



## DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

### EXERCICE 2001



En application de son règlement n° 95-01, la Commission des opérations de bourse a enregistré le présent document de référence le 27 mai 2002 sous le numéro R. 02-125.

Il ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par la Commission des opérations de bourse. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. Cet enregistrement, effectué après examen de la pertinence et de la cohérence de l'information donnée sur la situation de la Société, n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés.

*La Commission des opérations de bourse attire l'attention du public sur les éléments suivants :*

- *paragraphe 3.2.8 relatif au capital potentiel, et notamment sur le fait qu'une dilution d'environ 11,25 % pourrait résulter de l'exercice des bons et options de souscription d'actions attribués par la Société ;*
- *le paragraphe 4.1.9 relatif à la nature particulière du chiffre d'affaires de la Société , et notamment sur l'absence de chiffre d'affaires réalisé en 2001 ; et*
- *le paragraphe 4.2.4 relatif aux pertes historiques et prévisionnelles, et notamment sur le fait que la Société prévoit des pertes au moins jusqu'à la commercialisation de l'un de ses candidats médicaments, ne devant pas intervenir avant 2005.*

# SOMMAIRE

<b>CHAPITRE 1 - RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RESPONSABLES DU</b>	<b>3</b>
<b>    CONTRÔLE DES COMPTES</b>	
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	3
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	3
1.3 RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES	3
1.4 RESPONSABLE DE L'INFORMATION	5
<b>CHAPITRE 2 - RENSEIGNEMENTS RELATIFS À L'OPÉRATION</b>	<b>5</b>
<b>CHAPITRE 3 - RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA</b>	<b>5</b>
<b>    SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL</b>	
3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	5
3.1.1 Dénomination sociale et siège social	5
3.1.2 Forme juridique et législation applicable	5
3.1.3 Date de constitution et durée de la Société	5
3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)	6
3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE	6
3.1.6 Consultation des documents juridiques	6
3.1.7 Exercice social	6
3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)	6
3.1.9 Assemblées générales (article 19 des statuts)	7
3.1.10 Droits de vote	7
3.1.11 Titres au porteur identifiable	7
3.1.12 Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts)	7
3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL	8
3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions	8
3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	8
3.2.3 Capital social au 31 décembre 2001	9
3.2.4 Tableau d'évolution du capital	10
3.2.5 Capital autorisé mais non émis	12
3.2.6 Titres non représentatifs du capital	12
3.2.7 Titres participatifs	12
3.2.8 Capital potentiel	13
3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	16
3.3.1 Actionnariat de la Société au 10 avril 2002	16
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des deux dernières années	17
3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société	17
3.3.4 Engagement de conservation de titres	17
3.3.5 Organigramme du groupe NicOx	18
3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ	18
3.5 DIVIDENDES	19
<b>CHAPITRE 4 - RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX</b>	<b>20</b>
4.1 PRÉSENTATION DE NICOX	20
4.1.1 Stratégie	21
4.1.2 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique	22
4.1.3 L'approche de NicOx	23
4.1.4 Portefeuille de produits	24
4.1.5 Les produits en développement préclinique	33
4.1.6 Programme de recherche	34
4.1.7 Organisation de la Recherche et du Développement	36
4.1.8 Accords de Collaboration	36
4.1.9 Chiffre d'affaires/Clients	39
4.1.10 Concurrence	39

4.1.11	Propriété intellectuelle	39
4.1.12	Principaux établissements	41
4.1.13	Aspects réglementaires	41
4.1.14	Assurances	41
4.1.15	Environnement	42
<b>4.2</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>42</b>
4.2.1	Développement au stade préliminaire - Risque commercial	42
4.2.2	Risques liés aux essais cliniques et précliniques	42
4.2.3	Risques liés aux nouveaux composés chimiques	43
4.2.4	Historique des pertes d'exploitation ; pertes prévisionnelles	44
4.2.5	Fluctuation des revenus	44
4.2.6	Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains	45
4.2.7	Concurrence et évolution technologique rapide	45
4.2.8	Risques liés aux contraintes réglementaires, lenteur des processus d'approbation	46
4.2.9	Protection incertaine par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	47
4.2.10	Dépendance à l'égard du personnel qualifié	49
4.2.11	Dépendance à l'égard de tiers	49
4.2.12	Responsabilité du fait des produits et assurance	50
4.2.13	Incertitude sur les politiques de remboursement des médicaments et sur les réformes des systèmes d'assurance maladie	50
4.2.14	Fluctuation des cours	51
<b>4.3</b>	<b>PROCÉDURES EN COURS</b>	<b>51</b>
<b>4.4</b>	<b>PERSONNEL</b>	<b>51</b>
<b>4.5</b>	<b>POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR</b>	<b>52</b>
<b>4.6</b>	<b>EVENEMENTS RECENTS DEPUIS LA CLOTURE DE L'EXERCICE</b>	<b>54</b>
<b>4.7</b>	<b>PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES</b>	<b>55</b>
	<b>CHAPITRE 5 - PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS</b>	<b>56</b>
<b>5.1</b>	<b>COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ</b>	<b>56</b>
<b>5.2</b>	<b>PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS</b>	<b>62</b>
<b>5.3</b>	<b>ÉLÉMENTS DES COMPTES SOCIAUX</b>	<b>83</b>
	<b>CHAPITRE 6 - ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE</b>	<b>105</b>
<b>6.1</b>	<b>MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE</b>	<b>105</b>
6.1.1	Conseil d'administration	105
6.1.2	Cadres dirigeants	107
6.1.3	Comités	110
6.1.4	Censeurs	112
<b>6.2</b>	<b>INTÉRÊTS DES DIRIGEANTS</b>	<b>112</b>
6.2.1	Rémunération des dirigeants	112
6.2.2	Plan d'options de souscription d'actions	113
6.2.3	Informations sur les opérations conclues avec les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	114
6.2.4	Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des organes d'administration, de direction et de surveillance	115
<b>6.3</b>	<b>INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL</b>	<b>115</b>
6.3.1	Contrats d'intéressement et de participation	115
6.3.2	Options conférées au personnel sur des actions de la Société	115
	ANNEXE : Étapes du développement clinique	116
	GLOSSAIRE	118
	Calendrier indicatif des dates de publications des informations financières 2002	124

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

### **1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

M. Michele Garufi Président du Conseil d'administration NicOx SA

### **1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE**

« À notre connaissance, les données du présent document de référence sont conformes à la réalité ; elles comprennent toutes les informations nécessaires aux investisseurs pour fonder leur jugement sur le patrimoine, l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives de la société NicOx SA et de son groupe ; elles ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée."

Le Président du Conseil d'administration

Michele Garufi

### **1.3 RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES**

#### **Commissaires aux Comptes titulaires**

Befec - PriceWaterhouse  
Membre de PricewaterhouseCoopers  
Tour AIG  
34, place des Corolles  
92908 Paris-La Défense  
représenté par M. Jacques Denizeau

Ernst & Young Audit  
Porte de l'Arénas  
455, Promenade des Anglais  
06200 Nice  
représenté par Mme Christine Blanc Patin

#### **Date de début du premier mandat**

1996

1999

#### **Durée et date d'expiration du mandat en cours**

du 15 février 1996 jusqu'à  
l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2001.

du 28 mai 1999 jusqu'à  
l'assemblée statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2004.

#### **Commissaires aux Comptes suppléants**

M. Alain Le Barbanchon  
Tour AIG  
34, place des Corolles  
92908 Paris La Défense

M. Alain Levrard  
34, boulevard Haussmann  
75009 Paris

#### **Date de début du premier mandat**

1996

1999

#### **Durée et date d'expiration du mandat en cours**

du 15 février 1996  
jusqu'à l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2001.

du 28 mai 1999 jusqu'à  
l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice clos  
le 31 décembre 2004.

## ATTESTATION DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société NicOx S.A. et en application du règlement COB 95-01, nous avons procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes historiques données dans le présent document de référence relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2001.

Ce document de référence a été établi sous la responsabilité de Michele Garufi, Président du Conseil d'administration de NicOx S.A. Il nous appartient d'émettre un avis sur la sincérité des informations qu'il contient portant sur la situation financière et les comptes.

Nos diligences ont consisté, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à apprécier la sincérité des informations portant sur la situation financière et les comptes, à vérifier leur concordance avec les comptes ayant fait l'objet d'un rapport, à lire les autres informations contenues dans le document de référence, afin d'identifier le cas échéant les incohérences significatives avec les informations manifestement erronées que nous aurions relevées sur la base de notre connaissance générale de la société acquise dans le cadre de notre mission. Ce document de référence ne comporte pas de données prévisionnelles isolées résultant d'un processus d'élaboration structuré.

Les comptes annuels et les comptes consolidés pour les exercices clos le 31 décembre 1999, le 31 décembre 2000 et le 31 décembre 2001 arrêtés par le Conseil d'administration, ont fait l'objet d'un audit par nos soins, selon les normes professionnelles applicables en France et ont été certifiés sans réserve ni observation.

Sur la base de ces diligences, nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité des informations portant sur la situation financière et les comptes historiques présentées dans le présent document de référence.

Les Commissaires aux Comptes

Befec-Price Waterhouse  
Jacques Denizeau  
Associé

Paris, le 27 mai 2002

Ernst & Young Audit  
Christine Blanc-Patin  
Associé

Nice, le 27 mai 2002

#### 1.4 RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Elizabeth Robinson Vice Président Corporate Development

NicOx SA  
B.P. 313  
2455 route des Dolines, Espace Gaïa II  
06906 Sophia Antipolis Cedex

Tel : 04.92.38.70.20  
Télécopie : 04.92.38.70.30  
E-mail : robinson@nicox.com

#### **CHAPITRE 2 RENSEIGNEMENTS RELATIFS À L'OPÉRATION**

Non applicable

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

##### 3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

###### 3.1.1 Dénomination sociale et siège social

*Dénomination sociale*

NicOx SA

*Siège social*

2455 route des dolines, espace Gaïa II  
Sophia Antipolis  
06560 Valbonne

###### 3.1.2 Forme juridique et législation applicable

Société anonyme à conseil d'administration soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce et du décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

###### 3.1.3 Date de constitution et durée de la Société

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

#### 3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)

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

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

#### 3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE

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

Le code APE de NicOx SA est le 731 Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

#### 3.1.6 Consultation des documents juridiques

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

#### 3.1.7 Exercice social

L'exercice social commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

#### 3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

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

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

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

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

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

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

### 3.1.9 Assemblées générales (article 19 des statuts)

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

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

Le droit de participer aux assemblées générales est subordonné :

- en ce qui concerne les actionnaires titulaires d'actions nominatives, à l'inscription des actions au nom de l'actionnaire sur les registres de la société 5 jours au moins avant la date de réunion de l'assemblée générale,
- en ce qui concerne les actionnaires titulaires d'actions au porteur, au dépôt, dans les conditions prévues à l'article 136 du décret n° 67-236 du 23 mars 1967, du certificat de dépôt des actions au porteur, 5 jours avant la date de la réunion de l'assemblée générale.

L'assemblée générale peut désigner un ou plusieurs censeurs qui assistent aux séances du conseil d'administration.

### 3.1.10 Droits de vote

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

### 3.1.11 Titres au porteur identifiable

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

### 3.1.12 Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts)

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2 % du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50 % et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5 %, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, dans un délai de 15 jours à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.



Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et /ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 0,5 % au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 dernier alinéa du Code de commerce.

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

A l'obligation d'information ci-dessus, s'ajoute l'obligation légale d'information du Conseil des Marchés Financiers, dans un délai de 5 jours de bourse, et de la Société, dans un délai de 15 jours, lors des franchissements de seuils du vingtième, du dixième, du cinquième, du tiers, de la moitié ou des deux tiers du capital ou des droits de vote.

En outre, toute personne qui vient à franchir le seuil du dixième ou du cinquième du capital social et/ou des droits de vote de la Société, est tenue de déclarer au Conseil des Marchés Financiers et à la Commission des opérations de bourse les objectifs qu'elle a l'intention de poursuivre au cours des 12 prochains mois.

## 3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL

### 3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions

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

### 3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale mixte du 29 juin 2001 a autorisé un programme de rachat d'actions qui permet au Conseil d'administration d'acheter une partie des actions NicOx, dans la limite de 5 % du capital social. Ce programme de rachat d'actions n'a pas fait l'objet d'une note d'information soumise au visa de la Commission des opérations de bourse.

Les principales dispositions de ce programme sont résumées ci-après.

Ce programme fixe à € 2 millions le montant maximal susceptible d'être payé par la Société pour le rachat d'actions propres et liste les objectifs de ce rachat :

- l'attribution aux salariés ou aux dirigeants de la Société ou de son Groupe, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un Plan d'Épargne d'Entreprise,
- la remise d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe,
- la remise de titres lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière, à l'attribution d'actions NicOx,

- la régularisation des cours de l'action NicOx, en conformité avec la réglementation applicable et notamment avec les dispositions du règlement N° 2000-06 modifiant les règlements N° 90-04 et N° 98-02 de la Commission des Opérations de Bourse,
- l'annulation des actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires.

Ce programme de rachat peut être mis en oeuvre jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2001. Une autorisation sera soumise à la prochaine assemblée générale du 5 juin 2002 en vue de renouveler ce programme de rachat en des termes similaires. Ce projet de nouveau programme de rachat a fait l'objet d'une note d'information visée par la Commission des Opérations de Bourse le 15 mai 2002 sous le numéro 02-557.

Sur la période du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2001, NicOx a racheté 35 080 actions pour une valeur de €2 175 000 et en a revendu 31 492 pour une valeur de €1 988 000, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale.

Au 31 décembre 2001, NicOx détenait 4234 actions propres valorisées à €48,88 chacune, soit une valeur de €207 000.

### 3.2.3 Capital social au 31 décembre 2001

Nombre d'actions ordinaires émises : 6 921 775 actions ordinaires, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,4.

Montant du capital émis : €2 768 710 .

### 3.2.4 Tableau d'évolution du capital au 31 décembre 2001

Date	Opération	Nombre BSA/options exercées	Nombre d'actions émises/annulés	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
15/2/1996	Constitution		-	-	-	3 000 000 F	30 000	100 F
2/1/1997 (AGE 26/12/1996)	Augmentation de capital en numéraire		40 000	4 000 000 F	-	7 000 000 F	70 000	100 F
17/3/1997 (AGE)	Augmentation de capital en numéraire		60 000	6 000 000 F	-	13 000 000 F	130 000	100 F
10/12/1997 (AGE)	Augmentation de capital		43 957	4 395 700 F	35 504 068,9 F	17 395 700 F	173 957	100 F
28/5/1999 (AGE)	Réduction de capital		-	(17 047 786 F)	-	347 914 F	173 957	2 F
28/5/1999 (AGE)	Réduction de la valeur nominale (div. par 100)		17 221 743	-	-	347 914 F	17 395 700	0,02 F
28/5/1999 (AGE)	Fusions-absorptions de NicOx SNC, Iena & Belloy		(34 789 600)	(695 792 F)	104 710 727 F	1 043 706 F	52 185 300	0,02 F
28/5/1999 (AGE)	Annulation des actions provenant des fusions		34 789 600	695 792 F	-	347 914 F	17 395 700	0,02 F
28/5/1999 (AGE)	Conversion du capital en euros et augmentation de capital par incorporation de primes d'émission		-	1 686 530,85 €	-	1 739 570 €	17 395 700	0,10 €
28/5/1999 (AGE)	Regroupement d'actions (1 pour 4)		(13 046 775)	-	-	1 739 570 €	4 348 925	0,40 €
3/11/1999 (AGE 28/5/1999)	Augmentation de capital en numéraire		1 500 000	600 000 €	29 400 000 €	2 339 570 €	5 848 925	0,40 €
3/12/1999 (AGE 28/5/1999)	Exercice de BSA - option de surallocation	6 340	158 500	63 400 €	3 106 600 €	2 402 970 €	6 007 425	0,40 €

Date	Opération	Nombre BSA/options exercées	Nombre d'actions émises/annulées	Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
13/4/2000 (AGE 16/12/1998)	Exercice de BSA	348	8 700	3 480 €	89 262 €	2 406 450 €	6 016 125	0,40 €
25/7/2000 (AGE 1/10/1998)	Exercice de BSA	278	6 950	2 780 €	70 817,72 €	2 409 230 €	6 023 075	0,40 €
12/10/2000 (AGE 16/12/1998)	Exercice de BSA	174	4 350	1 740 €	44 631 €	2 410 970 €	6 027 425	0,40 €
12/10/2000 (AGE 30/06/1998)	Exercice de BSA	696	17 400	6 960 €	177 299,04 €	2 417 930 €	6 044 825	0,40 €
22/12/2000 (AGE 1/10/1998)	Exercice de BSA	278	6 950	2 780 €	70 817,72 €	2 420 710 €	6 051 775	0,40 €
25/05/2001	Augmentation de capital en numéraire (offre au public)		870 000	348 000 €	54 958 033 €	2 768 710 €	6 921 775	0,40 €

### 3.2.5 Capital autorisé mais non émis

L'Assemblée générale mixte du 9 juin 2000 a délégué au Conseil d'administration :

- pour une durée de 26 mois, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, par émission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société, dans la limite d'un montant nominal maximum de €1 500 000, avec maintien du droit préférentiel de souscription, et
- pour une durée de 26 mois, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, par émission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société, sans droit préférentiel de souscription et par appel public à l'épargne, dans la limite d'un montant nominal maximum de €1 500 000, à imputer sur le montant maximum visé au premier tiret. Faisant usage de cette autorisation NicOx a augmenté son capital social d'un montant nominal de 348 000 euros par émission de 870 000 actions nouvelles de 0,4 euro de valeur nominale sans droit préférentiel de souscription et par appel public à l'épargne en mai 2001.

