du dispositif de contrôle interne organisé par la Société.

La Société considère que les risques en matière de gestion financière sont aujourd'hui limités pour les raisons suivantes :

- Le Directeur Administratif et Financier dispose d'une formation en comptabilité et gestion complétée par des passages dans des cabinets d'audit et de conseil de premier plan et dans des directions financières de grands groupes pharmaceutiques. A ce titre, il est particulièrement sensible aux questions de contrôle interne et répond de façon positive et constructive aux recommandations faites par le Comité d'audit et les Commissaires aux comptes.
- La Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers, et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives.
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les travaux semestriels et annuels de production comptable, avant présentation aux Commissaires aux comptes.
- La gestion de la paye est sous-traitée à un expert-comptable.
- Le Directeur Administratif et Financier, qui ultimement est responsable de l'information financière et comptable au sein de la Société, n'a pas accès au logiciel de production comptable ; il ne saisit aucune écriture comptable mais revoit les dossiers de clôture et prépare le document de référence, donc le rapport financier et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société.

La Société dialogue de façon régulière avec ses Commissaires aux comptes, son Comité d'audit et avec des tiers pour l'interprétation ou la mise en place des nouveaux principes comptables applicables français et IFRS, ainsi que pour toute mesure touchant au contrôle interne. Par ailleurs, le Directeur Administratif et Financier assiste régulièrement à des

séminaires ou sessions d'information organisés en la matière par différents organismes, tels que les cabinets d'audit, les autorités ou les opérateurs de marchés financiers.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur administratif et financier. Ce budget est présenté au Conseil de surveillance. À la fin de chaque mois, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes de la Société.

Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un *reporting* est préparé par le Directeur financier à l'attention du Directoire et des membres du Conseil de surveillance. Ce *reporting* est présenté et discuté lors de séances du Conseil de surveillance.

Enfin, un logiciel de gestion des temps et des activités a été mis en place afin d'améliorer la gestion des ressources et notamment d'améliorer l'identification des besoins et de calculer les pourcentages d'allocation par projet. Ce logiciel contribue également à améliorer le suivi de la gestion et de la documentation des subventions et du crédit d'impôt recherche.

2.7 Pilotage et surveillance du dispositif de contrôle interne

Le pilotage permanent du contrôle interne est en cours de mise en place (voir le paragraphe 2.8 du présent rapport). Il s'inscrit dans le cadre des activités courantes et comprendra les contrôles réguliers effectués par le Comité de direction opérationnelle.

La Société a par ailleurs mis en place, depuis plusieurs années, un processus de validation de ses dépenses et de ses paiements qui lui permet de maîtriser le risque de fraude.

L'existence d'un système de management de la qualité contribue à la surveillance du dispositif en permettant de maîtriser les changements liés au processus ainsi qu'à la documentation, d'identifier les non conformités et d'analyser les indicateurs d'efficacité des processus identifiés.

Les revues de contrôle interne effectuées par les Commissaires aux comptes dans le cadre de leur mission annuelle contribuent également à la surveillance du dispositif. Les résultats de ces évaluations périodiques sont présentés et discutés au Directoire ainsi qu'au Comité d'audit.

Le Conseil de surveillance est informé, de façon régulière et autant que nécessaire, par le Directoire, des dispositions relatives à la gestion des risques et au contrôle interne. Le Comité d'audit évaluera chaque année l'efficacité des procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société. Les résultats de cette évaluation seront transmis au Conseil de surveillance par le Président du Comité d'audit.

Le présent rapport, rédigé annuellement par le Président du Conseil de surveillance, rend compte des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

2.8 Actions menées au cours de l'exercice 2010 et perspectives d'évolutions

Les principales actions menées au cours de l'exercice 2010 ont été les suivantes :

- Mise en place de certaines structures, notamment le Comité d'audit, à la suite de l'introduction en bourse de la Société ;
- Effort soutenu d'information des salariés ;
- Formalisation d'un calendrier des obligations légales et réglementaires liées au statut de société cotée et publication d'un calendrier de communication financière ; et

Au cours de l'exercice 2011, la Société souhaite :

- Mettre en place un plan d'action permettant de disposer d'un manuel de contrôle interne ;
- Optimiser et hiérarchiser son processus d'approbation des dépenses existant ;
- Mettre en place une procédure de gestion de crise ;
- Formaliser la cartographie des risques auxquels la Société est confrontée ; et

- Définir et conduire le programme d'audits internes tenant compte des risques résiduels identifiés.

Aux vues des dispositions présentées dans ce présent rapport, le dispositif de contrôle interne, dont la formalisation est en amélioration, est jugé satisfaisant.

La Société entend par ailleurs continuer de se conformer à la réglementation ainsi qu'aux recommandations de place et d'étudier les pratiques de marché afin de maintenir un standard approprié en la matière.

3. CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 21.2.4 du présent document de référence.

Le Président du Conseil de surveillance

ANNEXE V – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Novagali Pharma S.A. et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil de surveillance un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-68 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-68 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

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

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Paris et Neuilly-sur-Seine, le 26 avril 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young et Autres

Franck Sebag

Grant Thornton
Membre Français de Grant Thornton International

Sylvain Quagliaroli Olivier Bochet

ANNEXE VI – REGLEMENT INTERIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE (adopté le 21 septembre 2010)

Préambule

Le Conseil de surveillance de la société NOVAGALI PHARMA (la « Société ») a décidé d'adopter lors de sa séance du 21 septembre 2010 les règles de fonctionnement suivantes, qui constituent le règlement intérieur du Conseil de surveillance (le « Règlement Intérieur »).

Le Règlement Intérieur a notamment pour objet de :

- préciser la composition, l'organisation, le rôle et les pouvoirs du Conseil en reprenant, précisant et, le cas échéant, complétant certaines dispositions légales et statutaires existantes ;
- optimiser l'efficacité des réunions et des débats et servir de référence pour l'évaluation périodique que le Conseil fera de son fonctionnement ;
- et de manière plus générale, inscrire le contrôle permanent exercé par le Conseil sur la gestion de la Société par le Directoire dans le cadre des règles les plus récentes garantissant le respect des principes fondamentaux du gouvernement d'entreprise.

Chaque membre du Conseil est individuellement tenu au respect du Règlement Intérieur.

Dans le Règlement Intérieur, les expressions « Conseil de surveillance » ou « Conseil » et « Assemblée générale » désignent respectivement le Conseil de surveillance de la Société et l'Assemblée générale de la Société.

Le Règlement Intérieur est à usage interne et ne se substitue pas aux statuts de la Société mais les met en œuvre de façon pratique. Il ne peut donc être opposé à la Société par des tiers. Son existence sera portée à la connaissance des actionnaires de la Société.

I. COMPOSITION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 1. COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, sous réserve des dispositions légales applicables en cas de fusion.

Les membres du Conseil sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale des actionnaires, pour une durée de deux années. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 65 ans accomplis.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges des membres du Conseil, le Conseil de surveillance peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Ces nominations sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Le membre du Conseil nommé en remplacement d'un autre membre du Conseil ne demeure en fonction que le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil devront être choisis en raison de leur compétence, de leur diversité d'expériences, de leur volonté d'être associés à la définition et à la mise en œuvre de la stratégie de la Société et de ses filiales, le cas échéant, et ainsi que de la contribution qu'ils peuvent apporter aux travaux du Conseil de surveillance.

Les propositions de nomination sont préalablement examinées par le Comité des rémunérations et des nominations visé à l'article 10 du Règlement Intérieur.

Le Conseil de surveillance peut également nommer un secrétaire qui sera choisi, soit parmi les membres du Conseil, soit en dehors d'eux.

Par ailleurs, conformément à l'article 18 des statuts, l'assemblée générale peut nommer, à sa discrétion un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée expirant lors de

l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs personnes morales sont représentés par leurs représentants légaux ou par toute personne physique dûment mandatée à cet effet.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres dudit Conseil de surveillance. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discrétion.

ARTICLE 2. MEMBRES INDEPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

2.1 Présence de membres indépendants au Conseil de surveillance

Le tiers des membres au moins est désigné parmi des personnalités indépendantes et libres d'intérêts par rapport à la Société au sens de l'article 2.2 du Règlement Intérieur ci-dessous.

2.2 Définition et critères du membre indépendant du Conseil de surveillance

Au sens du présent Règlement Intérieur, un membre du Conseil de surveillance est considéré comme un membre indépendant lorsque ses liens avec la Société ne peuvent compromettre sa liberté de jugement.

Ainsi, le membre indépendant ne doit pas :

- être salarié, dirigeant ou être lié étroitement à un dirigeant de la Société ou d'une entité détenant le contrôle seul ou de concert, de la Société, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années ;
- représenter un actionnaire détenant ou être membre d'une entité détenant ou encore détenir, directement ou indirectement, une participation dans la Société supérieure à 10% du capital ou des droits de vote de la Société ;
- être un client, un fournisseur un banquier d'affaires ou un banquier de financement :
 - significatif de la Société ;
 - ou pour lequel la Société représente une part significative de l'activité ;
- avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ;
- avoir été auditeurs de la Société ou, le cas échéant, de l'une de ses filiales, au cours des cinq dernières années ;

Le Conseil peut estimer qu'un membre du Conseil, bien que remplissant les critères ci-dessus, ne doit pas être qualifié d'indépendant compte tenu de sa situation particulière ou de celle de la Société, eu égard à son actionnariat ou pour tout autre motif.

2.3 Procédure de qualification des membres indépendants du Conseil de surveillance

Chaque année, le Conseil de surveillance examine la situation de chaque membre du Conseil au regard des critères d'indépendance définis à l'article 2.2 du Règlement Intérieur.

Le Conseil de surveillance doit porter les conclusions de son examen à la connaissance des actionnaires par tous moyens et, par exemple, dans le cadre de son rapport annuel sur les comptes de l'exercice soumis à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle. Si la situation d'indépendance d'un membre du Conseil vis-à-vis de la Société venait à changer, il devra en informer le Président du Conseil par écrit sans délai afin de permettre au Président du Conseil d'en informer le Conseil et l'assemblée des actionnaires.