A la suite de l'utilisation partielle de ces délégations en mai 2001, le solde des autorisations est égal à un plafond global nominal d'augmentation de capital de 1 152 000 euros.

Il sera proposé à l'Assemblée Générale annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2001 de renouveler ces différentes autorisations financières.

### 3.2.6 Titres non représentatifs du capital

Néant.

### 3.2.7 Titres participatifs

Néant.

### 3.2.8 Capital potentiel

#### *Bons de souscriptions d'actions*

Il existe 96 449 bons de souscription d'actions émis sous cinq séries permettant de souscrire au total 779 225 actions nouvelles de €0,4 de valeur nominale, représentant environ 11,25 % du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2001.

Date de l'autorisation	juin 2001	décembre 1998	octobre 1998	juin 1998	décembre 1997
Bénéficiaires	Certains administrateurs et professeurs impliqués dans les programmes de recherche	Certains administrateurs et membres du conseil scientifique	Certains salariés	Certains administrateurs	Certains actionnaires
Date de souscription	juillet 2001	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Nombre de BSA souscrits	68 000	4 176	1 392	1 740	22 915
Prix de souscription par BSA	Gratuit	€3,81	€3,81	€3,81	€10,64
Départ de l'exercice	Echéancier déterminé (1)	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Date d'expiration	19 juillet 2006	31 décembre 2003	29 juin 2003	29 juin 2003	9 décembre 2002
Nombre d'actions par BSA	1	25	25	25	25
Prix d'exercice par action	€66,18	€12,30	€10,59	€10,59	€8,30
Au 31 décembre 2001 :					
BSA exercés	0	522	556	696	0
BSA en circulation	68 000	3 654	836	1 044	22 915
Actions à émettre	68 000	91 350	20 900	26 100	572 875

(1) Les titulaires de ces bons ne pourront exercer lesdits bons que par tranches, selon l'échéancier et dans les proportions suivantes :

1) Pour certains administrateurs :

- a) Une première tranche représentant un maximum de 5.000 bons chacun à compter de leur souscription des bons et jusqu'au 19 juillet 2002 inclus.
- b) Quatre tranches successives cumulatives représentant 3.000 bons chacun par période d'un an à compter du 20 juillet 2002.
- c) Etant considéré toutefois que tous bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

2) Pour certains professeurs :

- a) Cinq tranches cumulatives représentant un cinquième maximum des bons par période d'un an à compter du 19 juillet 2001.
- b) Etant considéré toutefois que tous bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

### *Options de souscription d'actions*

L'assemblée générale du 28 mai 1999 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société pour une durée de 5 ans. Cette autorisation porte sur un nombre d'actions représentant au maximum 3 % du capital social de la Société. Au 31 décembre 2001, les options attribuées permettaient globalement de souscrire 132 350 actions (voir paragraphe 6.2.2 ci-dessous).

À titre indicatif, (1) si la totalité de l'autorisation était utilisée par le Conseil, (2) si la totalité des options attribuées était des options de souscription d'actions et (3) si ces options étaient intégralement exercées (soit l'émission de 207 653 actions nouvelles représentant 3 % du capital social et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2001 soit 6 921 775 actions), un actionnaire qui détiendrait 1 % du capital au 31 décembre 2001 détiendrait après cette émission potentielle de 207 653 actions nouvelles environ 0,97 % du capital et des droits de vote.

Au 31 décembre 2001, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis et des options de souscription attribuées et non exercées, soit 911 575 actions de €0,4 de nominal chacune, représente environ 13,17 % du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2001.

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription et des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2001 :

	Bons de souscription d'actions					Option de souscription d'actions							
	10/12/97	30/06/98	01/10/98	16/12/98	29/06/01	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99
Date Assemblée	10/12/97	30/06/98	01/10/98	16/12/98	29/06/01	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99
Date du Conseil d'administration	-	-	-	03/03/99	19/07/01	12/07/00	14/09/00	02/11/00	01/02/01	19/07/01	14/12/01	14/12/01	
Nombre total de bons/d'options autorisé(e)s	22 915	1 740	1 392	4 176	68 000	3 % du capital							
Nombre total de bons/d'options attribué(e)s	22 915	1 740	1 392	4 176	68 000	75 900	5 000	49 000	8 000	26 000	27 150	300	
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	572 875	43 500	34 800	104 400	68 000	75 900	5 000	49 000	8 000	26 000	27 150	300	
Dont nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dont nombre de dirigeants concernés (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des bons / options (1) (2)	10/12/97	30/06/98	01/10/98	16/12/98	19/07/01	12/07/03	14/09/03	02/11/02 et 2003	01/02/04	19/07/04	14/12/04	14/12/03	
Date d'expiration	09/12/02	29/06/03	29/06/03	31/12/03	19/07/06	11/07/06	13/09/06	01/11/06	31/01/07	18/07/07	13/12/07	13/12/07	
Prix de souscription des B.S.A. en €	10,64	3,81	3,81	3,81	gratuit	-	-	-	-	-	-	-	-
Prix d'exercice par action en €	8,30	10,59	10,59	12,30	66,18	58,97	62,08	73,63	79,8	62,08	48,42	48,42	
Nombre d'actions souscrites au 31/12/2001	0	17 400	13 900	13 050	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre d'options annulées au 31/12/2001	0	0	0	0	0	47 000	0	12 000	0	0	0	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 31/12/2001	572 875	26 100	20 900	91 350	68 000	28 900	5 000	37 000	8 000	26 000	27 150	300	

- (1) Tous les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de travailler pour NicOx SA. Les bénéficiaires des options ne peuvent exercer l'intégralité de leurs options dès leur attribution. Les salariés de la filiale américaine peuvent exercer les options de souscription d'actions partiellement à hauteur de 65 % après l'expiration d'un délai de deux années suivant la date de leur attribution et le solde à l'issue d'un délai d'une année supplémentaire, les autres salariés peuvent exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution.
- (2) Les bons sont exerçables à tout moment après leur souscription et jusqu'à leur date respective d'expiration.
- (3) Membres du conseil d'administration tels que définis dans le paragraphe 6.1.1.



### 3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

#### 3.3.1 Actionnariat de la Société :

A la connaissance de la Société l'actionnariat se répartit comme suit au 10 avril 2002 :

	Nombre de titres	% du capital	% des droits de vote
Groupe Apax <sup>(1)</sup>	380 479	5,50%	5,50%
Groupe Sofinnova <sup>(2)</sup>	116 637	1,69%	1,69%
Groupe HealthCap <sup>(3)</sup>	303 092	4,38%	4,38%
Société Centrale d'Investissements <sup>(4)</sup>	109 818	1,59%	1,59%
European Medical Ventures <sup>(5)</sup>	5 193	0,08%	0,08%
Amvescap	348 673	5,04%	5,04%
Michele Garufi	275 508	3,98%	3,98%
Piero Del Soldato	250 766	3,62%	3,62%
Elizabeth Robinson	219 434	3,17%	3,17%
Auto-détenues	2 401	0,03%	0%
Public	4 909 774	70,93%	70,96%
<b>Total</b>	<b>6 921 775</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

- (1) Soit 373 659 actions détenues par Apax CR III et 6 820 actions détenues par Apax Partners Club. Apax CR III et Apax Partners Club détiennent par ailleurs des bons de souscription d'actions donnant droit respectivement à 87 950 actions et 1 500 actions. En date du 30 avril 2002, le groupe Apax a informé la Société avoir franchi à la baisse le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de NicOx. A cette date, le groupe Apax détenait par Apax CR III 336 305 actions et par Apax Partners Club 6 174 actions.(2) Soit 116 637 actions détenues par Sofinnova Capital II et 1 action détenue par Sofinnova Partners. Sofinnova Capital II détient par ailleurs des bons de souscription d'actions donnant droit à 52 875 actions.
- (3) Soit 175 793 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 127 299 actions détenues par HealthCap KB. HealthCap Coinvest KB et HealthCap KB détiennent par ailleurs des bons de souscription d'actions donnant droit respectivement à 138 475 actions et 100 250 actions.
- (4) Paribas Investissement Développement, qui détenait ces actions NicOx, a été absorbée par voie de fusion par Société Centrale d'Investissements, société du groupe BNP PARIBAS, le 22 juin 2000. Détient par ailleurs des bons de souscription d'actions donnant droit de souscrire 183 175 actions.
- (5) Détient par ailleurs des bons de souscription d'actions donnant droit à 7000 actions.

En outre en date du 23 mai 2002 Fidelity Investments a informé la Société avoir franchi à la hausse le seuil de 5% et détenir au travers de différents fonds sous gestion un total de 353 200 actions. A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre personne physique ou morale détenant 5 % ou plus du capital.

Au 10 avril 2001, les organes d'administration et de direction (9 personnes dont 2 cadres-dirigeants) de la Société détiennent 7,60% du capital et 7,60% des droits de vote.

Le flottant minimum réglementaire est respecté.

#### *Pacte d'actionnaires*

A la connaissance de la Société il n'existe pas de pacte d'actionnaire.

#### *Nantissements, garanties et sûretés*

Aucun nantissement des actions NicOx n'est inscrit dans le registre des mouvements de titres et dans les comptes d'actionnaires de la Société. Les titres et le fonds de commerce des filiales de NicOx ne font l'objet d'aucune sûreté. Les garanties et sûreté consenties par NicOx sur des actifs sont mentionnées dans la note 2.13.3 des comptes annuels (voir page 98).

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

En mai 2001, la Société a procédé à l'émission de 870 000 actions nouvelles au prix de €68,20. Cette augmentation de capital en numéraire d'un montant de €348 000 a généré une prime d'émission de €54 958 033. Simultanément certains actionnaires ont cédé globalement 303 000 actions au prix de 68,20 euros (ces opérations ont fait l'objet de prospectus visés par la Commission des Opérations de Bourse).

L'évolution de l'actionnariat de la Société est la suivante :

	Au 31 décembre 1999			Au 31 décembre 2001		
	Nombre de titres	% du capital	% des droits de vote	Nombre de titres	% du capital	% des droits de vote
Groupe Apax	971 952	16,18%	16,18%	522 596	7,55%	7,55%
Groupe Sofinnova	671 111	11,17%	11,17%	361 701	5,23%	5,23%
Groupe HealthCap	447 930	7,46%	7,46%	303 092	4,38%	4,38%
Société Centrale d'Investissements	406 466	6,77%	6,77%	119 818	1,73%	1,73%
European Medical Ventures	398 485	6,63%	6,63%	50 193	0,73%	0,73%
Michele Garufi	395 741	6,59%	6,59%	275 508	3,98%	3,98%
Piero Del Soldato	395 741	6,59%	6,59%	250 766	3,62%	3,63%
Elizabeth Robinson	309 434	5,15%	5,15%	219 434	3,17%	3,17%
Auto-détenues	0	0,00%	0%	4 234	0,06%	0%
Public	2 010 565	33,47%	33,47%	4 814 433	69,55%	69,60%
<b>Total</b>	<b>6 007 425</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00 %</b>	<b>6 921 775</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

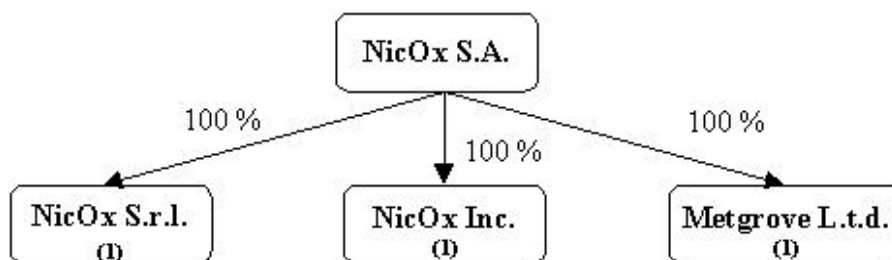
### 3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient le contrôle de la Société.

### 3.3.4 Engagement de conservation de titres

Néant.

### 3.3.5 Organigramme du groupe NicOx



(1) Toutes les filiales entrent dans le périmètre de consolidation.

L'activité de NicOx S.r.l. s'organise dans le cadre du centre de recherche ouvert en septembre 2001 et consiste principalement dans la synthèse chimique des premières molécules de NicOx et dans le dépistage et la caractérisation de ses composés.

L'activité de Metgrove Ltd consiste exclusivement dans la maintenance d'un brevet.

L'activité de NicOx Inc. consiste dans la coordination des relations avec les communautés financière et scientifique locales et avec l'industrie pharmaceutique.

### 3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Les actions de la Société sont cotées au Nouveau Marché d'Euronext Paris (code Euroclear 7413) depuis le 3 novembre 1999. Elles sont incluses dans l'échantillon des valeurs composant l'indice SBF 250 depuis le 2 mars 2001.

En janvier 2002, la Société a décidé de rejoindre le segment New Economy, un nouveau compartiment de marché récemment créé par Euronext et qui regroupe les sociétés liées au secteur des nouvelles technologies. L'adhésion de la Société à ce nouveau segment lui impose un certain nombre d'obligations en matière de liquidité, de communication et de principes comptables. La Société satisfait d'ores et déjà à la plupart de ces obligations, pour les autres elle est tenue de les mettre en place au plus tard à fin 2003.

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le Nouveau Marché depuis janvier 2000.

Volume des transactions et évolution des cours de l'action sur le Nouveau Marché depuis janvier 2000 :

Mois	Cours de l'action en €			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen pondéré	En nombre de titres
Janvier 2000	38	50,50	42,69	357 421
Février 2000	40	81,60	54,47	504 390
Mars 2000	65	135	93,33	455 837
Avril 2000	62,55	87	74,24	118 109
Mai 2000	65,65	80	73,87	184 694
Juin 2000	49,90	75,90	66,40	66 152
Juillet 2000	53	74,95	65,27	581 633
Août 2000	46	70	55,38	263 020
Septembre 2000	67,10	78,90	71,30	194 897
Octobre 2000	68	87	77,35	414 488
Novembre 2000	68	83	76,84	143 700
Décembre 2000	67,30	82,50	77,21	182 559
Janvier 2001	77	89,50	83,81	308 328
Février 2001	71	99,20	87,15	145 909
Mars 2001	60,50	89	75,08	121 026
Avril 2001	60	84,70	71,37	69 912
Mai 2001	65,20	75,80	70,14	217 039
Juin 2001	58	69,60	66,04	88 585
Juillet 2001	59,15	70,95	64,71	52 100
Août 2001	52,25	67,50	61,70	77 725
Septembre 2001	28,27	57,80	44,33	180 993
Octobre 2001	40	54	44,95	186 779
Novembre 2001	46	54,50	52,35	244 394
Décembre 2001	42,40	52,50	48,16	130 194
Janvier 2002	47,50	58,15	50,07	367 789
Février 2002	40,20	48,80	44,45	258 807
Mars 2002	43,50	51,35	46,71	389 060

Source : Euronext Paris

### 3.5 DIVIDENDES

NicOx n'a pas distribué de dividendes au titre des trois derniers exercices. NicOx envisage d'affecter tous fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a, en conséquence, pas l'intention de distribuer de dividendes au cours des deux prochains exercices.

## CHAPITRE 4 RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX

### 4.1 PRÉSENTATION DE NICOX :

#### *Préambule*

NicOx est une société pharmaceutique émergente qui exploite les propriétés récemment découvertes de l'oxyde nitrique afin de développer des médicaments plus sûrs et plus efficaces. Elle est à la pointe de la recherche et du développement de produits thérapeutiques libérant de l'oxyde nitrique. NicOx cible plusieurs marchés pharmaceutiques majeurs tels que la douleur et l'inflammation, les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires, les entéropathies inflammatoires chroniques, l'incontinence urinaire, l'ostéoporose, certains désordres dermatologiques, certains désordres hépatiques, la maladie d'Alzheimer et le cancer du côlon. En 1998, NicOx a signé un accord de licence et de développement avec AstraZeneca, l'un des principaux groupes pharmaceutiques mondiaux, pour développer des «COX- inhibiting nitric oxide donators» (CINODs) dans le domaine de la douleur et de l'inflammation. Le principal composé sous cette licence, le HCT 3012/ AZD3582, le premier composé des CINODs, cette nouvelle classe de médicaments analgésiques et anti-inflammatoires pour le traitement de douleurs aiguës et chroniques, est entré en Phase II d'essais cliniques chez l'Homme. NicOx a six autres composés en développement clinique chez l'Homme, dont deux, le NCX 4016, un dérivé nitré de l'aspirine et le HCT 1026, un dérivé nitré du flurbiprofène, sont en cours d'essais cliniques de Phase II.

L'oxyde nitrique est synthétisé dans les cellules des mammifères et est impliqué dans de multiples réactions biochimiques et physiologiques. De récentes recherches scientifiques, incluant les études innovantes pour lesquelles trois chercheurs - dont un membre du Comité Scientifique de NicOx - ont été couronnés en 1998 par le Prix Nobel de Médecine, ont mis en évidence le rôle essentiel de l'oxyde nitrique dans de nombreux processus biochimiques du corps humain. L'oxyde nitrique a un rôle de messenger en transmettant des signaux biochimiques dans les systèmes cardio-vasculaire, nerveux central et immunologique. Il agit également comme un régulateur du métabolisme des cellules. L'oxyde nitrique joue un rôle dans de nombreuses réactions biochimiques et physiologiques clefs pour prévenir ou réparer les lésions du tractus gastro-intestinal. Dans le corps humain, l'oxyde nitrique est normalement produit et libéré en quantités contrôlées par l'endothélium vasculaire, la couche de cellules qui borde la surface interne des vaisseaux sanguins. Il contribue à maintenir le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins en contrôlant la pression sanguine. Un dysfonctionnement de l'endothélium, lié à une libération insuffisante d'oxyde nitrique, contribue de façon majeure au développement de nombreuses maladies. NicOx pense que ses composés, en libérant de l'oxyde nitrique d'une façon contrôlée qui mime le fonctionnement normal des cellules saines de l'endothélium, pourraient devenir un traitement retenu pour de nombreuses maladies provenant d'un mauvais fonctionnement de l'endothélium vasculaire.

En utilisant sa propre technologie, NicOx cherche à exploiter les propriétés bénéfiques de l'oxyde nitrique à travers le développement de composés libérant de l'oxyde nitrique. Son approche consiste à greffer sur des médicaments existants une structure chimique libérant de l'oxyde nitrique. Ce procédé a déjà généré une large sélection de nouvelles entités chimiques protégées par des brevets dans tous les marchés majeurs. En utilisant des médicaments conventionnels aux propriétés pharmacologiques déjà connues, NicOx s'appuie sur des modèles éprouvés pour concevoir ses études de développement précliniques et cliniques. Cette approche permet de mettre en évidence l'efficacité du procédé et la réduction des effets secondaires à un stade précoce du développement clinique (dès la fin de la Phase I dans certains cas) et ainsi de réduire potentiellement la durée nécessaire à la mise au point du produit. Au cours de tests précliniques, ses candidats médicaments ont démontré une diminution considérable des effets secondaires par rapport aux médicaments d'origine et, dans de nombreux cas, une plus grande efficacité potentielle.

Le portefeuille de produits de NicOx comprend actuellement 7 composés en développement clinique chez l'Homme :

*Le HCT 3012/ AZD3582* se trouve actuellement en Phase II d'essais cliniques pour le traitement de la douleur et de l'inflammation. NicOx développe ce composé dans le cadre de sa collaboration avec AstraZeneca.

*Le HCT 1026 (NO-flurbiprofène)* est en cours de développement pour le traitement de l'incontinence urinaire et de l'ostéoporose. Ce composé se trouve en Phase II d'essais cliniques. Une formulation topique est également en développement clinique (Phase I/II) pour le traitement de certaines affections cutanées.

*Le NCX 4016 (NO-aspirine)* est en cours de développement pour le traitement des affections cardiovasculaires incluant les complications des maladies liées à un dysfonctionnement de l'endothélium telles que le diabète et divers désordres vasculaires tels que la resténose. Les essais cliniques de Phase II sont en cours.

*Le NCX 701 (NO-paracétamol ou NO-acétaminophène)* est en cours de développement pour le traitement de la douleur et de la fièvre. La première étude de Phase I d'essais cliniques a été réalisée avec succès en 2001.

*Le NCX 1015 (NO-prednisolone)* est en cours de développement pour le traitement de certaines entéropathies inflammatoires chroniques. Ce composé est également en Phase I d'essais cliniques.

*Le NCX 1022 (NO-hydrocortisone)* est en cours de développement pour le traitement de désordres dermatologiques. Une étude de Phase I d'essais cliniques a été réalisée avec succès en 2001.

*Le NCX 950 (NO-salbutamol)* est en cours de développement pour le traitement de l'asthme. Ce composé est en Phase I d'essais cliniques.

En parallèle, NicOx a des composés en développement préclinique avancé pour le traitement de divers problèmes médicaux tels que l'asthme et certaines maladies chroniques du foie. NicOx explore activement d'autres applications de sa technologie grâce à des programmes de recherche multiples dans des domaines tels que la maladie d'Alzheimer, certains types de cancer, les désordres génito-urinaires ou encore les complications du diabète et du glaucome.

#### 4.1.1 Stratégie

L'objectif de NicOx est de devenir leader dans la recherche, le développement et la commercialisation des médicaments libérant de l'oxyde nitrique. Les principaux axes de cette stratégie sont les suivants :

- *accélérer le processus de développement et réduire les risques.* NicOx part de médicaments très connus et les renforce en leur greffant des structures libérant de l'oxyde nitrique, créant ainsi de nouvelles entités brevetables. NicOx pense que cette approche accélère le processus de développement et réduit les risques. Le plan de développement clinique défini par NicOx est d'autant plus précis qu'il s'appuie sur une bonne connaissance des propriétés des médicaments d'origine.
- *cibler des marchés à fort potentiel.* NicOx poursuit une approche ciblée en termes de recherche et développement, concentrant ses efforts sur des pathologies majeures ayant un potentiel de revenus élevé et correspondant à des besoins médicaux non satisfaits.

- *élargir son portefeuille de produits.* NicOx prévoit de continuer à étoffer son portefeuille de produits en se basant sur sa grande expérience en matière de composés libérant de l'oxyde nitrique. NicOx poursuivra ses programmes de développement actuels tout en posant les fondements d'une croissance future par l'augmentation de ses activités de recherche, en particulier dans les affections liées à un dysfonctionnement de l'endothélium.
- *maximiser le retour sur investissement grâce à une stratégie de collaboration sélective et à la garde de droits significatifs sur certains composés.* NicOx continuera le développement de certains candidats médicaments préalablement sélectionnés (essais cliniques de Phase II compris), avant de conclure de nouvelles collaborations, de manière à générer des retours sur investissements plus importants. NicOx cherche à développer des partenariats avec des groupes pharmaceutiques internationaux pour des produits destinés à un marché large et dominé par les médecins généralistes tel que les marchés du traitement de la douleur et de l'inflammation ainsi que des maladies cardio-vasculaires. Pour les produits destinés à des marchés spécialisés tels que la dermatologie et l'incontinence urinaire, NicOx recherche des accords qui lui permettront de garder des droits commerciaux futurs significatifs.
- *consolider son leadership technologique.* NicOx prévoit d'élargir ses travaux internes de recherche et développement dans des domaines clés tout en continuant à externaliser une partie significative de son travail de recherche et développement à des institutions scientifiques de pointe et à des leaders d'opinion. NicOx va continuer à travailler avec son Comité Scientifique consultatif qui comprend deux lauréats du Prix Nobel et des chercheurs de renom dans les domaines d'application de ses composés. Son approche lui donne l'accès à un large choix d'experts sans pour autant nécessiter une infrastructure lourde.

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

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive qui agit à la fois comme messager chimique intracellulaire et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques démontre que l'oxyde nitrique joue un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. Entre autres, l'oxyde nitrique contribue à :

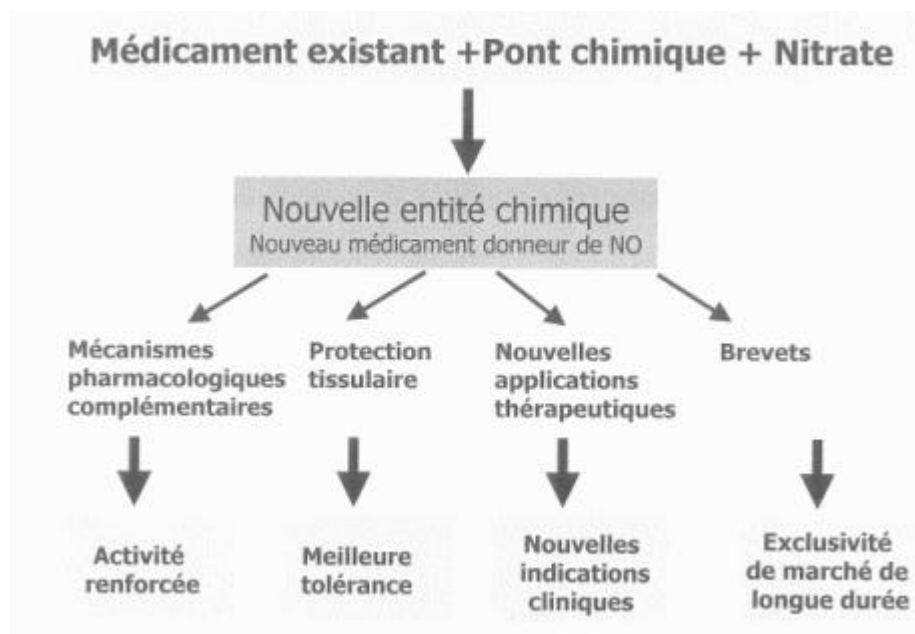
- *maintenir le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.* Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. L'endothélium vasculaire, la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux, produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet d'assurer le fonctionnement normal des vaisseaux sanguins en contrôlant la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération d'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Lorsque l'oxyde nitrique n'est pas libéré en quantité suffisante, les cellules endothéliales, et en conséquence les organes, peuvent être endommagées. Une dysfonction de l'endothélium est un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles que hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, accident cérébral, maladie d'Alzheimer, cancer, diabète et ses complications et obésité.
- *la prévention et à la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.* L'oxyde nitrique intervient dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal.
- *réduire l'inflammation.* L'oxyde nitrique interagit avec toute une série de médiateurs chimiques

qui sont impliqués dans le processus inflammatoire, réduisant ainsi potentiellement l'inflammation d'un tissu lorsqu'il est délivré d'une manière contrôlée, en quantité limitée.

- *la transmission de signaux dans le système nerveux central et périphérique.* L'oxyde nitrique synthétisé par les cellules dans le système nerveux central agit comme neuro-méiateur sur plusieurs fonctions physiologiques, notamment la formation de la mémoire et la modulation de la douleur. Au niveau du système nerveux périphérique, qui consiste en un réseau de nerfs en dehors du cerveau et de la colonne vertébrale, l'oxyde nitrique favorise le contrôle de certaines fonctions vasodilatatrices d'origine nerveuse, gastro-intestinales, respiratoire et génito-urinaires.
- *réguler le système immunitaire.* Lors de la stimulation du système immunitaire, l'oxyde nitrique contribue à la destruction de cellules cancéreuses, de bactéries, de virus et d'autres micro-organismes pathogènes.

#### 4.1.3 L'approche de Nicox

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



En utilisant ce procédé, NicOx a créé de nouvelles entités chimiques brevetables bénéficiant des propriétés de l'oxyde nitrique tout en conservant une structure chimique proche du médicament d'origine. Elle recherche de nouvelles versions de médicaments conventionnels au moins aussi efficaces mais avec moins d'effets secondaires que les médicaments d'origine.



#### 4.1.4 Portefeuille de produits

NicOx a aujourd'hui 7 composés en phase de développement clinique (dont 3 en Phase II) chez l'Homme et a 2 nouveaux médicaments candidats prometteurs en développement préclinique avancé déjà sélectionnés pour entrer en essais cliniques chez l'Homme.

Le tableau ci-dessous contient ses principaux médicaments candidats en cours de développement et la phase dans laquelle ils se trouvent :

##### *Produits en développement clinique*

<b>Candidat médicament</b>	<b>Indication</b>	<b>État (au 22/04/02)</b>
HCT 3012/ AZD3582	Douleur et inflammation d'origine rhumatoïde	Phase II/En partenariat avec AstraZeneca
HCT 1026 (NO-flurbiprofène)	Incontinence urinaire par impériosité	Phase II
	Ostéoporose	Phase IIa
	Affections cutanées	Phase I/II
NCX 4016 (NO-aspirine)	Maladies cardiovasculaires	Phase II
NCX 701 (NO-paracétamol)	Douleur et fièvre	Phase I
NCX 1015 (NO-prednisolone)	Entéropathies inflammatoires chroniques	Phase I
NCX 1022 (NO-hydrocortisone)	Dermatites	Phase I
NCX 950 (NO-salbutamol)	Asthme	Phase I

##### *Composés leaders en développement préclinique*

<b>Candidat médicament</b>	<b>Indication</b>	<b>État</b>
NCX 1020 (NO-budésonide)	Asthme	Préclinique
NCX 1000 (NO-acide ursodéoxycholique)	Affections hépatiques chroniques	Préclinique

#### **HCT 3012/ AZD3582**

Le HCT 3012/AZD3582 est le premier composé d'une nouvelle classe d'analgésiques et d'anti-inflammatoires appelés «COX-inhibiting nitric oxide donators » (CINODs) destinés au traitement de la douleur aiguë et chronique. La Société a signé un accord de licence et de développement avec AstraZeneca pour le développement et la commercialisation de certains de ces dérivés nitrés dans le domaine de la douleur et de l'inflammation.

*Les AINS actuellement sur le marché dans le traitement de la douleur et de l'inflammation.* D'après l'IMS<sup>(1)</sup>, une des principales sociétés d'analyse du marché pharmaceutique, environ 318 millions de personnes dans le monde souffrent de douleurs et de désordres inflammatoires d'origine rhumatoïde. Les AINS, en particulier les AINS sélectifs des COX-2 demeure la principale classe médicamenteuse utilisée pour traiter la douleur, les accidents musculaires, les fractures, les crampes menstruelles, l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde. D'après l'IMS<sup>(1)</sup>, plus de 30 millions de personnes dans le monde utilisent des AINS quotidiennement et le marché mondial des AINS sur ordonnance était d'environ 9,2 milliards de dollars en 2000.

Les propriétés anti-inflammatoires des AINS proviennent de leur capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines, importants médiateurs chimiques contribuant à la douleur et à l'inflammation. La cyclo-oxygénase (COX) est considérée comme l'une des enzymes clefs dans la synthèse des prostaglandines. Dans le corps humain, la cyclo-oxygénase se retrouve sous deux formes moléculaires : la cyclo-oxygénase-1 (COX-1), qui existe de façon constitutive dans de nombreux tissus, dont l'estomac, et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui serait induite au niveau des sites de l'inflammation et jouerait un rôle dans le fonctionnement normal de nombreux tissus, principalement au niveau rénal. Les AINS suppriment l'activité de la cyclo-oxygénase, ce qui entraîne une diminution du taux de prostaglandines dans les tissus et, par conséquent, réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés.

Le principal facteur limitant lié à l'utilisation des AINS non sélectifs est leur toxicité pour le tractus gastro-intestinal. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS entraîne des effets thérapeutiques bénéfiques mais provoque également des effets secondaires indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal, qui incluent lésions gastriques et ulcères. Les prostaglandines sont essentielles à la protection et à la reconstitution de la muqueuse du tractus gastro-intestinal. Elles modulent des facteurs importants tels que la circulation sanguine au niveau gastrique, la sécrétion de mucus et de bicarbonate et la régénération des cellules de la paroi gastro-intestinale. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines gastro-intestinales interfère avec ces processus, rendant ainsi le tractus gastro-intestinal plus fragile. De plus, des études ont démontré que la suppression des prostaglandines entraîne une augmentation du nombre des globules blancs qui adhèrent aux parois des capillaires de la paroi gastro-intestinale. Ce phénomène semble être étroitement lié à une diminution du flux sanguin dans la muqueuse, prédisposant ainsi la membrane gastro-intestinale à des lésions. De plus, il a été montré que les AINS augmentent la pression sanguine.

Les effets indésirables des AINS, en particulier leur toxicité pour le tractus gastro-intestinal, sont connus et font l'objet de nombreuses publications depuis plusieurs décennies. Un pourcentage significatif des utilisateurs chroniques d'AINS ont des ulcères asymptomatiques qui sont masqués par les propriétés analgésiques des AINS jusqu'à ce qu'ils soient détectés grâce à un diagnostic approprié. L'utilisation prolongée des AINS pour le traitement de la douleur arthritique provoque chez de nombreuses personnes des effets secondaires (douleur abdominale, nausée, brûlures gastriques et dyspepsie) et, dans des cas plus rares, des conséquences plus graves (ulcères hémorragiques) ; les utilisateurs chroniques changent régulièrement d'AINS pour essayer de diminuer ces effets indésirables. Des AINS lancés récemment, sous le nom d'AINS spécifiques des COX-2, ont gagné une part de marché significative. D'après les chiffres publiés par Pharmacia et Merck, les ventes de Celebrex et Vioxx, les deux AINS spécifiques des COX-2 lancés en 1999, se sont élevées à environ 2,5 milliards de dollars pour chacun en 2001. Le mode d'action de ces composés est fondé sur une théorie selon laquelle seule une inhibition sélective des COX-2 pourrait supprimer la synthèse des prostaglandines uniquement sur les sites de l'inflammation et ne produirait ainsi aucune irritation gastrique. Cependant, des inquiétudes demeurent quant à leurs effets secondaires potentiels parmi lesquels rétention d'eau, augmentation de la pression artérielle et éventuelle favorisation des caillots sanguins.

*Valeur thérapeutique du HCT 3012/ AZD3582.* NicOx a créé une nouvelle entité chimique qui a démontré, lors des essais précliniques, une réduction significative des dommages gastro-intestinaux tout en étant efficace et en disposant de propriétés pharmacologiques. Le nouveau composé résultant agirait en libérant de l'oxyde nitrique de façon contrôlée et prolongée. De nombreuses données attestent que l'oxyde nitrique agit de façon similaire aux prostaglandines sur les différents mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale, ce qui permet d'envisager la préservation ou la reconstruction de ces mécanismes de défense qui autrement seraient endommagés par la suppression de la synthèse des prostaglandines. Des études précliniques ont démontré que l'oxyde nitrique diminue les effets secondaires gastro-intestinaux et peut renforcer l'efficacité en contrôlant les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire et en agissant sur d'autres médiateurs au cours de cette réaction.

*Stade du développement.* Le HCT 3012/ AZD3582 se trouve actuellement en phase d'essais cliniques chez l'Homme pour le traitement de la douleur et de l'inflammation; ces essais cliniques sont réalisés dans le cadre du contrat de licence et développement avec AstraZeneca. Les essais cliniques de Phase I se sont achevés avec succès en 2000 avec plus de 90 personnes, les essais cliniques de Phase II ont commencé en janvier 2001. Si les essais cliniques sont concluants, NicOx estime qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM ou NDA) pourrait être déposée à la fin de l'année 2004. Dans ce cas, le médicament pourrait être commercialisé un an plus tard. Toutefois, NicOx ne peut pas garantir que ce calendrier - ou un autre - sera respecté.