ARTICLE 3. REUNIONS ET DELIBERATIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

3.1 Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins quatre fois par an au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation. Le Conseil de surveillance entend le rapport du Directoire au moins une fois par trimestre.

Les convocations sont faites par le Président du Conseil ou son Vice-Président, par tous moyens, notamment par courrier, Internet ou télécopie ou même verbalement en principe au moins cinq jours calendaires avant la réunion du Conseil, sauf cas d'urgence.

Le Président du Conseil fixe l'ordre du jour des réunions du Conseil. Si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un membre au moins du Directoire ou des membres du Conseil constituant au moins le tiers du Conseil peuvent demander au Président du Conseil de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé. Le Président du Conseil doit convoquer celui-ci à une date qui ne peut pas être postérieure de plus de quinze jours à celle de la réception de la demande. A défaut les auteurs de la demande peuvent procéder d'eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

3.2 Mandat

Un membre du Conseil de surveillance peut donner mandat à un autre membre du Conseil de surveillance pour le représenter dans une délibération du Conseil de surveillance. Le mandat peut être donné par tout moyen écrit attestant sans ambiguïté de la volonté du mandant. Chaque membre ne peut représenter qu'un seul autre membre.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

3.3 Délibérations

Les délibérations du Conseil de surveillance ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, chaque membre disposant d'une voix. Le Président du Conseil dirige les débats. Néanmoins, en cas d'empêchement du Président du Conseil, le Vice-Président remplit les fonctions et les prérogatives définies par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du Conseil de surveillance qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication, permettant leur identification et garantissant leur participation effective. Ces moyens transmettent au moins la voix des participants et satisfont à des caractéristiques techniques permettant la retransmission continue et simultanée des délibérations.

Toutefois, la participation au Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication n'est pas possible pour l'adoption des décisions concernant la vérification et le contrôle des comptes.

Le Conseil de surveillance peut également autoriser, sans voix délibérative, des personnes non membres du Conseil de surveillance à participer à ses réunions.

La durée des séances doit être telle qu'elles permettent un examen et une discussion approfondis des matières relevant de la compétence du Conseil.

3.4 Registre de présence

Il est tenu un registre de présence signé par les membres du Conseil de surveillance participant à la séance.

Le secrétaire émargera le registre de présence en lieu et place des membres du Conseil qui, assistant aux séances du Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication, seront dans l'impossibilité de signer ce registre (pour eux et pour ceux qu'ils représentent).

ARTICLE 4. PROCES-VERBAUX

Les délibérations du Conseil de surveillance sont constatées par un procès-verbal signé par le Président de séance et au moins un membre du Conseil. Le procès-verbal est approuvé lors de la réunion suivante. A cet effet, il est adressé préalablement en

projet à chaque membre du Conseil qui peut, le cas échéant, y apporter ses corrections.

Le procès-verbal de la séance indique le nom des membres du Conseil présents, réputés présents, conformément à la législation applicable, excusés ou absents. Il fait état de la présence ou de l'absence des personnes convoquées à la réunion du Conseil et de la présence de toute autre personne ayant assisté à tout ou partie de la réunion.

Le procès-verbal fait mention des moyens de visioconférence ou de télécommunication utilisés et du nom de chaque membre du Conseil qui a participé au Conseil de surveillance par ces moyens. A ce titre, il fait état de tout incident technique intervenu lors de la séance.

Les copies ou extraits de procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil, le Vice-Président, un membre du Directoire ou un fondé de pouvoirs habilité à cet effet.

ARTICLE 5. REMUNERATION DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

5.1 Montant global décidé par l'Assemblée générale

Les membres du Conseil de surveillance peuvent recevoir, à titre de jetons de présence, une rémunération annuelle dont le montant global est déterminé par l'Assemblée générale et maintenu jusqu'à nouvelle décision d'une autre assemblée.

5.2 Répartition des jetons de présence fixée par le Conseil

Le montant des jetons de présence ainsi alloué par l'Assemblée générale est librement réparti par le Conseil de surveillance, sur proposition ou avis du Comité des rémunérations et des nominations.

D'autre part, les membres du Conseil de surveillance pourront se voir attribuer des jetons de présence supplémentaires au titre de leurs fonctions au sein de l'un des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur.

L'allocation de jetons de présence se fera notamment sur la base d'un critère d'assiduité.

En ce qui concerne la part supérieure qui pourrait être versée aux membres du Conseil, également membres de Comités, le critère retenu sera également celui de l'assiduité.

L'ensemble des membres du Conseil bénéficieront du remboursement, sur justificatifs, des frais raisonnables de déplacement et d'hôtellerie ainsi que de tous les frais engagés pour leur permettre d'assister aux séances du Conseil.

Il en est de même pour les membres des différents Comités, lorsqu'ils sont membres du Conseil, pour les frais engagés en raison de leur présence aux réunions.

Par ailleurs, le Conseil fixe, le cas échéant, la rémunération des membres extérieurs des Comités du Conseil. Cependant, avant tout engagement pris pour le compte de la Société, un devis de ces rémunérations, et plus généralement le cadre contractuel de l'intervention de ces membres extérieurs, même non-rémunérés, devra être porté à la connaissance du Conseil qui devra l'approuver.