*Autres composés en projet* Dans le cadre de cette collaboration, une série de « COX-inhibiting nitric oxide donors » (CINODs) supplémentaires pour le traitement de la douleur et de l'inflammation est en cours de sélection. Comme pour le HCT 3012/ AZD3582, les autres composés actuellement en criblage sont également susceptibles de réduire les dommages gastro-intestinaux, tout en ayant des propriétés anti-inflammatoires et anti-douleur. Sur la base des études précliniques réalisées jusqu'à présent, NicOx estime que ces composés pourraient potentiellement fournir dans le futur à AstraZeneca des CINODs supplémentaires pour le traitement de la douleur et de l'inflammation.

### **HCT 1026 (NO-flurbiprofène)**

Le HCT 1026, un dérivé nitré de l'AINS flurbiprofène, est en cours de développement pour l'incontinence urinaire et l'ostéoporose. Une formulation topique est également en Phase I/II de développement clinique pour certaines affections dermatologiques.

*Incontinence urinaire par impériosité.* L'incontinence urinaire par impériosité est une affection caractérisée par la perte du contrôle vésical ou des fuites urinaires. Ces troubles, qui deviennent de plus en plus fréquents quand on avance en âge, ont de nombreuses causes, notamment l'instabilité du muscle vésical, la ménopause, les infections du tractus urinaire ainsi que certains médicaments. L'incontinence urinaire par impériosité est une des formes les plus courantes d'incontinence urinaire : elle est définie par une perte d'urine associée avec un besoin urgent d'uriner.

La population incontinente est nombreuse mais largement sous-traitée étant donné le manque de médicaments efficaces et bien tolérés et les stigmates sociaux associés à cette pathologie. NicOx estime qu'un grand nombre de patients pourrait être intéressé par un traitement si de nouveaux médicaments faisaient la preuve d'une meilleure efficacité et/ou avaient un meilleur profil de tolérance que les traitements actuels.

Selon Decision Resources<sup>(2)</sup>, en 2000, plus de 145 millions de personnes souffraient d'une forme de perte involontaire d'urine dans les sept principaux marchés pharmaceutiques. Le lancement de nouveaux médicaments – ne présentant pas les effets secondaires associés aux traitements disponibles actuellement - devrait dynamiser de manière significative le marché des thérapies pour l'incontinence urinaire, lui permettant d'atteindre près de 2 milliards de dollars en 2010.

Les études animales et les études cliniques sur l'Homme décrites dans la littérature scientifique soulignent l'efficacité potentielle des AINS, et en particulier du flurbiprofène, dans le traitement de l'incontinence urinaire par impériosité. D'autres études suggèrent que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut réduire l'instabilité du muscle vésical, particulièrement dans des conditions d'inflammation du tractus urinaire inférieur. L'instabilité vésicale est connue pour être la principale cause d'incontinence urinaire par impériosité. Toutefois, et en dépit de leur grand intérêt pharmacologique, la toxicité gastrique des AINS a été un obstacle à leur utilisation dans cette indication.

NicOx pense que la meilleure tolérance gastrique du HCT 1026 devrait permettre son administration en traitement chronique à des doses efficaces. Cette tolérance est une caractéristique clef car l'incontinence urinaire est une affection chronique atteignant souvent les personnes âgées, population à haut risque pour les lésions gastriques induites par les AINS en raison de l'augmentation du délai de vidange gastrique et d'un métabolisme plus lent. Des études expérimentales ont récemment montré que l'oxyde nitrique peut être utile pour la relaxation du muscle vésical en cas d'obstacle à l'écoulement ou dans certaines conditions d'inflammation. À partir de ces données, NicOx estime que la libération d'oxyde nitrique associée au HCT 1026 peut être plus efficace dans l'incontinence urinaire par impériosité.

Le HCT 1026 a aussi été testé en dose unique ou répétée dans des études cliniques de Phase I chez 30 sujets. Chez les volontaires, après 7 jours d'administration orale, le HCT 1026 s'est avéré efficace pour inhiber la synthèse des prostaglandines. Plus important encore, l'évaluation gastrique endoscopique des volontaires a montré que le nombre et la gravité des lésions gastriques étaient nettement inférieurs pour le HCT 1026 que pour le flurbiprofène, ce qui suggère une amélioration de la tolérance gastrique pour le HCT 1026.

Les résultats de la première étude clinique de Phase IIa dans l'incontinence urinaire d'origine neurogène ont mis en évidence la sécurité et l'excellente tolérance du produit ainsi qu'une amélioration des paramètres urodynamiques et des symptômes cliniques. Au début du mois d'avril 2002, NicOx a annoncé des résultats cliniques positifs pour le deuxième essai clinique de Phase IIa. Cet essai a été réalisé au King's College Hospital de Londres et, au Women's Hospital de Birmingham au Royaume-Uni, avec 24 patientes souffrant de symptômes d'incontinence urinaire par impériosité (hyperactivité vésicale). Dans cette étude, le HCT 1026 a amélioré de façon statistiquement significative comparé au placebo ( $p < 0,05$ ) les symptômes d'urgence et d'intensité de la douleur (dysurie) ainsi que la sensation de vidange complète de la vessie. Il a montré une tolérance générale et, il n'y a aucune différence dans le nombre d'effets indésirables reportés sous HCT 1026 ou sous placebo. Les résultats positifs de cette Phase IIa de type « démonstration de concept » présagent de l'intérêt potentiel du HCT 1026 comme nouveau traitement des troubles du bas appareil, en particulier l'urgence mictionnelle et la cystite interstitielle.

*Ostéoporose.* L'ostéoporose est une pathologie caractérisée par une réduction de la masse osseuse, ce qui prédispose les os à une fracture même lors de traumatismes mineurs. Il existe deux catégories principales d'ostéoporose. Dans l'ostéoporose primaire, la perte de masse osseuse n'est pas dépendante d'une autre maladie ou d'un traitement médicamenteux. L'ostéoporose de la post-ménopause, qui est associée à une perte osseuse rapide chez les femmes immédiatement après la ménopause, entre dans cette catégorie. L'ostéoporose secondaire est provoquée par une maladie (comme la maladie de Paget) ou un traitement médicamenteux (par exemple les stéroïdes).

Selon Decision Resources<sup>(2)</sup>, l'Organisation Mondiale de la Santé classe l'ostéoporose en deuxième position après les maladies cardiovasculaires parmi les problèmes de santé majeurs. En 1999, l'ostéoporose touchait plus de 35 millions d'individus dans les sept principaux marchés pharmaceutiques majeurs. On estime que cette large population de patients augmentera de 2% par an au cours de la prochaine décennie. L'IMS<sup>(1)</sup> estime que les ventes de médicaments pour le traitement de l'ostéoporose se sont élevées à plus de 2,7 milliards de dollars en 2000 et le coût total annuel de son traitement, y compris les fractures dues à l'ostéoporose, s'est élevé à environ 18 milliards de dollars (€16,9 milliards). L'IMS<sup>(1)</sup> prévoit une croissance annuelle de 22 % de ce marché d'ici 2004. Selon des études faites sur des cultures cellulaires, les composés libérant de l'oxyde nitrique inhibent les ostéoclastes, cellules responsables de la perte osseuse, et stimulent l'activité des ostéoblastes, cellules responsable de la formation des os. Ces découvertes laissent supposer que l'oxyde nitrique, libéré progressivement dans l'organisme pendant une période prolongée, pourrait contribuer à la formation osseuse, fournissant ainsi un traitement efficace de l'ostéoporose. Des modèles *in vivo* et *in vitro* ont montré la grande efficacité du HCT 1026 pour inhiber la perte osseuse, ce qui justifie le passage aux essais cliniques sur l'Homme.

Dans une étude pilote de Phase IIa réalisée en 2001 chez 20 patients atteints de la maladie de Paget, le HCT 1026 a montré une bonne tolérance. D'autres études de Phase II sont prévues en 2002.

*Affections cutanées.* Une forme pommade du HCT 1026 est également en cours de développement pour le traitement des affections cutanées telles que les réactions inflammatoires aiguës. Des études cliniques de Phase I et de Phase II ont montré que le HCT 1026 a une puissante activité anti-inflammatoire chez des sujets chez lesquels on avait induit un urticaire de contact ou une inflammation de la peau due à une exposition aux ultra-violets (modèle coups de soleil). Le HCT 1026 a également montré des résultats cliniques de Phase I/II positifs dans l'urticaire de contact prolongé. Il a montré une activité anti-inflammatoire supérieure à celle de l'AINS de référence et, une excellente sécurité à la fois locale et générale.

#### **NCX 4016 (NO-aspirine)**

NCX 4016 est en cours de développement pour le traitement des affections cardiovasculaires incluant les thromboses, les complications des maladies liées à un dysfonctionnement de l'endothélium telles que le diabète et d'autres désordres vasculaires tels que la resténose. NicOx avait également commencé à développer le NCX 4016 pour le traitement de la douleur et de l'inflammation mais n'a pas poursuivi le développement dans cette indication. Le NCX 4016 est un dérivé nitré de l'acide acétylsalicylique (ASA), le principe actif de l'aspirine. L'aspirine est l'un des médicaments vendus sans ordonnance le plus couramment utilisé et ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques sont bien connues. L'aspirine représente, avec les autres produits ASA, une part significative du marché mondial des analgésiques vendus sans ordonnance. Une des utilisations les plus récentes de l'aspirine est la prévention des maladies cardio-vasculaires telles que la thrombose et les infarctus du myocarde secondaires. Selon SG Cowen<sup>(3)</sup>, les maladies cardiovasculaires sont les plus fréquentes de toutes les maladies. On estime que 58 millions d'Américains et 100 millions de personnes dans le monde souffrent d'une ou de plusieurs formes de maladies cardiovasculaires. Elles sont à l'origine du décès de 14 millions d'individus chaque année dans le monde ce qui représente 20% des décès. Le marché des thérapies pour les maladies cardiovasculaires est la plus large catégorie thérapeutique en termes de nombre de prescriptions et de rentabilité. Si NicOx développe avec succès le NCX 4016, il pourrait être positionné sur le marché des anti-plaquettaires -au sens large-, qui représentait, d'après l'IMS<sup>(1)</sup>, approximativement 4 milliards de dollars en 2000.

La thrombose est une affection caractérisée par un processus entraînant la formation de caillots sanguins. Les troubles thrombotiques, comme la crise cardiaque, l'ictus cérébral et l'embolie pulmonaire sont la principale cause de décès dans les pays industrialisés devant n'importe quel autre type de maladie. La thrombose résulte d'un enchaînement complexe de processus qui commence par l'activation des plaquettes et la stimulation de la production de globules blancs. Ainsi, en cas de blessure ou de rupture d'un vaisseau sanguin, l'activation initiale des plaquettes les fait s'agréger et adhérer à l'endothélium vasculaire, au niveau de la blessure ou de la rupture. Le thromboxane est l'un des facteurs qui entraîne l'agrégation et l'adhésion plaquettaire ; sa synthèse est catalysée par l'enzyme COX-1. Le thromboxane stimule également la constriction des vaisseaux sanguins.

La resténose est une complication fréquente de l'opération chirurgicale destinée à résorber l'obstruction des vaisseaux coronaires. L'intervention chirurgicale classique, appelée angioplastie coronarienne, consiste à insérer un ballon dans le vaisseau obstrué et à le gonfler pour supprimer cette obstruction. Afin que le vaisseau reste non obstrué à l'issue de cette intervention, on insère fréquemment un tube, appelé stent. Les dommages subis par le vaisseau lors de l'opération entraînent fréquemment la formation de tissus cicatriciels et la réobstruction des artères ou resténose. Cela commence par une phase de formation de caillots sanguins puis, dans un second temps, une prolifération des cellules endothéliales qui contribue à la réobstruction.

*Utilisation de l'aspirine pour prévenir la thrombose et la resténose.* Plusieurs études cliniques chez l'Homme ont démontré que l'aspirine peut inhiber la formation du caillot sanguin. Cette propriété anti-thrombotique dérive du même processus biochimique que celui qui est à l'origine des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques renommées de l'aspirine. L'aspirine, comme les AINS, inhibe l'activité des COX qui à son tour inhibe la production de thromboxane. Toutefois, alors que les AINS bloquent de façon réversible l'activité des enzymes COX, le blocage de la synthèse de COX provoqué par l'aspirine est irréversible, ce qui la rend plus efficace pour combattre la thrombose que les AINS. Ceci a permis de déterminer qu'une prise quotidienne d'une dose relativement faible d'aspirine (100 mg) pourrait constituer un traitement efficace pour prévenir la formation de caillots sanguins et les crises cardiaques secondaires. Alors que l'aspirine est largement utilisée comme anti-coagulant chez les personnes qui ont subi une angioplastie, ses effets thérapeutiques dans le traitement de la resténose sont limités parce qu'elle n'a pas d'effet sur l'agrégation des cellules endothéliales qui provoque une réobstruction des vaisseaux sanguins.

La limitation la plus significative de l'utilisation de l'aspirine comme anti-thrombotique est sa toxicité gastrique qui la rend inadaptée à une utilisation prolongée (i.e. mois, années), nécessaire à la prévention de la formation des caillots sanguins et des crises cardiaques secondaires. Cette toxicité est due au fait que l'aspirine, comme les AINS, inhibe la synthèse des prostaglandines en bloquant la production des COX, endommageant ainsi le tractus gastro-intestinal. Il a été rapporté qu'une dose quotidienne de 1.000 mg d'aspirine pouvait multiplier par huit environ le risque d'hospitalisation pour ulcère gastrique. Même à faibles doses, l'aspirine peut causer des dommages gastriques. Une étude portant sur des patients présentant des troubles de l'artère coronaire a démontré que la prise de 100 mg d'aspirine par jour entraîne une augmentation des érosions gastriques.

*Valeur thérapeutique du NCX 4016 (NO-aspirine).* NicOx pense qu'un dérivé nitré de l'aspirine pourrait réduire de façon sensible la toxicité gastro-intestinale liée à l'utilisation de l'aspirine. De plus, des travaux montrent que l'oxyde nitrique a un puissant effet vaso-dilatatoire et inhibe à la fois l'agrégation et l'adhésion sur l'endothélium vasculaire des plaquettes et des cellules sanguines blanches. NicOx pense que le NCX 4016, son dérivé nitré de l'aspirine, pourrait être nettement plus efficace que l'aspirine comme agent anti-thrombotique tout en réduisant de façon significative les effets négatifs de l'aspirine sur le tractus gastro-intestinal. NicOx pense également que le NCX 4016 pourrait être nettement plus efficace que l'aspirine pour réduire la resténose après une angioplastie (avec ou sans pose de stent), en raison de sa capacité à prévenir la formation de caillots sanguins et la surproduction de cellules par l'endothélium vasculaire. Des données expérimentales dans des modèles animaux confortent ces mécanismes d'action du NCX 4016. Par ailleurs, il a été montré sur des modèles animaux de diabète que le NCX 4016 rétablit la sensibilité à l'insuline. Ces données précliniques confirment ce que d'autres études avaient déjà montré : rétablir la libération d'oxyde nitrique permettrait de traiter un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire, dysfonctionnement qui contribue au développement de nombreuses maladies telles que le diabète. NicOx pense que le NCX 4016 par ses mécanismes d'action multiples pourrait constituer un nouveau mode de traitement des causes des pathologies vasculaires associées au diabète.

*Stade de développement.* Lors de la "Nitric Oxide Based Drug Therapy Conference" organisée par le William Harvey Research Institute à Porto, au Portugal, du 10 au 12 avril 2002, des données cliniques résumant les sept études de Phase I réalisées chez des sujets sains, parmi lesquels 128 ont pris du NCX 4016, ont montré que ce composé avait une excellente tolérance générale, presque égale à celle du placebo. Au cours de cette conférence, les résultats d'une étude clinique de Phase I/IIa chez l'Homme ont également été dévoilés. Le NCX 4016 a été testé chez l'Homme, dans un modèle standardisé d'inflammation vasculaire, d'activation plaquettaire et de coagulation, le tout induit par une infusion de lipopolysaccharides. Cette étude a montré que le NCX 4016 semble avoir un mode d'action différent de l'aspirine : il diminue l'activation plaquettaire sans modifier les paramètres qui reflètent le risque hémorragique. Toujours contrairement à l'aspirine, le NCX 4016 a démontré une large activité dans l'inhibition de l'inflammation vasculaire et endothéliale. L'efficacité unique du NCX 4016 qui allie réduction de l'inflammation endothéliale et effets anti-thrombotiques pourrait être appliquée au traitement des maladies cardiovasculaires liées à une dysfonction de l'endothélium et à une inflammation vasculaire, incluant l'athérosclérose, la resténose vasculaire et les complications cardiovasculaires du diabète. Les résultats confirment que le NCX 4016 a une activité pharmacologique différente de celle de l'aspirine, grâce à ses propriétés de donneur d'oxyde nitrique. Les données cliniques confirment les résultats publiés précédemment sur le NCX 4016 dans des modèles animaux qui avaient montré que le NCX 4016 était efficace dans le traitement des dysfonctionnements de l'endothélium et des troubles vasculaires.

Le NCX 4016 est en Phase II d'essais cliniques depuis fin 2001. La première étude de Phase IIa qui a débuté en novembre 2001 permettra d'étudier l'effet de ce composé sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et le rétablissement du flux sanguin. NicOx a annoncé en avril 2002 le début d'une deuxième étude de Phase IIa dans les artéropathies périphériques symptomatiques.

### **NCX 701 (NO-paracétamol ou NO-acétaminophène)**

Le NCX 701 est le composé leader d'une série de dérivés nitrés du paracétamol développés par NicOx pour lutter contre la douleur, en particulier les douleurs aiguës faibles à modérées, les douleurs chroniques et la fièvre. Le paracétamol, également connu sous un autre nom générique, acétaminophène, est un médicament vendu sans ordonnance pour la douleur et la fièvre. D'après l'IMS<sup>(1)</sup>, le marché des ventes sans ordonnance pour le paracétamol est d'environ 3,3 milliards de dollars. NicOx estime que le NCX 701, s'il est autorisé, serait initialement vendu sur ordonnance.

*Utilisation du paracétamol pour lutter contre la douleur et la fièvre.* Les mécanismes analgésiques du paracétamol ne sont pas parfaitement compris mais on sait qu'ils sont différents des propriétés inhibitrices des COX caractéristiques des AINS. Le paracétamol est efficace dans le traitement de la douleur et de la fièvre, en revanche, il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire. L'incidence des lésions gastro-intestinales liées à l'utilisation du paracétamol est minimale mais, à forte dose, il porte fortement atteinte au foie, ce qui peut, dans certains cas, entraîner le décès. Bien que cet effet ne se produise pas à dose thérapeutique chez des personnes en bonne santé, il est largement reconnu que le paracétamol à dose thérapeutique peut provoquer une toxicité hépatique chez les alcooliques et les patients souffrant déjà de problèmes hépatiques.

*Valeur thérapeutique du NCX 701.* Il a été montré dans des modèles animaux que le NCX 701 réduit de manière significative la toxicité hépatique du paracétamol. De plus, les propriétés anti-inflammatoires de l'oxyde nitrique pourraient faire du NCX 701 un composé aux propriétés anti-inflammatoires à la différence du paracétamol. Dans des modèles animaux de la douleur, le NCX 701 a montré une activité analgésique supérieure au paracétamol et, contrairement à ce dernier, des propriétés anti-inflammatoires. L'action anti-pyrétique du NCX 701 observée dans des modèles animaux est comparable à celle du paracétamol.

*Stade de développement.* Une étude clinique de Phase I a été réalisée avec succès en 2001 pour une formulation orale du NCX 701 chez 16 volontaires sains. Cette étude était randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Ses objectifs étaient de mesurer la sécurité générale et la tolérance du NCX 701 et de mesurer les quantités du composé qui sont libérées dans la circulation sanguine. Les résultats de cette première étude de Phase I ont démontré une bonne absorption du produit ainsi qu'une excellente sécurité. Une bonne tolérance du NCX 701 –jusqu'à une dose de 1200 mg- a été observée durant toute la durée de l'étude. NicOx compte poursuivre le développement clinique de ce composé par d'autres études de Phase I en 2002 et envisage l'entrée en Phase II dans les 12 prochains mois.

### **NCX 1022 (NO-hydrocortisone)**

NicOx développe actuellement une formulation locale du NCX 1022 sous forme de pommade, un dérivé nitré du stéroïde hydrocortisone, pour le traitement des dermatites. Selon Decision Resources<sup>(2)</sup>, en 1999, le coût des traitements pour soigner les dermatites atopiques, l'urticaire et le psoriasis s'est élevé à plus de 1,2 milliard de dollars dans les sept principaux marchés pharmaceutiques. L'Académie Américaine de Dermatologie estime que près de 20% de tous les malades envoyés par leur généraliste chez un dermatologue souffrent de formes de dermatites atopiques, la forme la plus commune d'eczéma.

*Valeur thérapeutique du NCX 1022.* En utilisant les effets anti-inflammatoires de l'oxyde nitrique ainsi que ses effets sur la croissance et la division des cellules, NicOx pense que ce composé pourrait accroître les effets thérapeutiques des stéroïdes topiques. En exploitant la capacité de l'oxyde nitrique à dilater les vaisseaux sanguins, NicOx pense que ce composé pourrait traiter la vasoconstriction responsable du blanchiment et de l'amincissement de la peau, principaux effets secondaires locaux des corticostéroïdes topiques.

*Stade du développement.* Un essai de Phase I randomisé, en aveugle, s'est achevé avec succès en mai 2001. Cette étude a été effectuée en France avec 40 volontaires sains. Ses objectifs étaient d'évaluer la tolérance locale due NCX 1022 et de la comparer aux stéroïdes de référence. Les résultats de l'étude sont prometteurs et NicOx estime que le NCX 1022 pourrait entrer en Phase II d'essais cliniques en 2002 (NicOx ne peut pas garantir que ce calendrier –ou aucun autre- sera respecté).



## **NCX 1015 (NO-prédnisolone)**

Le NCX 1015 est un dérivé nitré du stéroïde prédnisolone. Il est le principal composé d'une série de stéroïdes capables de libérer de l'oxyde nitrique qui sont en phase de développement pour de nombreuses maladies. NicOx développe le NCX 1015 pour le traitement des entéropathies inflammatoires chroniques et, en particulier, des colites ulcéreuses. Des résultats précliniques prometteurs publiés en février 2002 suggèrent que le NCX 1015 pourrait également être utilisé pour le traitement de l'arthrite.

*Utilisation des stéroïdes pour le traitement des entéropathies inflammatoires chroniques.* Les entéropathies inflammatoires chroniques peuvent être traitées localement par lavement, systématiquement par la voie orale ou intraveineuse, ou par les deux. L'IMS<sup>(1)</sup> évalue le marché mondial des traitements d'entéropathies inflammatoires chroniques à 1 milliard de dollars.

Les médicaments les plus efficaces pour contrôler la maladie sont les stéroïdes donnés systématiquement, localement, ou par combinaison des deux. Les stéroïdes agissent en réduisant l'inflammation des tissus. Bien que les stéroïdes soient utilisés depuis 30 ans, les avis concordent pour reconnaître la nécessité de stéroïdes mieux tolérés par l'organisme en raison de leurs effets secondaires importants, notamment l'hypertension, l'accélération du rythme cardiaque, la formation d'ulcères peptiques et l'ostéoporose. Les corticostéroïdes, tels que la prédnisolone, sont très efficaces dans la phase aiguë et agissent sur les symptômes rapidement. Cependant, comme les enzymes intestinales tendent à inactiver le médicament au fil du temps, le traitement local doit être administré par combinaison avec la voie orale lorsque la maladie se propage vers le côlon. Les colites ulcéreuses représentent un besoin médical substantiel non résolu car les traitements disponibles actuellement pour une utilisation prolongée sont insatisfaisants du point de vue à la fois de la sécurité et de l'efficacité.

*Valeur thérapeutique du NCX 1015.* D'après les études précliniques réalisées à ce jour, le NCX 1015 pourrait avoir des propriétés pharmacologiques plus larges que la prédnisolone dans le domaine des entéropathies inflammatoires chroniques, en particulier dans ses effets anti-inflammatoires, dans la cicatrisation du tissu et une meilleure tolérance.

*Stade du développement.* Des essais cliniques humains de Phase I en France ont été réalisés avec succès avec une étude randomisée, en double aveugle contre placebo et administration d'une dose unique croissante en effectuant un lavement sur 32 volontaires sains. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la tolérance locale du NCX 1015 sur les volontaires sains et de mesurer l'absorption systémique du produit. Les résultats ont montré une tolérance générale satisfaisante du médicament et n'ont révélé aucune absorption par voie systémique. Au vu de ces résultats cliniques et précliniques prometteurs et du large potentiel d'application du NCX 1015, NicOx a entrepris d'élargir le développement de ce composé par l'inclusion d'une forme orale. Cette nouvelle formulation permettra une meilleure compliance des patients développant une entéropathie inflammatoire chronique ou d'autres indications futures telle que l'arthrite.

## **NCX 950 (NO-salbutamol)**

Le NCX 950 est un dérivé nitré du salbutamol en phase de développement pour le traitement de l'asthme et d'autres pathologies respiratoires telles que les maladies pulmonaires obstructives chroniques (COPD).

On<sup>(4)</sup> estime qu'environ 200 millions de personnes souffrent d'asthme dans le monde et des études montrent que l'incidence de cette maladie augmente, surtout chez les enfants. Pour l'année 2000, le marché mondial des thérapies anti-asthmatiques était estimé à environ 6 milliards de dollars par l'IMS<sup>(1)</sup>.

Le salbutamol est utilisé dans le traitement des crises aiguës d'asthme car il occasionne des dilatations des bronches grâce à son activité sur les récepteurs tissulaires. L'inconvénient majeur du salbutamol est sa perte d'efficacité en cas d'utilisation répétée. Des données préliminaires sur des modèles animaux ont démontré que le NCX 950 est un meilleur agent broncho-dilatatoire que le salbutamol et qu'il ne perd pas son activité après un dosage répété. De plus, le NCX 950 a démontré une activité anti-inflammatoire absente chez le salbutamol.

*Stade du développement.* Le NCX 950 est entré en Phase I en février 2002.

#### 4.1.5 Les produits en développement préclinique

En plus des composés en développement clinique, NicOx a deux produits en développement préclinique.

##### **NCX 1020 (NO-budésonide)**

NicOx évalue actuellement, dans sa série de dérivés nitrés des stéroïdes, le NCX 1020, un dérivé nitré du budésonide, pour le traitement des maladies respiratoires telle que l'asthme.

Des études ont montré que la libération d'oxyde nitrique relaxe les muscles lisses des bronches, réduit l'inflammation et protège l'endothélium des vaisseaux sanguins adjacents. Ces découvertes font penser à NicOx que l'oxyde nitrique libéré dans l'organisme en combinaison avec un stéroïde pourrait améliorer l'efficacité des stéroïdes dans le traitement de l'asthme et d'autres maladies respiratoires. Des données préliminaires sur des modèles animaux de l'inflammation aiguë ont déjà démontré que ces composés sont plus puissants que le budésonide. Ces données suggèrent que les dérivés nitrés des stéroïdes pourraient potentiellement être des médicaments anti-inflammatoires plus puissants et, contrairement à d'autres stéroïdes, avoir des activités broncho-dilatatoires.

##### **NCX 1000 (NO-acide ursodéoxycholique)**

Le NCX 1000 est un dérivé nitré de l'acide ursodéoxycholique (UDCA), en cours de développement pour le traitement des maladies chroniques du foie. L'UDCA, un acide synthétique biliaire, est utilisé chez les patients qui ont des affections hépatiques chroniques.

Les affections hépatiques chroniques proviennent généralement de la transformation progressive d'une hépatite en cirrhose. Les formes sévères des maladies du foie sont souvent associées à des lésions et une désorganisation structurelle, qui, si elle dégénère, conduit à la cirrhose <sup>(5)</sup>. Parmi les complications sévères de la cirrhose, on compte les hémorragies digestives par rupture de varices, hémorragies dues à une hypertension portale <sup>(6)</sup>. La cirrhose, en tant que dégénérescence d'une maladie chronique du foie, se place parmi les 15 premières causes de mortalité dans le monde <sup>(7)</sup>. On estime que 170 millions d'individus sont infectés par le virus de l'hépatite C et 350 millions, par celui de l'hépatite B. Environ 25% des personnes infectées développeront une cirrhose. <sup>(8 et 9)</sup>. NicOx estime que le marché global pour le traitement des maladies chroniques du foie pourrait être supérieur à 2 milliards de dollars.

Il a été démontré sur des modèles animaux d'inflammation hépatique que le NCX 1000 est plus efficace en réduisant l'inflammation et les lésions des organes. Ces études suggèrent que la libération de l'oxyde nitrique pourrait améliorer l'efficacité de l'UDCA, et de ce fait que le NCX 1000 pourrait potentiellement être efficace dans le traitement de certaines affections hépatiques chroniques, notamment les cirrhoses et l'hypertension portale (complication vasculaire de la cirrhose en stade terminal).

#### 4.1.6. Programme de recherche

Avec sa technologie, NicOx a développé d'autres composés libérant de l'oxyde nitrique brevetables dans différentes classes thérapeutiques. Elle concentre ses recherches sur deux lignes scientifiques principales :

- *Utilisation de composés libérant de l'oxyde nitrique pour le traitement des désordres résultant du dysfonctionnement de l'endothélium.* Le dysfonctionnement de l'endothélium, qui entraîne une libération insuffisante de l'oxyde nitrique, contribue de façon majeure au développement de nombreuses maladies. NicOx pense que ses composés, en libérant de l'oxyde nitrique d'une manière qui mime le fonctionnement des cellules endothéliales saines, pourraient devenir un traitement pour de nombreux désordres liés au dysfonctionnement de l'endothélium.
- *Utilisation de ponts anti-oxydants pour renforcer l'efficacité des composés libérant de l'oxyde nitrique pour le traitement de certains désordres.* Dans le corps humain, le processus inflammatoire produit des sous-produits toxiques appelés radicaux libres. Une concentration excessive de radicaux libres peut endommager les tissus. NicOx a développé une nouvelle série de ponts chimiques dotés de propriétés anti-oxydantes pour neutraliser les effets indésirables des radicaux libres.

Les principaux composés en cours de recherche sont fondés sur ces concepts et comprennent :

- *Des dérivés nitrés anti-oxydants pour le traitement de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer.* Ce projet combine les deux concepts exposés ci-dessus. De multiples travaux scientifiques démontrent que la réduction de la circulation sanguine et l'inflammation jouent un rôle dans le développement des désordres neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer. Les recherches suggèrent que les AINS peuvent être utilisés pour le traitement de l'inflammation qui contribue à ces désordres. NicOx pense que les AINS libérant de l'oxyde nitrique et anti-oxydants pourraient être plus sûrs, voire même plus efficaces. NicOx pense que l'oxyde nitrique libéré par ces composés pourrait augmenter la circulation sanguine vers le cerveau et pourrait également contribuer à réduire l'endommagement des cellules nerveuses en favorisant la connexion synaptique entre les neurones. NicOx pense que les ponts chimiques anti-oxydants pourraient améliorer l'effet anti-inflammatoire des AINS libérant de l'oxyde nitrique en neutralisant les radicaux libres. Le principal composé de NicOx dans ce domaine de recherche est le NCX 2216, un dérivé nitré du flurbiprofène aux propriétés anti-oxydantes. Selon SG Cowen<sup>(3)</sup>, la maladie d'Alzheimer est la cause la plus commune de démence et affecte approximativement 15 millions d'individus dans le monde. On estime que 10% des personnes âgées de 65 ans et plus et, environ 50% des individus au-delà de 85 ans sont atteints de la maladie d'Alzheimer.

- *Dérivés nitrés du sulindac et de l'aspirine pour le traitement de certains cancers.* Des recherches ont mis en évidence que l'inflammation chronique et le dysfonctionnement de l'endothélium qui y est associé peuvent accroître le risque de développement de certains cancers, y compris les cancers du gros intestin, du système urinaire, de la vessie, de la prostate et le cancer de la muqueuse gastrique. Des recherches ont également démontré que l'oxyde nitrique peut inhiber la capacité des cellules tumorales à se propager dans d'autres parties du corps. NicOx pense que les dérivés nitrés du sulindac et de l'aspirine pourraient être utilisés pour prévenir ces conditions. Elle pense que l'oxyde nitrique libéré par ces composés pourrait contribuer à la prévention et au traitement de ces cancers par des mécanismes permettant de traiter l'inflammation sous-jacente et par l'inhibition de la propagation du cancer. NicOx a plusieurs projets en cours de recherche, dont l'un pour le cancer du côlon financé par le *U.S. National Cancer Institute*. Des études précliniques sont en cours pour étudier les mécanismes d'actions de dérivés nitrés de l'aspirine, dont beaucoup possèdent des ponts chimiques anti-oxydants, sur la chimio-prévention du cancer du côlon. Selon SG Cowen<sup>(3)</sup>, le cancer du côlon est l'une des formes de cancer avec la plus haute prévalence. On attribue le décès de 6,2 millions d'individus dans le monde en 2001 au cancer, les cancers colo-rectaux y ayant contribué de manière significative. Des études précliniques sont en cours pour étudier les mécanismes d'actions de dérivés nitrés de l'aspirine, dont beaucoup possèdent des ponts chimiques anti-oxydants, sur la chimio-prévention du cancer du côlon.
- Des médicaments libérant de l'oxyde nitrique pour le traitement d'autres indications. NicOx évalue également l'utilisation de nombreuses variétés de composés nitrés supplémentaires. Elle pense qu'ils pourraient constituer des traitements plus sûrs et plus efficaces que les médicaments actuels pour le traitement de diverses maladies. Ces composés comprennent notamment des dérivés nitrés pour le traitement du dysfonctionnement érectile, plus connu sous le nom d'impuissance, une série de dérivés nitrés de l'héparine pour le traitement des accidents thrombotiques artériels et veineux, un dérivé nitré de l'énalapril pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et, un dérivé nitré du 5-amino-salicylate ou 5-ASA pour le traitement des entéropathies inflammatoires chroniques. NicOx étudie également des dérivés nitrés des AINS avec des ponts chimiques anti-oxydants pour le traitement de l'incontinence urinaire. En particulier, plusieurs programmes de recherche et développement sont en cours pour le traitement des désordres génito-urinaires parmi lesquels l'incontinence urinaire et le dysfonctionnement de la fonction érectile chez l'homme. Le NCX 2111, un dérivé nitré de l'ibuprofène avec des propriétés anti-oxydantes, a montré des résultats prometteurs dans des modèles animaux d'hyperactivité vésicale. C'est un composé en développement exploratoire pour le traitement de troubles mictionnels. Le NCX 911, un dérivé nitré du sildenafil, est en développement exploratoire pour le traitement du dysfonctionnement de la fonction érectile chez l'homme.  
Des résultats préliminaires dans des modèles expérimentaux ont montré une activité supérieure à celle du citrate de sildenafil, particulièrement marquée en cas de dysfonctionnement de l'endothélium, dysfonctionnement présent dans certaines maladies telles que le diabète. Le NCX 911 a démontré, dans des modèles animaux, une excellente tolérance générale, particulièrement dans le système cardiovasculaire. Selon SG Cowen<sup>(3)</sup>, on estime à 61 millions le nombre d'hommes souffrant de dysfonctionnement de la fonction érectile dans le monde.