5.3 Rémunération du Président et du Vice-Président du Conseil de surveillance

Dans les conditions légales et réglementaires applicables, le Conseil de surveillance fixe, après examen du Comité des rémunérations et des nominations et sur sa proposition, la rémunération du Président du Conseil de surveillance ainsi que celle du Vice-Président du Conseil de surveillance.

5.4 Rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil de surveillance

Le Conseil peut également allouer des rémunérations exceptionnelles pour des missions ou mandats spéciaux confiés à ses membres conformément à l'article 7.2 du Règlement Intérieur. Dans ce cas, ces rémunérations sont soumises à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

II. COMPETENCES ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 6. INFORMATIONS ET COMMUNICATIONS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A toute époque de l'année, le Conseil de surveillance opère les vérifications et le contrôle qu'il juge opportuns. Le Président du Conseil ou le Vice-Président est tenu de communiquer à chaque membre du Conseil tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Les membres du Conseil de surveillance sont informés en même temps que la convocation à la réunion du Conseil, des éléments indispensables à l'examen des points sur lesquels est appelé à débattre le Conseil de surveillance.

De même, le président de chacun des Comités devra fournir préalablement à la réunion du Conseil, au Président du Conseil les rapports établis par les comités qu'il préside, dans le cadre de leur mission.

Le Conseil est informé, dans le cadre de son contrôle de la gestion du Directoire et par tous moyens, de la situation financière, de la trésorerie, des engagements de la Société ainsi que de tous événements et opérations significatifs relatifs à la Société.

Plus généralement, le Président du Conseil doit communiquer aux membres du Conseil toute information significative concernant la Société.

Le Président du Conseil ou Vice-Président communique au Conseil de surveillance au moins une fois par an les informations suivantes :

- un état des conventions, visées par les articles L. 225-86 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'année précédente ;
- l'état des engagements hors bilan souscrits par la Société ou, le cas échéant, l'une de ses filiales.

Les demandes d'information portant sur des sujets spécifiques sont adressées au Président du Conseil ou au Vice-Président et au Secrétaire du Conseil, ce dernier étant chargé d'y répondre dans les meilleurs délais.

Toute demande de renseignements complémentaires faite par un membre du Conseil, ainsi que la réponse de la Société, seront communiquées à tous les autres membres du Conseil afin de préserver l'égalité d'information.

Afin de compléter leur information, les membres du Conseil disposent également de la faculté de rencontrer les principaux dirigeants de la Société, y compris hors la présence des membres du Directoire. Dans ce dernier cas, ces derniers devront en avoir été informés au préalable par le Conseil.

ARTICLE 7. MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

7.1 Définition des missions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Conformément aux dispositions légales en vigueur :

Le Conseil exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire.

A toute époque de l'année, le Conseil opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns, et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre, le Directoire présente un rapport au Conseil.

Dans le délai de trois mois à compter de la clôture de l'exercice, le Conseil vérifie et contrôle le rapport de gestion et les comptes annuels établis par le Directoire.

Le Conseil présente à l'assemblée générale ordinaire ses observations sur le rapport du Directoire, ainsi que sur les comptes de l'exercice.

De plus, le Conseil tient de la loi certaines attributions spécifiques et notamment :

- Autorisation des conventions dites « réglementées » au sens de la loi,
- Cooptation de membres du Conseil,
- Nomination des membres du Directoire,
- Fixation de la rémunération des membres du Directoire en tant que mandataires sociaux, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations,
- Désignation du Président du Directoire,
- Attribution du pouvoir de représentation à un ou plusieurs membres du Directoire,
- Nomination des membres des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur,
- Répartition des jetons de présence,
- Autorisation des cautions, avals et garanties,
- Autorisations de cessions d'immeubles, de cessions totales ou partielles de participations et de constitutions de sûretés,
- Transfert du siège social dans le même département ou dans un département limitrophe sous réserve de ratification par l'assemblée générale ordinaire.

Par ailleurs, et conformément à l'article 15 des statuts de la Société, les décisions suivantes sont soumises par le Directoire à l'autorisation préalable du Conseil de surveillance :

- le principe d'une utilisation par le Directoire d'une délégation de compétence relative à une émission de valeurs mobilières, consentie par l'assemblée générale extraordinaires des actionnaires ;
- tout projet de cession de tout ou d'une partie substantielle du fonds de commerce de la Société ;
- tout projet de nomination de nouveaux Commissaires aux comptes de la Société.

L'autorisation du Conseil de surveillance doit alors être prise à la majorité des deux-tiers des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés.

De plus, le Directoire doit informer au préalable le Conseil de surveillance de ses projets de décisions relatives aux points suivants :

- définition et révision du plan de développement de la Société ;
- budget annuel de la Société ainsi que toute modification ultérieure du budget annuel ;
- total des emprunts à court terme excédant 1/12ième de la dépense prévue au budget annuel ;
- investissements corporels ou incorporels non budgétisés d'un montant unitaire supérieur à 1.000.000 euros ;
- ainsi que toute information significative concernant l'activité de la Société, telle que refus ou octroi d'un agrément réglementaire, communication significative entre la Société et les autorités réglementaires, résultat d'évaluation technique ou d'expertise concernant les nouveaux produits, litige potentiel ou en cours (notamment ceux portant sur les dirigeants, les opérationnels et la propriété intellectuelle).

7.2 Possibilité de conférer une mission à un membre du Conseil de surveillance

Lorsque le Conseil de surveillance décide qu'il y a lieu de confier à l'un (ou plusieurs) de ses membres ou à un (ou des) tiers une mission, il en arrête les principales caractéristiques. Lorsque le ou les titulaires de la mission sont membres du Conseil de surveillance, ils ne prennent pas part au vote.

Sur la base de cette délibération, il est établi à l'initiative du Président du Conseil un projet de lettre de mission, qui :

- définit l'objet précis de la mission ;
- fixe la norme, que devra prendre le rapport de mission ;
- arrête la durée de la mission ;
- détermine, le cas échéant, la rémunération due au titulaire de la mission ainsi que les modalités du paiement des sommes dues à l'intéressé ;
- prévoit, le cas échéant, un plafond de remboursement des frais de voyage et de déplacement ainsi que des dépenses engagées par l'intéressé et liées à la réalisation de la mission.

Le Président du Conseil soumet, s'il y a lieu, le projet de lettre de mission, pour avis, au Comité des rémunérations et des nominations ainsi qu'aux autres Comités, le cas échéant, intéressés et communique aux Présidents de ces Comités la lettre de

mission signée.

Le Conseil se prononce ensuite sur la lettre de mission qui est soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Le rapport de mission est communiqué par le Président du Conseil aux membres du Conseil de surveillance.

ARTICLE 8. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Président du Conseil de surveillance organise et dirige les travaux du Conseil de surveillance, dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les membres du Conseil sont en mesure d'accomplir leur mission.

Le Président du Conseil rend compte, dans un rapport joint au rapport annuel de gestion, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

Le Président du Conseil est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du Conseil. Le Président du Conseil est rééligible.

La limite d'âge prévue pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil de surveillance est de soixante-cinq ans.

Si celui-ci vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office. Il restera toutefois en fonction jusqu'à la première réunion du Conseil de surveillance intervenant après la date à laquelle il aura dépassé l'âge limite.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président du Conseil, le Vice-Président du Conseil assure les fonctions de Président. En cas d'empêchement temporaire du Vice-Président, le Conseil de surveillance peut déléguer un membre du Conseil dans les fonctions de Président, cette délégation pouvant être donnée pour une durée limitée et elle est renouvelable.

III. COMITES

ARTICLE 9. COMITES – DISPOSITIONS COMMUNES

Le Conseil de surveillance peut instituer un ou plusieurs Comités spécialisés, permanents ou ad hoc, dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les statuts au Conseil de surveillance. Ces comités ont un caractère purement interne à la Société et ne disposent d'aucun pouvoir propre.

Les Comités permanents actuels sont les suivants :

- Comité des rémunérations et des nominations ;
- Comité d'audit ;
- Comité Scientifique.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil de surveillance.

Les Comités ont un rôle strictement consultatif. Le Conseil de surveillance apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque membre du Conseil reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités ni leurs éventuelles recommandations.

Les comités comprendront chacun au minimum deux membres et au maximum cinq membres. Les membres sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter.

Les Comités peuvent être exclusivement composés de membres du Conseil ou au contraire ne comprendre que des personnalités extérieures ou les deux.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat de membre du Conseil lorsqu'ils ont cette qualité. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui de membre du

Conseil. Pour les membres des Comités qui n'ont pas la qualité de membres du Conseil, la décision de nomination fixe la durée des fonctions, qui peut être renouvelable.

La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Président du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence. Un Comité ne peut se tenir que si la moitié au moins des membres y participe, y compris par téléconférence ou visioconférence.

Le Président de chaque Comité établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le Président de chaque Comité désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Ces comptes-rendus seront transmis au Président du Conseil. Ils seront conservés par la Société.

Un compte-rendu des travaux et des recommandations de chaque Comité est présenté par le Président du Comité ou par un membre du Comité au Conseil.

Chaque année, les Comités procéderont à l'évaluation de leur activité respective qui fera l'objet d'un exposé au Conseil de surveillance et dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Le nombre de séances des Comités tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres des Comités à ces séances sont indiquées dans le rapport du Président du Conseil de Surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne et sont rendues publiques.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des propositions, recommandations et avis selon le cas. A cette fin, il peut procéder ou faire procéder à toutes études susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil de surveillance auprès de consultants externes.

Les membres du Conseil membres des Comités peuvent percevoir des jetons de présence supplémentaires attribués par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Les membres des Comités non membres du Conseil peuvent percevoir une rémunération attribuée par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations.

ARTICLE 10. COMITE DES REMUNERATIONS ET DES NOMINATIONS

10.1 Composition

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de membres du Conseil.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

En ce qui concerne les réunions du Comité relatives aux propositions de nominations au Conseil, le Président du Conseil pourra être invité à y assister.