En plus de ces projets, NicOx étudie de nouveaux composés libérant de l'oxyde nitrique dans diverses classes thérapeutiques, notamment les hypocholestérolémiants et les inhibiteurs de la pompe à proton. NicOx estime que ce portefeuille important de nouveaux composés en recherche fournira dans le futur des opportunités significatives pour de nouveaux produits sur des marchés pharmaceutiques importants.

#### 4.1.7 Organisation de la Recherche et du Développement

NicOx a organisé ses activités de recherche et de développement avec pour objectif de permettre un développement efficace de nombreux médicaments à un coût réduit et avec un maximum de flexibilité.

Elle externalise la recherche préclinique et les essais cliniques de ses candidats médicaments auprès d'un réseau d'instituts de recherche et d'organismes de recherche clinique renommés (y compris des travaux de recherche limités externalisés auprès d'instituts et d'organismes de recherche détenus par ou liés à des membres du Comité Scientifique). Cette approche lui permet de travailler avec des chercheurs réputés sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et développement représentait en 2001 un pourcentage de 72 % des dépenses globales de recherche et développement.

NicOx a inauguré en septembre 2001 son centre de recherche à Milan (Italie). Ce centre renforce ses capacités internes de R&D et complète son réseau international de collaborations avec les universités et les centres de recherche les plus prestigieux. Ces laboratoires permettront d'intensifier la découverte et la caractérisation de nouveaux composés nitrés et de mieux caractériser les candidats médicaments de son portefeuille.

L'ensemble des essais cliniques est géré et dirigé par ses responsables de projets à partir de ses bureaux de Valbonne Sophia Antipolis. Les activités "brevets" de la Société sont gérées par le centre de recherche de Milan. Le Comité Scientifique de NicOx participe à l'identification et à l'évaluation des candidats médicaments et des domaines de recherche.

Les programmes de développement, en particulier les essais cliniques sur les candidats médicaments qui entrent dans le cadre de l'accord de développement avec AstraZeneca, sont principalement financés et conduits par AstraZeneca, et parfois par NicOx, par l'entremise de son propre réseau. Ses responsables de projets travaillent conjointement avec les équipes de gestion de projets de ses partenaires et participent de façon active au plan de développement.

L'organisation de ses opérations de recherche et développement permet à NicOx d'avoir un effet de levier sur ces activités. Elle peut ainsi exploiter pleinement sa technologie pour promouvoir sa croissance sans perdre de vue ses objectifs.

#### 4.1.8 Accords de Collaboration

##### a) avec AstraZeneca :

En octobre 1998, NicOx a conclu avec Astra AB un accord de licence et de développement. Aux termes de cet accord, Astra AB bénéficie d'une licence mondiale exclusive (à l'exception du Japon, où la licence est semi-exclusive) pour développer, fabriquer et commercialiser certains CINODs. Astra AB a par la suite fusionné avec une autre société pharmaceutique, Zeneca plc. Tous les droits d'Astra AB au titre de cet accord ont été transférés à la société résultant de la fusion, AstraZeneca plc. Cette licence, qui inclut un droit de sous-licence, porte sur plusieurs composés "sélectionnés", notamment le HCT 3012/ AZD3582.

Aux termes de cet accord, AstraZeneca s'engage à sélectionner au minimum deux de ces composés en vue d'un développement devant être mené au moins jusqu'à la fin des essais cliniques de Phase II. AstraZeneca peut interrompre à tout moment, et à sa seule initiative, le développement d'un composé sélectionné ; toutefois, si une telle interruption intervient avant la fin des essais de Phase II, AstraZeneca devra sélectionner un autre composé pour ce développement, à moins qu'aucun des composés disponibles ne remplisse certains critères de sélection convenus entre les parties. Dans l'hypothèse où AstraZeneca abandonnerait le développement d'un composé, tous les droits afférents à ce composé appartiendraient à NicOx qui pourrait le développer ou le donner en licence à un tiers pour toute indication thérapeutique, à l'exception de la douleur et de l'inflammation.

Dans ce cas, AstraZeneca aura l'obligation d'accorder à NicOx une licence non-exclusive, perpétuelle, mondiale et gratuite sur ses brevets couvrant le composé. AstraZeneca devra également transmettre à NicOx toutes les informations nécessaires concernant le développement de ce composé pour que NicOx (ou ses licenciés) puisse poursuivre l'utilisation et la commercialisation du composé dans les domaines autres que la douleur et l'inflammation. Toutefois, au cas où AstraZeneca déciderait d'abandonner le développement d'un composé et où la Société développerait par la suite des données importantes concernant l'utilisation de ce composé pour la douleur et l'inflammation, AstraZeneca bénéficiera alors d'une option, à exercer dans un délai de 90 jours, pour reprendre le développement du composé.

Aux termes de l'accord, NicOx s'est également engagée à renoncer à tous droits au développement des CINODs, dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, incorporant l'un de ses composés (l'accord exclut la NO-aspirine et certains composés liés) couverts par certains de ses brevets. Toutefois, NicOx est libre de développer des composés dans les domaines de la douleur et de l'inflammation qui ne sont pas des CINODs ou qui sont couverts par d'autres brevets. Dans le cas où, à la suite des essais de Phase II, AstraZeneca déciderait, sans motifs commerciaux justifiés, de ne développer qu'un seul composé alors qu'un autre composé aurait, entre autres, au moins les mêmes caractéristiques en termes d'efficacité et d'innocuité, NicOx pourrait développer et commercialiser le composé non retenu pour le traitement de la douleur et de l'inflammation. En tout état de cause, NicOx se réserve le droit de développer la totalité de ses AINS libérant de l'oxyde nitrique autres que ceux sélectionnés par AstraZeneca, dans des indications autres que la douleur et l'inflammation.

En retour, AstraZeneca s'est engagée, tant qu'elle développera l'un des composés de NicOx, à ne pas développer de CINODs (autres que ceux que NicOx développe) ou de dérivés AINS inhibiteurs de COX-2 pour traiter la douleur et l'inflammation, sans l'accord écrit préalable de NicOx. Cette restriction ne s'applique pas aux activités qui étaient exercées par Zeneca plc à la date de sa fusion avec Astra AB et qui continuent à être exercées ou aux activités exercées par une société qui viendrait à acquérir ou à être acquise par AstraZeneca après la signature de l'accord avec NicOx.

À ce jour, AstraZeneca a versé à NicOx un total de 7 millions de dollars de paiements d'étapes. La Société ne recevra pas de nouveau paiement échelonné jusqu'à l'entrée en Phase III du composé HCT 3012/AZD3582, qui ne devrait pas intervenir avant 2003. Si les produits sont développés jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires, NicOx percevra un montant global de 20 millions de dollars sur le premier produit et 10 millions de dollars sur le second. En outre, NicOx percevra des redevances à un taux de 12 %, calculé sur les ventes nettes de produits commercialisés contenant un de ses composés dans les pays où le composé est couvert par un brevet (et ce pendant la durée du brevet) et où AstraZeneca assure elle-même, ou par l'intermédiaire de l'une de ses filiales, la distribution (les pays qui répondent à ces deux conditions sont notamment les États-Unis, le Japon et les États membres de l'Union européenne). Le taux de redevances sera limité à 10 % des ventes nettes dans les pays où AstraZeneca confie la commercialisation des produits à un distributeur. NicOx percevra par ailleurs des redevances à un taux de 4 % sur les ventes nettes après expiration du brevet ainsi que dans les pays où le composé n'est pas protégé par un brevet. AstraZeneca devra verser des redevances à NicOx sur les ventes dans tout pays jusqu'à la plus éloignée des deux échéances suivantes : (1) expiration du dernier brevet de la Société couvrant un composé commercialisé ou (2) dix ans après la date de première commercialisation dans ce pays.

AstraZeneca a sélectionné le HCT 3012/ AZD3582, comme premier composé principal. Pour ce composé, les études cliniques de Phase I se sont achevées en 2000 et la Phase II a débuté en janvier 2001. NicOx sélectionne également d'autres CINODs, susceptibles de faire l'objet de développements futurs avec AstraZeneca. Aux termes de l'accord, chaque partie prend en charge les coûts et les risques associés aux obligations qui lui sont assignées dans le cadre du plan de développement convenu. Aux termes de ce plan de développement, AstraZeneca prendra en charge tous les coûts de développement à venir sur le HCT 3012/ AZD3582. NicOx prendra en charge les coûts et risques de l'essentiel des opérations de caractérisation et de criblage des éventuels composés secondaires préalables à leur sélection par AstraZeneca; AstraZeneca prendra en charge les coûts de développement ultérieurs de ces composés.

Sauf résiliation anticipée, l'accord restera en vigueur jusqu'à la plus éloignée des deux dates suivantes : (1) expiration du dernier brevet NicOx couvrant un produit commercialisé visé dans l'accord ou (2) dix ans après la date de la première commercialisation du dernier de ces produits. AstraZeneca peut résilier cet accord à sa seule initiative, sous réserve d'un préavis de 60 jours, ou abandonner, à tout moment, le développement de l'un des composés sélectionnés pour les essais cliniques. NicOx peut résilier l'accord si AstraZeneca conteste un de ses brevets, ou entraîne un tiers à le faire, ou si AstraZeneca développe des produits dans les domaines des CINODs ou des dérivés AINS inhibiteurs de COX-2 en violation des dispositions de l'accord. De plus, chaque partie peut résilier cet accord en cas, notamment, de faillite ou d'inexécution d'une obligation essentielle par l'autre partie.

b) avec Biolipox :

Au mois de juin 2001, NicOx a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox, société de recherche suédoise. Cet accord porte sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires. Les nouveaux médicaments associeront une activité anti-inflammatoire ciblée et une activité bronchodilatatrice, représentant ainsi un potentiel progrès dans le traitement des maladies respiratoires.

La collaboration entre les deux sociétés permet d'associer, d'une part, le portefeuille étendu de brevets de NicOx et son savoir-faire dans le domaine de l'oxyde nitrique et, d'autre part, l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. NicOx est responsable de la synthèse d'une série de nouveaux composés et Biolipox se charge de leur évaluation préclinique. Les produits qui auront terminé la phase préclinique avec succès entreront en essais cliniques de Phase I.

Les termes de l'accord prévoit une collaboration entre les deux parties jusqu'aux études de Phase IIa pour les principaux composés issus de cette nouvelle série de dérivés nitrés. Il prévoit aussi un partage égal des revenus issus des futurs partenariats commerciaux pour ces composés.

- (1) IMS - Rapport établi en décembre 2000 à la demande de NicOx.
- (2) Decision Resources - Hiver 2002, "Catalog of HealthCare Publication".
- (3) SG Cowen Comprehensive Study – October 2001, "Pharmaceutical Therapeutic Categories Outlook"
- (4) 1998, SCRIP Reports- Asthma : New Treatment, Horizons & Market Challenges.
- (5) Propst A, Propst T, Zangeri G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-15.
- (6) Kleber G, Ansari H, Sauerbruch T. Prophylaxis of first variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:563-80.
- (7) Mathers CD, Sadana R, Salomon JA, Murray CJL, Lopez AD. Healthy life expectancy in 191 countries, 1999. *Lancet*, 2001, 357 (9269): 1685-1691.
- (8) The Hepatitis Information Network. Update on Liver Disease & Inflammatory Bowel Diseases.
- (9) Frost & Sullivan. New Generation Drugs Offer Hope to Hepatitis C Patients. Published: Monday, 24 September 2001.

#### 4.1.9 Chiffre d'affaires/Clients

NicOx opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. La majeure partie des actifs et de la perte opérationnelle sur les trois derniers exercices est localisée en France.

Le chiffre d'affaires du groupe provient principalement, et devrait continuer à provenir dans un futur proche, des paiements reçus au titre d'accords de licence et de co-développement signés avec des sociétés pharmaceutiques. Le chiffre d'affaires peut par conséquent varier d'une manière significative d'un trimestre à l'autre et d'un exercice à l'autre.

La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2001.

#### 4.1.10 Concurrence

NicOx intervient dans un domaine très compétitif et qui évolue très rapidement. Elle développe des médicaments donneurs d'oxyde nitrique. De ce fait, NicOx sera en concurrence sur les principaux marchés pharmaceutiques avec des thérapeutiques bien établies mais également avec les traitements de nouvelle génération. Dans le premier marché visé, celui de la douleur et de l'inflammation, ses composés vont concurrencer les AINS existants ainsi que les AINS inhibiteurs de COX-2 récemment lancés sur le marché.

NicOx pourrait aussi être confrontée à la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie déjà actives ou se lançant dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique. À sa connaissance, au moins deux sociétés de développement pharmaceutiques travaillent dans le domaine des médicaments nitrés : NitroMed, Inc. (États-Unis) et Medinox, Inc. (États-Unis).

De plus, l'industrie pharmaceutique et la recherche dans les instituts privés et publics vont continuer à générer de nouveaux développements. D'autres sociétés pourraient développer avec succès des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins chers que ceux que NicOx met au point. De tels concurrents pourraient également s'avérer meilleurs que NicOx dans la production et la commercialisation de leurs produits. En outre, les progrès technologiques rapides des concurrents pourraient entraîner l'obsolescence de ses candidats médicaments ou de ses éventuels produits avant qu'elle ait amorti ses investissements de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour chacun de ses candidats médicaments et de ses produits.

#### 4.1.11 Propriété intellectuelle

##### a) Brevets :

Les brevets et autres droits de propriété industrielle ou intellectuelle sont fondamentaux pour l'activité de NicOx. Sa politique est de déposer des demandes de brevet pour protéger sa technologie, ses procédés, ses produits (*composition of matter*) ainsi que leur utilisation et leurs améliorations ultérieures qui présentent un intérêt potentiel pour le développement de ses activités. Elle s'appuie également sur des secrets commerciaux, des accords de confidentialité et d'autres mesures pour protéger sa propre technologie, ses candidats médicaments et ses produits.

Tous ses produits en développement sont couverts dans le monde entier par des brevets enregistrés, des brevets sous accord de licence et des demandes de brevets. Son portefeuille comprend 9 brevets délivrés et 19 demandes de brevets en cours d'examen aux États-Unis, 5 brevets délivrés et 32 demandes de brevets en cours d'examen dans l'Union européenne auprès de l'Office Européen des Brevets (OEB). Des demandes de brevets sont aussi en cours au Japon et dans d'autres pays, notamment en Australie, au Brésil, à Hong Kong, en Hongrie, en Israël et en Corée du Sud.



Chaque brevet délivré et chaque demande de brevet couvrent plusieurs produits. NicOx détient des brevets délivrés sur la *composition of matter* d'une large gamme de dérivés AINS donneurs d'oxyde nitrique. Elle détient également des demandes de brevet sur la *composition of matter* qui couvrent une gamme de médicaments dans des domaines thérapeutiques tels que l'incontinence, les stéroïdes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les prostaglandines, les anti-hypertenseurs et les anti-sécrétoires.

Afin d'obtenir un brevet garantissant la plus large protection possible, NicOx commence par soumettre une demande de brevet prioritaire en Italie, ce qui détermine la date de priorité. Dans l'année de cette demande, elle dépose une demande internationale dans le cadre du Traité de Coopération des Brevets (Patent Cooperation Treaty ou PCT). Dans les trente mois du dépôt PCT et après l'examen PCT, elle dépose une demande de brevet auprès de l'OEB, aux États-Unis, au Japon et dans d'autres pays importants comme l'Australie, le Brésil, le Canada, la Corée, Hong Kong, la Hongrie, Israël et la Russie. Les brevets délivrés par l'OEB couvrent tous les pays de l'Union européenne et sont systématiquement validés par des brevets distincts dans chaque pays. En raison de cette validation européenne multiple (et en tenant compte également des brevets délivrés et demandes de brevets hors d'Europe), le portefeuille de brevets de NicOx comprend 129 brevets délivrés et 350 demandes de brevets au 31 mars 2002.

Pour sa technologie propre, son savoir-faire et les données non brevetables ou potentiellement brevetables, ou les procédés autres que des procédés de fabrication pour lesquels il est difficile d'obtenir un brevet, NicOx a choisi de protéger ses intérêts en s'appuyant sur des accords de confidentialité avec ses salariés, ses consultants et certains de ses sous-traitants. De même, elle a une politique d'accords de confidentialité avec ses collaborateurs et ses partenaires sous licence et, par exemple, a conclu un tel accord avec AstraZeneca dans le cadre de leur accord de licence et de développement.

NicOx a signé un accord avec l'un des co-inventeurs d'un brevet portant sur le NCX4016 aux termes duquel les droits sur ce brevet ont été transférés à NicOx jusqu'à l'expiration du brevet. En contrepartie, NicOx s'est engagé à verser une redevance égale à 5 % du chiffre d'affaires total réalisé au titre de la licence du NCX 4016, y compris le chiffre d'affaires résultant des redevances, honoraires et paiements à la réalisation d'objectifs versés par des licenciés. Si NicOx vend à des tiers des produits incorporant le NCX 4016, elle devra payer des redevances au taux de 5 %, calculées sur la différence entre le prix de vente et le coût de fabrication du produit. NicOx n'ayant pas commercialisé ni licencié le NCX4016, ce contrat n'a donné lieu au versement d'aucune redevance à ce jour.