Il entend les membres du Directoire sur leur évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis, se réunit en dehors de leur présence pour évaluer leur performance individuelle et fait, après en avoir conféré avec eux, des recommandations au Conseil de Surveillance en ce qui concerne leur rémunération.

La durée de la mission des membres du Comité des rémunérations et des nominations est d'une année renouvelable.

10.2 Modalités de fonctionnement

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des rémunérations et des nominations pourra également inviter toutes personnes susceptibles

de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des rémunérations et des nominations ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité des rémunérations et des nominations sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des rémunérations et des nominations.

Fréquence des réunions

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

10.3 Attributions

Le Comité a pour principales attributions d'émettre des recommandations au Conseil de surveillance sur les questions suivantes :

- la rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :
 - recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;
 - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
 - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;
- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;
- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;
- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- La nomination des membres du Directoire ;
- La composition des comités du Conseil ;
- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et
- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

ARTICLE 11. COMITE D'AUDIT

11.1 Composition

Le Comité d'audit est composé de deux membres au mois.

Il ne peut être composé que de membres du Conseil de surveillance dont l'un d'eux (au moins) doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être un membre indépendant au regard des critères précisés à l'article 2.2 du présent Règlement Intérieur.

Le Comité ne doit comprendre aucun membre du Directoire.

La durée de la mission des membres du Comité d'audit est d'une année renouvelable.

11.2 Modalités de fonctionnement

Présence aux réunions

Le Comité d'audit, outre ses membres, peut inviter le Président du Conseil, le Vice-Président et les membres du Directoire à assister à ses réunions.

Un autre membre de la direction administration et financière peut également participer à ces réunions.

Le Comité d'audit doit entendre les commissaires aux comptes de la Société dans le cadre de l'établissement des comptes semestriels et annuels. Le Comité peut en outre à tout moment obtenir des commissaires aux comptes toute précision utile à l'exercice de sa mission.

Les commissaires aux comptes peuvent par ailleurs demander un entretien auprès du Comité. Le Comité d'audit doit se réunir au moins une fois par an en présence des seuls commissaires aux comptes.

Les membres du Comité d'audit peuvent également se faire assister par un expert extérieur indépendant dans le cadre de leur mission.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité d'audit ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité d'audit sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité d'audit.

Fréquence des réunions

Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an pour examiner les comptes semestriels et annuels de la Société, sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

Le Comité d'audit se réunit physiquement, par téléconférence ou vidéoconférence. Les décisions du Comité d'audit peuvent également se prendre par consultation écrite (courrier ou email) sur le sujet du renouvellement des mandats des commissaires aux comptes ou du budget annuel d'audit.

Les commissaires aux comptes peuvent demander au Président du Conseil de surveillance la convocation du Comité s'ils le jugent nécessaire.

11.3 Attributions

Le Comité d'audit a pour principale attribution d'examiner les comptes semestriels et annuels, ainsi que toute autre information financière significative, afin d'éclairer le Conseil de surveillance sur leur contenu et de veiller à la fiabilité et la qualité des informations. Il a également pour mission de faire des recommandations au Conseil de surveillance sur le contrôle interne.

Sans entrer dans le détail des comptes, le Comité aura pour responsabilité, dans ce cadre, d'apprécier la fiabilité du système d'information qui concourt à leur établissement ainsi que la validité des positions prises pour traiter les opérations significatives.

Il examine les opérations financières importantes à l'occasion desquelles aurait pu ou pourrait se produire un conflit d'intérêt.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Conseil de surveillance peut également lui confier la mission de :

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,

- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société ou de l'une de ses filiales et sa mise en œuvre.

Le Comité peut également prendre en charge toutes les questions que le Conseil de surveillance veut bien lui soumettre.

Information financière

Il doit ainsi notamment :

- Examiner les comptes semestriels et annuels avant qu'ils soient soumis au Conseil de surveillance et en particulier :
 - étudier la pertinence et la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes,
 - contrôler l'intégrité de l'information financière publiée par la Société,
 - revoir les principales estimations effectuées par la direction,
 - prendre connaissance des commentaires des commissaires aux comptes ainsi que le cas échéant des ajustements significatifs résultant des travaux d'audit.
- Examiner les risques, les litiges et les engagements hors bilan significatifs,
- Procéder à un examen régulier, avec la direction, des principaux risques financiers et le cas échéant, donner un avis sur les opérations financières significatives de la Société ou de l'une de ses filiales, et
- Examiner le programme des travaux, les conclusions et les recommandations des commissaires aux comptes.

Contrôle interne

Le Comité a pour mission de suivre les travaux en matière de contrôle interne et d'audit de la Société.

Plus précisément s'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité vérifiera qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il a évalué au moins une fois par an la qualité de ces procédures et, le cas échéant, a notifié au Conseil de surveillance les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Il veillera, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Il examine le projet de rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 12. COMITE SCIENTIFIQUE

12.1 Composition

Les membres du Comité scientifique sont des personnes internes ou externes à la Société choisies pour leurs compétences et leurs expertises scientifiques. Les membres du Comité scientifique ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

La durée de la mission des membres du Comité scientifique est d'une (1) année renouvelable.

12.2 Modalités de fonctionnement

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité scientifique pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité scientifique ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité scientifique sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité scientifique.

Fréquence des réunions

Le Comité scientifique se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

12.3 Attributions

Le Comité scientifique a pour rôle principal de formuler des avis et des recommandations au Conseil de surveillance relatifs aux activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement.

ARTICLE 13. COMITES AD HOC

En sus des Comités permanents, le Conseil de surveillance peut à tout moment constituer un ou plusieurs Comités ad hoc temporaires ou non, notamment chargés des conflits d'intérêts, dont il lui appartient de déterminer la composition et les modalités de fonctionnement.

IV. DEONTOLOGIE DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 14. PRINCIPES

Chacun des membres du Conseil doit pouvoir exercer son mandat dans le respect des règles d'indépendance, d'éthique et d'intégrité.

Conformément aux principes de gouvernement d'entreprise, chaque membre du Conseil exerce ses fonctions de bonne foi, de la façon qu'il considère la meilleure pour promouvoir la Société et avec le soin attendu d'une personne normalement prudente dans l'exercice d'une telle mission.

Chaque membre du Conseil veille, en toutes circonstances, à préserver sa liberté d'analyse, de jugement, de décision et d'action et à rejeter toute pression, directe ou indirecte, pouvant s'exercer sur lui.

14.1 Confidentialité

Les membres du Conseil, ainsi que toute personne assistant aux réunions du Conseil de surveillance, sont tenus à une obligation générale de confidentialité et de réserve en ce qui concerne les informations qui leur sont communiquées par la Société, qu'ils reçoivent avant ou dans le cadre des réunions du Conseil, dans le cadre des comptes-rendus, des documents qui leur sont remis pendant les séances du Conseil ou à l'occasion de demandes d'informations complémentaires ou des travaux des Comités. De manière générale, les membres du Conseil de surveillance sont tenus de ne pas communiquer à l'extérieur de la Société, en leur qualité de membre du Conseil, notamment vis-à-vis de la presse.

Les informations à caractère non public communiquées à un membre du Conseil de surveillance dans le cadre de ses fonctions lui sont données intuitu personae. Il doit en protéger personnellement la confidentialité et ne doit les divulguer en aucun cas. Cette obligation s'impose également aux représentants d'une personne morale membre du Conseil.

14.2 Devoir d'indépendance des membres du Conseil

Dans l'exercice du mandat qui lui est confié, chaque membre du Conseil doit se déterminer indépendamment de tout intérêt autre que l'intérêt social de la Société.

Chacun des membres du Conseil informera le Conseil de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel, actuel ou à venir dans lequel il est ou pourrait, directement ou indirectement, être impliqué. Il est tenu de s'abstenir de participer aux débats et à la prise de

décision sur les sujets concernés.

ARTICLE 15. INFORMATION DES MEMBRES DU CONSEIL

Avant d'accepter sa mission, chaque membre du Conseil doit prendre connaissance des textes légaux et réglementaires liés à sa fonction ainsi que des prescriptions particulières à la Société résultant des statuts et du présent règlement intérieur et des règles de fonctionnement des Comités.

ARTICLE 16. DECLARATION DES MEMBRES DU CONSEIL CONCERNANT LEUR SITUATION PERSONNELLE

Chaque membre du Conseil doit informer régulièrement la Société de l'évolution de sa situation personnelle, notamment de tout changement ou de la survenance de l'un des éléments suivants le concernant :

- existence et nature de liens familiaux entre membres du Conseil et avec le Directoire ou d'autres membres de la direction ;
- nom de toutes les Sociétés au sein desquelles un membre du Conseil est ou a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associés commandités, à tout moment durant ces cinq dernières années ;
- condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire ;
- empêchement par un tribunal (a) d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou (b) d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est rappelé que la Société est amenée, lors de la préparation de son document de référence et, le cas échéant, lors d'une opération financière requérant le visa de l'Autorité des marchés financiers sur un prospectus, de faire une déclaration relative aux éléments d'information ci-dessous. Il est donc de la responsabilité des membres des Conseils de surveillance d'informer la Société de toute information qui serait pertinente pour les besoins de ladite déclaration.

ARTICLE 17. CONTROLE ET EVALUATION DU FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les membres du Conseil doivent être attentifs à la répartition et à l'exercice des pouvoirs et responsabilités respectifs des organes de la Société.

Les membres du Conseil doivent vérifier qu'aucune personne ne puisse exercer sur la Société un pouvoir discrétionnaire sans contrôle. Ils doivent s'assurer du bon fonctionnement des Comités créés par le Conseil de surveillance.

Une fois par an, lors du dernier Conseil de l'année civile en cours, le Conseil consacre un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement et sur son évaluation, ainsi que sur ceux des Comités qu'il a créés qui auront eux-mêmes effectué cet exercice ainsi que cela est prévu à l'Article 9 du Règlement Intérieur. A cet effet, sur la base, notamment, des recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Conseil :

- fait le point sur ses modalités de fonctionnement ;
- évalue la qualité et l'efficacité des débats au sein du Conseil ;
- vérifie que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et vérifie l'accès à l'information des membres du Conseil et les conditions de préparation des réunions ;
- apprécie le rôle effectif du Conseil dans l'exercice de ses missions (définition ou approbation de la stratégie, contrôle, autorisation) ;
- analyse les raisons d'éventuels dysfonctionnements perçus par le Président du Conseil, les membres du Conseil ou les actionnaires.