L'un des concurrents de NicOx, NitroMed, Inc., détient plusieurs brevets américains. Le brevet n° 6.057.347 porte à la fois sur (1) les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont liés aux groupes des monoxydes nitriques et (2) les AINS co-administrés avec un composé ayant un groupe monoxyde nitrique. NitroMed a mentionné que ces revendications couvraient les AINS combinés à des nitrates. NicOx pense que ses AINS libérant de l'oxyde nitrique qui sont des composés AINS-nitrates liés, ne contrefont pas ce brevet de NitroMed. Néanmoins, en cas d'action intentée par NitroMed ou d'autres concurrents contre la Société lui enjoignant d'obtenir une licence pour tester, fabriquer ou vendre ses produits ou continuer à utiliser ces technologies, il ne peut être garanti que la Société gagnerait une telle action ni que toute licence nécessaire pour commercialiser ses NO-AINS serait disponible à des conditions acceptables.

b) Marques commerciales :

La Société a déposé le nom "NicOx" et a l'intention de protéger ses autres droits de propriété intellectuelle par des enregistrements de marques commerciales appropriés.

#### 4.1.12 Principaux établissements

La Société ne dispose pas de site de fabrication. Elle externalise ses activités de recherche et développement mais elle a également développé une expertise en interne et a inauguré en septembre 2001, à Milan (Italie), des laboratoires de recherche qui permettront d'intensifier les activités dans le domaine de la synthèse chimique, du dépistage (tests) et de la caractérisation des composés. Le bail afférent à ces locaux, d'une superficie de 818 m<sup>2</sup> (plus des parties communes), a été signé le 17 février 2001 (entrée en vigueur : 1<sup>er</sup> mai 2001) pour 6 ans. Un bail a également été signé le 17 février 2001 (entrée en vigueur : 1<sup>er</sup> mai 2001) pour 6 ans pour des locaux à usage de bureaux dans un autre immeuble d'une superficie de 144 m<sup>2</sup> (plus des parties communes).

NicOx organise et coordonne ses activités de recherche et de développement à partir de son siège social du Parc International d'activités de Sophia Antipolis, dans des locaux d'une superficie d'environ 762 m<sup>2</sup> dont le bail d'une durée de 9 ans a été signé le 7 avril 2001 (entrée en vigueur : 1<sup>er</sup> mai 2001). NicOx a également une filiale à Princeton dans le New Jersey, afin d'assurer la coordination des activités de développement des produits, des affaires et de communication aux États-Unis. Cette filiale dispose de locaux d'une superficie d'environ 200 m<sup>2</sup> aux termes d'un bail de 5 ans signé le 11 décembre 2000 (entrée en vigueur : 15 février 2001).

#### 4.1.13 Aspects réglementaires

Les activités de recherche et de développement, notamment les tests précliniques, les essais cliniques, les installations, la fabrication et la commercialisation de ses produits font l'objet d'une réglementation étendue en France, dans d'autres pays de l'Union européenne, aux États-Unis et dans d'autres pays. La *Food and Drug Administration* aux États-Unis, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en France et l'Agence Européenne du Médicament, ainsi que des organisations comparables dans d'autres pays imposent des exigences contraignantes pour le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments tels que ceux que NicOx souhaite développer, notamment des études précliniques et cliniques rigoureuses et d'autres procédures d'autorisation de mise sur le marché.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut entre six mois et 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 encore son obtention n'est-elle pas garantie. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques suit, pour l'essentiel, les mêmes exigences réglementaires dans les pays développés. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation suit cinq étapes : (1) recherche, (2) préclinique, (3) essais cliniques sur l'Homme, (4) approbation réglementaire et (5) commercialisation. Le tableau et le commentaire présenté en Annexe I du présent Document de référence présentent une description résumée de chacune de ces étapes.

#### 4.1.14 Assurances

À ce jour, NicOx considère que la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour toutes ses opérations au niveau mondial. NicOx a souscrit différents contrats multirisques professionnels pour assurer ses locaux en France, en Italie et aux États-Unis. Ces contrats incluent une couverture en matière de responsabilité civile au titre de l'usage de ces locaux. D'autre part, pour chaque essai clinique sur l'Homme conduit par NicOx, la Société souscrit une police d'assurance spécifique permettant la couverture de sa responsabilité civile en tant que promoteur de recherches biomédicales dans les conditions prévues par le code de la Santé Publique. NicOx n'envisage pas de difficultés dans le futur pour conserver un niveau d'assurance satisfaisant, dans la limite des disponibilités et des conditions de marché.

#### 4.1.15 Environnement

Les activités de recherche et de développement de la Société impliquent l'utilisation de produits chimiques et matières dangereuses. Bien que parfaitement contrôlée, cette utilisation crée un risque de contamination de l'environnement. A ce jour ces activités sont concentrées dans le centre de recherche de Milan en Italie et la Société a pris les mesures nécessaires afin d'éviter tout risque de contamination (stockage des produits chimiques en milieu sécurisé, formation spécifique du personnel, contrat de sécurité avec un prestataire de services externe).

### 4.2 FACTEURS DE RISQUES

#### 4.2.1 Développement au stade préliminaire - Risque commercial

À ce jour, la Société n'a pas encore achevé le développement ou commercialisé un seul nouveau médicament incorporant la technologie d'oxyde nitrique. La Société n'a pas d'expérience importante dans la conduite et la gestion des essais cliniques de Phase III ou dans la demande d'autorisations réglementaires finales. La Société ne pense pas obtenir d'autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation d'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2004 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette autorisation.

Le développement et la commercialisation des médicaments incorporant cette technologie d'oxyde nitrique présentent de nombreux risques pour la Société, notamment :

- ses produits peuvent ne pas être efficaces ou toxiques, ou ne pas recevoir les autorisations réglementaires nécessaires,
- ses produits peuvent se révéler difficiles à produire à une échelle industrielle, ou même à l'échelle des essais cliniques,
- ses produits peuvent ne pas être rentables en termes de commercialisation,
- la Société peut ne pas être autorisée à commercialiser ses produits ou ces derniers peuvent ne pas être acceptés par le marché,
- ses produits peuvent être non commercialisables en raison de droits détenus par des tiers,
- des tiers peuvent lancer sur le marché des produits similaires ou d'une qualité supérieure.

#### 4.2.2 Risques liés aux essais cliniques et précliniques

Pour toute obtention d'autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation d'un produit, la Société doit réaliser des essais précliniques et cliniques complets sur l'Homme pour en démontrer son innocuité et son efficacité. Les délais de réalisation des essais cliniques sont longs et coûteux et peuvent durer des années avant d'être achevés. Six composés de la Société sont en développement clinique, dont trois font l'objet d'essais cliniques de Phase II et trois de Phase I. Toutefois, il ne peut être garanti que la Société obtiendra les autorisations requises pour procéder à des essais complémentaires sur des candidats médicaments qui sont déjà au stade des essais cliniques préliminaires ni pour procéder à des essais cliniques chez l'Homme de ses autres candidats médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement préclinique.

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

La réalisation des essais cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de population affectée, la nature du protocole clinique, la proximité entre des patients et les sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour les essais des patients, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé, l'assistance des tiers et la conformité aux normes réglementaires.

Par le passé, les résultats favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires n'ont souvent pas été confirmés lors des derniers essais cliniques. En outre, les essais cliniques peuvent démontrer des données insuffisantes de sécurité et d'efficacité d'un produit pour l'obtention d'une autorisation réglementaire. De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs. La Société, ses collaborateurs ou les autorités réglementaires, peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques si elles considèrent que les volontaires participants aux essais sont exposés à des risques non acceptables ou si la Société subit des retards dans le recrutement des patients. Les produits potentiels peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention d'autorisation réglementaire ou limitant leur commercialisation. Même après obtention des autorisations requises, un produit peut être retiré du marché s'il se révèle dangereux ou s'il n'a pas l'effet escompté. L'incapacité de la Société à réaliser des essais cliniques avec succès ou à obtenir une autorisation réglementaire pour ses candidats médicaments pourrait avoir un effet significatif sur son activité.

#### 4.2.3 Risques liés aux nouveaux composés chimiques

Chaque molécule synthétisée par la Société en greffant au médicament conventionnel un composé donneur d'oxyde nitrique au moyen d'un pont chimique est en fait un nouveau composé dont le profil chimique et pharmacologique diffère de celui du médicament conventionnel. Aucun des composés de la Société donneurs d'oxyde nitrique n'a fait l'objet d'études ou de tests assez approfondis pour que ses propriétés chimiques et pharmacologiques soient explorées et étudiées en détails. Il ne peut donc être garanti que ces composés démontreront les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques chez les patients que celles déterminées lors des études en laboratoire ni que ces composés ne vont pas interagir de manière imprévue et toxique avec les systèmes biologiques chez l'Homme.

#### 4.2.4 Historique des pertes d'exploitation ; pertes futures

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1996. Au 31 décembre 2001, les pertes cumulées s'élevaient à €20,9 millions (en tenant compte de la réduction du capital social d'un montant de €2,6 millions par imputation à due concurrence des pertes inscrites au poste "report à nouveau" réalisée en mai 1999). Ces pertes d'exploitation résultaient principalement d'investissements importants dans ses programmes de recherche et des études précliniques et des essais cliniques. Dans un futur proche, la Société prévoit une augmentation significative des dépenses opérationnelles avec l'augmentation des activités de recherche, développement, précliniques et cliniques, ainsi que des activités administratives et des activités liées aux brevets. En particulier, des pertes d'exploitation sont prévisibles dans la mesure où :

- des produits potentiels passent du stade du développement préliminaire au stade du développement clinique,
- de nouveaux produits potentiels sont sélectionnés comme des candidats cliniques à développer,
- la Société investit dans la recherche ou acquiert des technologies supplémentaires, des produits candidats ou des licences, et
- certains produits candidats sont amenés à un stade de développement plus avancé par la Société, y compris des essais cliniques de Phase II, avant de conclure un accord de collaboration pour leur développement.

La Société n'a tiré aucun revenu de ventes de produits dans la mesure où elle n'a pas commercialisé de candidats médicaments. De plus, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques ne suffisent pas à couvrir ses dépenses opérationnelles. La Société ne percevra pas de nouveau paiement échelonné au titre de son accord avec AstraZeneca avant que son composé HCT 3012 / AZD3582 entre en Phase III, ce qui ne devrait pas intervenir avant 2003. La Société ne peut garantir qu'elle deviendra rentable et, si elle devient rentable, cela ne sera pas, au plus tôt, avant la commercialisation de son principal candidat médicament qui ne devrait pas intervenir avant 2005.

#### 4.2.5 Fluctuation des revenus

Dans le passé, les résultats opérationnels de la Société ont varié et il est probable qu'ils continuent de varier dans un futur proche du fait de la nature non-périodique des revenus. À ce jour, les revenus de la Société proviennent, et devraient continuer de provenir pour les prochaines années :

- de financements de la recherche et du développement,
- de paiements sur réalisation d'objectifs ou liés à des licences de la part de sociétés pharmaceutiques dans le cadre de contrats de collaboration,
- de paiements dans le cadre de contrats de collaboration,
- des subventions publiques ou privées, et
- des produits financiers découlant d'investissements à risque peu élevé.

Ces ressources peuvent varier d'une manière très significative d'une période à une autre; de plus, la date de réception des fonds est incertaine. En conséquence, la Société pense que les comparaisons trimestre par trimestre des résultats opérationnels ne sont pas un indicateur de sa performance financière future.

#### 4.2.6 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains

Actuellement, les activités de la Société ne génèrent pas de capitaux suffisants pour financer ses opérations qu'elle va continuer à étendre au fur et à mesure de ses investissements pour développer des produits potentiels existants et futurs. La Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires importants en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités,
- le délai et les coûts élevés liés au développement des candidats médicaments et à l'obtention des autorisations réglementaires,
- les coûts liés aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle,
- les coûts liés aux développements technologiques et du marché, à la conclusion et au maintien des accords de collaboration, à une montée en puissance de la fabrication et à une commercialisation efficace des produits, et
- la capacité de la Société à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

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

#### 4.2.7 Concurrence et évolution technologique rapide

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

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents,
- seront autant compétitifs que les produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux développés avec succès par ses concurrents,
- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux avancées scientifiques,
- seront acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients en lieu et place des traitements existants, et
- seront effectivement compétitifs par rapport aux autres produits pour traiter les mêmes indications.

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

En outre, si les produits candidats de la Société sont commercialisés avec succès, ils pourront tarder à être reconnus par le marché et la Société peut ne pas être en mesure de compenser ses coûts avec les revenus. La Société ne peut être certaine du niveau de la demande de ses produits. Pour faire accepter par le marché les produits de la Société contre des médicaments alternatifs déjà présents, il sera nécessaire d'y consacrer des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. À ce jour, la Société n'a pas entrepris d'activité marketing significative et ne dispose actuellement que de ressources financières, humaines et autres limitées à cet effet.

#### 4.2.8 Risques liés aux contraintes réglementaires, lenteur des processus d'approbation

La Société ne peut garantir l'obtention d'autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses produits candidats. Ses produits candidats font l'objet de réglementations rigoureuses et étendues et la réglementation applicable est incertaine et peut être modifiée. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, l'Agence Européenne du Médicament, la *U.S. Food and Drug Administration* aux États-Unis et des organisations comparables dans d'autres pays imposent des contraintes réglementaires, notamment pour la recherche et développement, les essais, la sécurité, l'innocuité, l'efficacité, l'enregistrement, le marketing, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques. L'autorisation réglementaire de tout produit requiert de la Société de soumettre des données précliniques et cliniques approfondies, pour chaque indication, pour démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit candidat. Le processus réglementaire peut prendre plusieurs années et requiert des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. Une fois l'agrément obtenu pour les produits candidats, celui-ci peut être retiré. De plus, la réglementation et le processus réglementaire varient d'un pays à un autre, aussi il n'est pas possible de garantir que la Société recevra les autorisations dans un délai raisonnable dans chaque pays concerné. Des retards ou des rejets peuvent résulter de modifications réglementaires intervenant au cours du développement du produit ou du processus d'examen réglementaire.

Les dispositions réglementaires peuvent :

- retarder le commencement des essais cliniques et la commercialisation des produits potentiels de la Société,
- limiter les produits potentiels, qui doivent être commercialisés, à certaines utilisations,
- imposer des contraintes financières sur les activités de la Société, et
- imposer de nouvelles contraintes plus rigoureuses ou suspendre l'enregistrement des produits ou exiger l'arrêt des essais cliniques si des résultats défavorables sont obtenus lors de tests effectués par d'autres chercheurs dans le domaine d'activité de la Société.

La Société est, ou peut être, soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de pratiques de laboratoire et de fabrication, d'utilisation expérimentale d'animaux, et d'utilisation et de destruction de substances dangereuses dans le cadre de ses travaux de recherche.

En cas de non-respect de la réglementation applicable, la Société peut être soumise à des sanctions, comprenant la suspension temporaire ou permanente des opérations, le retrait du produit, des restrictions sur la commercialisation du produit et des amendes civiles et pénales.

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

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Dans le domaine pharmaceutique dans lequel la Société exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et est entouré d'une grande incertitude. Par conséquent, la Société ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables,
- que les demandes de brevets déposées donneront lieu à des brevets,
- que, si ces brevets sont accordés, ils ne seront pas contestés ou invalidés,
- que les brevets procureront une protection suffisamment large face aux concurrents,
- que ses produits ne contreferaient pas, ou ne seraient pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers, ou
- que des tiers n'intenteront pas une action ou ne revendiqueront pas un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle.

Bien que la Société possède de nombreux brevets, le fait que les brevets soient délivrés ne garantit pas leur validité; de plus, des tiers peuvent également en contester la validité. La Société ne peut garantir le degré de protection, si même elle existe, offert par ces brevets si elle veut les exploiter et qu'ils sont contestés devant un tribunal ou dans une autre procédure. Il est possible qu'un concurrent puisse contester avec succès les brevets de la Société ou que ces contestations entraînent une limitation dans la couverture de ses brevets. Une procédure judiciaire en vue d'une reconnaissance de droits sur un brevet peut également être très coûteuse. Si la Société ne parvient pas à gagner un contentieux, les tiers peuvent alors utiliser ses technologies brevetées sans avoir à lui verser de redevances.



Les concurrents de la Société pourraient contrefaire ses brevets ou parvenir à les contourner grâce à des innovations. Afin d'empêcher la contrefaçon, la Société devra intenter une action en contrefaçon qui sera longue et coûteuse. La protection de l'utilisation non autorisée de ses droits de propriété intellectuelle est difficile et la Société ne peut garantir cette protection.

De plus, avec l'expansion de l'industrie pharmaceutique et l'accroissement du nombre de brevets délivrés, le risque s'accroît que les technologies de la Société donnent lieu à des actions en contrefaçon. Dans la mesure où les brevets de la Société protègent un grand nombre de composés, certains de ses brevets peuvent couvrir des composés dérivés protégés par des brevets détenus par des tiers. Les demandes de brevet ne sont généralement pas publiées avant un délai de 18 mois à compter des demandes de priorité et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. En outre, aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés en fonction de la date d'invention ce qui n'entraîne pas toujours l'attribution du brevet à celui qui a déposé le premier la demande de brevet. La publication des découvertes peut être retardée de plusieurs mois, et souvent de plusieurs années, par rapport aux dépôts de brevets et de découvertes. Par conséquent, la Société n'a pas la certitude que d'autres sociétés ne sont pas les premières à avoir mis au point les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours ou les premières à avoir déposées des demandes de brevet sur ces inventions. Dans ce cas, la Société peut avoir à obtenir des licences adéquates sur ces brevets ou interrompre et/ou modifier certaines activités ou procédés ou développer ou obtenir des technologies alternatives.