Le Président du Conseil de surveillance en informe les actionnaires dans son rapport sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Une réunion des membres du Conseil extérieurs à la direction générale, préparée par le Comité des rémunérations et des

nominations, peut être organisée annuellement, sur demande du Comité des rémunérations, hors la présence du Président du Conseil et/ou du Vice-Président, le cas échéant, pour débattre sur l'évaluation de leurs performances.

ARTICLE 18. PRESENCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Chaque membre du Conseil s'engage à faire ses meilleurs efforts pour assister à l'ensemble des réunions du Conseil et le cas échéant, des Comités qu'il a créés, selon un calendrier préalablement arrêté qui lui est communiqué et à se rendre disponible pour celles qui présentent un caractère exceptionnel.

D'une manière générale, la présence de l'ensemble des membres du Conseil aux assemblées générales de la Société est recommandée.

Le nombre et l'ordre du jour des séances du Conseil de surveillance tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres du conseil à ces réunions doivent être indiqués dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 19. TRANSACTIONS SUR LES TITRES DE LA SOCIETE

En application de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, des articles 223-22 à 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et de l'instruction n° 2006-05 du 3 février 2006 relative aux opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société, les dirigeants, les personnes assimilées aux dirigeants ainsi que les personnes qui leur sont étroitement liées (hors gérant de portefeuille agissant pour le compte de tiers, personnes morales mandataires sociaux au sein du groupe auquel appartient la Société, personnes morales mandataires sociaux agissant pour le compte de tiers) sont tenues de déclarer toute acquisition, cession, souscription ou échange de titres lorsque le montant global de ces opérations effectuées au cours de l'année civile est supérieur à 5.000 euros. Chacune de ces personnes est tenue de transmettre sa déclaration, accompagnée d'un avis d'opéré, à l'AMF dans les cinq jours de négociation suivant la réalisation de la transaction selon le modèle spécifié par l'instruction n° 2006-05 citée ci-dessus et de transmettre une copie de cette déclaration à la Société. L'AMF publie ces déclarations sur son site internet. Ces déclarations sont également récapitulées dans le rapport de gestion présenté lors de l'Assemblée générale annuelle de la Société.

Du fait de l'exercice de leurs fonctions, ces personnes sont amenées à disposer régulièrement d'informations précises, non publiques, concernant la Société ou les instruments financiers qu'elle émet, qui, si elles étaient rendues publiques, seraient susceptibles d'avoir une influence sensible sur le cours. A ce titre, ces personnes figurent sur une liste régulièrement mise à jour et transmise à l'AMF ainsi qu'aux intéressés.

- Dès lors qu'elles détiennent une telle information, ces personnes doivent s'abstenir, conformément à la loi :
- d'effectuer directement ou indirectement toute opération sur les titres de la Société ; cette interdiction s'applique en particulier pendant la période de préparation et de présentation des résultats annuels et semestriels; elle s'applique également pendant les périodes de préparation de projets ou d'opérations justifiant une telle abstention. Le Président du Conseil peut fixer ou confirmer les dates de début et de fin des périodes mentionnées ci-avant et les communiquer en temps utile aux personnes concernées ;
- de communiquer cette information à une personne en dehors du cadre normal de leurs fonctions ou à des fins autres que celles à raison desquelles elle a été communiquée,
- de recommander à une autre personne d'acquérir ou céder ou de faire acquérir ou céder par une autre personne lesdits instruments financiers.

Toutes les actions de la Société détenues par un mandataire social doivent être inscrites en compte nominatif. Par ailleurs, chaque mandataire social informe la Société du nombre de titres de la Société qu'il détient au 31 décembre de chaque année.

*

* *

ANNEXE VII – COURS DE BOURSE DE L'ACTION NOVAGALI PHARMA

Mois	Plus haut	Plus bas	Dernier cours	Cours moyen (ouverture)	Cours moyen (clôture)	Nombre de titres échangés	Nombre de jours de cotation
Juillet 2010 ⁽¹⁾	4,500	3,150	3,500	3,461	3,450	261 510	7
Août 2010	3,500	3,100	3,350	3,347	3,333	75 815	22
Septembre 2010	3,530	3,200	3,500	3,419	3,448	94 035	22
Octobre 2010	3,500	3,130	3,260	3,384	3,405	91 778	20
Novembre 2010	3,400	3,050	3,300	3,357	3,344	219 740	22
Décembre 2010	3,480	3,000	3,400	3,224	3,190	145 289	23
Janvier 2011	3,600	3,160	3,430	3,381	3,356	95 925	21
Février 2011	3,980	3,400	3,850	3,668	3,656	149 637	20
Mars 2011	4,600	3,530	3,980	3,912	3,912	189 192	23
Avril 2011 ⁽²⁾	4,100	3,790	3,850	3,940	3,920	70 677	15

(1) A compter du 22 juillet 2010 (premier jour de cotation).

(2) Données arrêtées au 21 avril 2011.