D'autres sociétés jouent également un rôle actif dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique et ont également obtenu des brevets ou déposé des demandes de brevets. Par exemple, l'un des concurrents de NicOx, NitroMed, Inc., détient plusieurs brevets américains. Le brevet n° 6.057.347 porte à la fois sur (1) les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont liés aux groupes des monoxydes nitriques et (2) les AINS co-administrés avec un composé ayant un groupe monoxyde nitrique. NitroMed a mentionné que ces revendications couvraient les AINS combinés à des nitrates. NicOx pense que ses AINS libérant de l'oxyde nitrique qui sont des composés AINS-nitrates liés, ne contrefont pas ce brevet de NitroMed. Néanmoins, en cas d'action intentée par NitroMed ou d'autres concurrents contre la Société lui enjoignant d'obtenir une licence pour tester, fabriquer ou vendre ses produits ou continuer à utiliser ces technologies, il ne peut être garanti que la Société gagnerait une telle action ni que toute licence nécessaire pour poursuivre ses travaux serait disponible à des conditions acceptables.

La Société fournit parfois des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire des tests pour découvrir certains produits, et dans les deux cas la Société conclut des accords de confidentialité appropriés avec ces entités. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société supporterait d'importantes pertes dans le cas d'une telle revendication ou de la non-obtention par la Société d'une licence sur ces droits.

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

#### 4.2.10 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Le succès de la Société dépend de certains dirigeants et scientifiques clefs dont le départ pourrait nuire à la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, la croissance continue de la Société dans des domaines qui requièrent de nouvelles compétences en matière commerciale, de fabrication, d'essais cliniques et d'approbations réglementaires nécessitera le recrutement de personnel scientifique et d'encadrement supplémentaire. La compétition pour le recrutement des dirigeants et personnel clef étant très importante dans le domaine d'activité de la Société, celle-ci ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'attirer et de retenir ce personnel clef ce qui pourrait empêcher la Société d'atteindre ses objectifs.

#### 4.2.11 Dépendance à l'égard de tiers

Pour commercialiser des produits intégrant la technologie liée à l'utilisation de l'oxyde nitrique, la Société doit conclure et maintenir des accords de collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques qui prennent généralement en charge les essais cliniques à un stade avancé ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits. NicOx a un accord de collaboration avec AstraZeneca pour le développement de son principal composé, le HCT 3012 / AZD3582, et d'un second composé. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir cet accord de collaboration, de conclure des accords dans le futur à des conditions acceptables ni que ces accords produiront les résultats espérés.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle prend le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, même si elle pense que ce produit pourrait être un succès. Si AstraZeneca décidait de mettre fin à cet accord ou au développement du HCT 3012 / AZD3582, la Société devrait alors soit poursuivre le développement de ce produit elle-même, soit rechercher un nouveau partenaire. En 1999, Bayer AG a décidé de ne pas continuer l'accord conclu avec NicOx sur le NCX 4016 (NO-aspirine). Bien que cette décision n'ait pas été liée à la performance du produit, NicOx doit désormais poursuivre le développement de ce produit elle-même.

Si la Société ne peut maintenir son accord avec AstraZeneca ou conclure de nouveaux accords, elle pourra avoir à prendre elle-même en charge les activités de développement et de commercialisation des produits à ses frais, ce qui augmentera ses besoins en capitaux et lui imposera de réduire ses activités de développement dans d'autres domaines. La résiliation d'un accord de collaboration pourrait également susciter une publicité négative pour la Société ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le cours de ses actions.

Même si la Société cherche à obtenir des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces clauses peuvent ne pas apporter une protection suffisante. Par exemple, dans l'accord avec AstraZeneca la clause de non-concurrence ne s'applique pas aux activités de Zeneca plc au moment de sa fusion avec Astra AB, ni aux activités exercées par une société au moment de la fusion avec Astra AB. Aussi, AstraZeneca pourrait, dans ces circonstances limitées, développer des dérivés AINS donneurs d'oxyde nitrique dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, ce qui aurait un effet négatif significatif sur l'activité de la Société.

De plus, si l'un de ses produits entrait en essais cliniques de Phase III ou était commercialisé, NicOx dépendrait de tiers pour les fabriquer en quantités suffisantes. La Société ne dispose pas d'infrastructures ou de l'expérience nécessaire pour fabriquer des produits pour des essais cliniques à grande échelle ou en quantité industrielle et ne peut garantir que les produits développés par la Société ou ses licenciés seront fabriqués en quantité industrielle à un coût acceptable. La fabrication de médicaments intégrant le concept d'oxyde nitrique de NicOx devra être en conformité avec les *Good Manufacturing Practices* (GMP ou bonnes pratiques de fabrication) qui sont complexes, longues et coûteuses ainsi qu'avec les autres réglementations, autorisations et normes imposées par l'autorité publique compétente des pays de fabrication et de distribution. Lorsque la Société dépend de tiers pour la fabrication des produits, sa capacité à être en conformité avec les prescriptions réglementaires peut être limitée. En outre, la capacité de la Société à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentielles peut être affectée de manière significative si, par exemple, la Société ne peut conserver des relations avec les fabricants disposant des installations et de la compétence requises ou si des différends contractuels surviennent ou si d'autres événements viennent faire obstacle à la fabrication sous contrat.

La Société dépend également pour partie de collaborateurs scientifiques extérieurs (tels que les chercheurs dans les universités et les organismes de recherche clinique) dans certains domaines particulièrement pertinents pour le plan de développement de produits futurs de la Société. La concurrence pour l'accès à ces collaborateurs est forte et il ne peut être garanti que la Société sera en mesure de maintenir ses relations à des conditions acceptables. Ces collaborateurs extérieurs peuvent généralement mettre un terme à tout moment à cette collaboration. En conséquence, la Société n'a qu'un contrôle limité sur leurs activités et peut s'attendre à ce que seule une partie de leur temps soit consacrée aux activités de recherche et développement de la Société.

#### 4.2.12 Responsabilité du fait des produits et assurance

L'activité de la Société l'expose à la mise en jeu de sa responsabilité, notamment la responsabilité du fait des produits et la responsabilité pour atteinte à l'environnement, inhérente aux tests, et à l'utilisation de produits thérapeutiques à usage humain. La Société n'envisage pas de difficulté dans le futur pour maintenir un niveau d'assurance satisfaisant pour couvrir sa responsabilité à ce titre, mais elle ne peut toutefois garantir qu'à l'avenir elle pourra obtenir et maintenir une assurance suffisante à des conditions acceptables ou que l'assurance souscrite fournira une protection suffisante contre les conséquences financières de la mise en jeu de sa responsabilité. Le défaut d'obtention d'une couverture à un coût acceptable pourrait exposer la Société à des responsabilités importantes qui pourrait la contraindre à ne pas pouvoir commercialiser tout ou partie de ses produits et qui aurait un effet négatif significatif sur l'activité de la Société.

#### 4.2.13 Incertitude sur les politiques de remboursement des médicaments et sur les réformes des systèmes d'assurance maladie

Le succès de la Société pour la commercialisation de ses produits et pour son acceptation par le marché dépend, pour partie, de l'accord des autorités en charge de l'assurance maladie, des assurances privées et des autres organismes similaires sur le prix des produits et leur taux de remboursement. Les États et tiers-payants essaient de contenir les dépenses de santé en limitant et en refusant la couverture des nouveaux produits. À la connaissance de la Société, il n'existe actuellement aucun produit incluant la technologie d'oxyde nitrique de la Société sur le marché et donc pas d'antécédent de remboursement à ce jour. La Société ne peut garantir qu'elle-même, ses partenaires ou ses licenciés obtiendront un remboursement satisfaisant pour les produits de la Société, et pour cette raison l'acceptation de ces produits par le marché pourrait s'en trouver affectée.

De plus, sur certains marchés européens et autres marchés, le prix et le choix des prescriptions sont contrôlés par l'État. Le renforcement du contrôle sur le prix des produits pharmaceutiques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, que ce soit directement pour les produits qu'elle commercialiserait ou indirectement sur le niveau des redevances qu'elle pourrait tirer de ses partenariats.

#### 4.2.14 Fluctuation des cours

Tout événement concernant la Société, ses concurrents ou le marché en général, et le secteur des biotechnologies et pharmaceutique en particulier, peut avoir un effet négatif sur le cours des actions de la Société. Le cours des actions peut fluctuer en réponse à des événements, tels que :

- des résultats de recherche ou d'essais cliniques,
- le développement par d'autres sociétés d'innovations technologiques ou de nouveaux produits qui peuvent rendre les produits potentiels de la Société plus difficilement commercialisables,
- des modifications de la réglementation,
- des annonces concernant la réforme de l'assurance maladie,
- de nouveaux développements concernant les droits de propriété intellectuelle,
- des litiges, ou
- des variations des résultats d'exploitation de la Société ou de ses concurrents.

#### 4.3 PROCÉDURES EN COURS

Suite à la rupture du contrat de travail avec un salarié en septembre 2000 la Société est impliquée dans un litige prud'homal dont le jugement doit intervenir au cours de l'année 2002. Une provision d'un montant de €112 000 a été constituée à ce titre au 31 décembre 2000.

Au cours de l'exercice 2001, la société NicOx S.A. a fait l'objet d'un contrôle fiscal couvrant la période du 1er janvier 1998 au 31 décembre 2000. Une notification de redressement a été reçue en décembre 2001, pour un montant total de €929 000. La Société a contesté l'ensemble de ces redressements qu'elle estime infondés. En conséquence, aucune provision n'a été constatée à ce titre au 31 décembre 2001. Il subsiste néanmoins une incertitude liée au dénouement de ce contrôle fiscal.

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre fait exceptionnel ou de litige ayant eu ou susceptible d'avoir une incidence significative sur son activité, son patrimoine, sa situation financière ou ses résultats ou ceux de son groupe.

#### 4.4 PERSONNEL

L'effectif de NicOx est le suivant :

	31 décembre		
	1999	2000	2001
Recherche et Développement	14	20	30
Autres services	6	13	15
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>33</b>	<b>45</b>

Au 31 décembre 2001, NicOx emploie 45 personnes, en contrat à durée indéterminée, à plein temps (25 en France, 18 en Italie et 2 aux États-Unis), dont 30 personnes en recherche et développement et 15 personnes à la Direction et dans les services administratifs.

Au cours de l'exercice 2001, la Société a recruté 15 personnes et 5 personnes ont quitté la Société.

Les charges de personnel s'élèvent respectivement à €1 164 000, €2 013 000 et €3 279 000 en 1999, 2000 et 2001. Le ratio charges de personnel/effectif total pour les 3 derniers exercices est respectivement de €58 200 en 1999, €61 000 en 2000 et €72 867 en 2001.

En vertu de la loi n° 98-461 du 13 juin 1998 d'orientation et d'incitation relative à la réduction du temps de travail et de la loi n° 2000-37 du 19 janvier 2000 relative à la réduction négociée du temps de travail, la société NicOx S.A. est passée aux 35 heures de travail par semaine à compter du 1er août 2001 dans le cadre d'un accord de réduction du temps de travail signé le 20 juillet 2001.

#### 4.5 POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR

D'un point de vue stratégique NicOx va poursuivre le développement de certains candidats médicaments préalablement sélectionnés (essais cliniques de Phase II compris), avant de conclure de nouvelles collaborations, de manière à maximiser le retour sur investissements de son portefeuille de produits en développement. NicOx a aujourd'hui 6 composés en phase de développement clinique chez l'Homme (dont 3 en Phase II) et 3 nouveaux médicaments candidats prometteurs en développement préclinique avancé sélectionnés pour entrer en essais cliniques chez l'Homme en 2002. Pour les produits visant des marchés larges tels que la douleur et l'inflammation, et les maladies cardio-vasculaires, NicOx va chercher à développer des partenariats avec des groupes pharmaceutiques internationaux. Pour les produits destinés à des marchés spécialisés tels que la dermatologie et l'incontinence urinaire, NicOx va rechercher des accords qui lui permettront de garder des droits commerciaux futurs significatifs.

Parallèlement, NicOx prévoit d'élargir ses travaux internes de recherche et développement dans des domaines clefs tels que les affections liées à un dysfonctionnement de l'endothélium, afin de consolider son leadership technologique et préparer sa croissance future.

En terme d'organisation, tout en renforçant sa structure par le recrutement de personnel qualifié, NicOx continuera à s'appuyer sur l'externalisation de la plupart de ses activités de recherche et développement auprès d'un réseau de centres de recherche et d'organismes de développement cliniques renommés. La Société prévoit de continuer à renforcer ses installations de recherche et développement dans le domaine de la synthèse chimique, du dépistage et de la caractérisation des composés. Ces activités seront conduites dans son centre de recherche à Milan, en Italie.

La part des dépenses de recherche et développement dans la politique d'investissement s'établit sur les trois derniers exercices clos au 31 décembre 1999, 2000 et 2001 respectivement à 68 %, 77 % et 78 % du total des dépenses opérationnelles.

Les bureaux de la filiale américaine permettront d'intensifier le développement de la Société aux Etats-Unis et de coordonner les relations avec les communautés financière et scientifique locales et avec l'industrie pharmaceutique.

D'un point de vue financier, la Société anticipe une augmentation significative et continue de ses dépenses de recherche et développement avant la mise sur le marché de son premier produit. La Société estime que cette première mise sur le marché pourrait avoir lieu en 2005. Cette augmentation prévisible des dépenses s'explique par le fait qu'une part significative du budget de recherche et développement sera affectée au financement de nouveaux programmes, et qu'au fur et à mesure de la progression des travaux de recherche, de nombreux nouveaux candidats médicaments issus du portefeuille de recherche entreront en phase de développement. Cette augmentation s'explique également par la stratégie de la Société de maximiser le retour sur investissements de son portefeuille de produits existants, en concluant de nouveaux accords de collaborations avec des partenaires pharmaceutiques sur une sélection de candidats médicaments ciblant des marchés importants, et en poursuivant elle-même le plus en avant possible l'avancement des programmes de développement sur les autres candidats médicaments existants, dans certains cas jusqu'à l'achèvement des essais cliniques de Phase II. Le montant des dépenses de la Société pourrait toutefois différer de façon significative en fonction de l'avancement des études cliniques et précliniques sur ses candidats médicaments, de sa situation financière et des conditions du marché. Les dépenses de recherche et développement de la Société afférentes aux composés licenciés à AstraZeneca seront supportées directement par cette dernière. Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaborations sur certains de ses produits, elle anticipe que les partenaires choisis prendront en charge la plupart si ce n'est l'intégralité des coûts de développement à venir sur ces composés.

En terme de revenus, les paiements à la réalisation d'objectifs de développement dans le cadre du contrat de licence et de développement avec AstraZeneca devraient constituer la principale source de revenus de la Société dans les années à venir. En accord avec sa stratégie, la Société cherche à conclure des accords de collaboration avec d'autres partenaires ce qui pourrait générer des revenus supplémentaires. Il ne peut toutefois être donné aucune garantie sur ce point. La date des paiements liés à la réalisation d'objectifs de développement ne peut être prévue avec certitude. Ces paiements peuvent même ne pas avoir lieu si les objectifs de développement des produits ne sont pas atteints. La Société ne prévoit pas de nouveau paiement échelonné avant l'entrée en Phase III de son composé HCT 3012/AZD3582, sauf en cas de nouvel accord de collaboration. En outre, il est peu vraisemblable que ces paiements, même s'ils sont versés dans les délais prévus, couvrent l'intégralité des dépenses de recherche et développement de l'ensemble des projets de la Société. La Société ne recevra aucune redevance sur les ventes de produits en développement avec AstraZeneca avant l'obtention des approbations réglementaires nécessaires et la mise sur le marché de ces produits. La Société pense qu'aucun de ces produits ne sera mis sur le marché avant 2005. Le calendrier d'obtentions des autorisations réglementaires ne peut être garanti.

NicOx prévoit des pertes au moins jusqu'en 2004 et peut-être au-delà. L'adéquation entre les besoins futurs en capitaux de la Société, le calendrier et le montant des investissements et ses capitaux disponibles dépend de nombreux facteurs, notamment l'avancement et l'ampleur des programmes de recherche et développement de la Société, sa capacité à développer et à conserver des partenaires stratégiques et des accords de collaboration, le développement et la commercialisation de nouveaux composés issus de ses programmes ou collaborations, ses développements technologiques, du dépôt de demandes de brevets et de leurs obtentions ainsi que de l'obtention et du maintien des brevets et autres droits de la propriété intellectuelle.

#### 4.6 EVENEMENTS RECENTS DEPUIS LA CLOTURE DE L'EXERCICE

- 7 janvier 2002 :

Obtention de l'accord de la FDA pour initier des essais cliniques aux Etats-Unis (obtention d'une IND) avec le HCT 1026, dans le traitement de l'incontinence urinaire.

- 14 février 2002

Publication des premiers résultats de Phase I pour le NCX 1015 dans les entéropathies inflammatoires chroniques (sous sa forme lavement) et de résultats précliniques prometteurs dans l'arthrite. Annonce du développement d'une forme orale pour les deux indications: les entéropathies inflammatoires chroniques et l'arthrite.

- 2 avril 2002

Annonce de résultats cliniques de Phase IIa positifs pour le HCT 1026 dans l'hyperactivité vésicale.

- 16 avril 2002.

Annonce de résultats cliniques de Phase I/IIa positifs pour le NCX 4016 qui démontrent que ce composé réduit l'inflammation endothéliale et possède des propriétés anti-thrombotiques.

Annonce également du début d'une étude de Phase II dans les artéropathies périphériques symptomatiques.

- 21 mai 2002.

Les premiers résultats cliniques (Phase I) relatifs au composé AZD3582, en développement avec AstraZeneca, ont été présentés lors de la «Digestive Disease Week» qui s'est tenue du 19 au 22 mai à San Francisco. Ce composé est le premier médicament d'une nouvelle classe d'analgésiques et d'anti-inflammatoires, CINODs (COX-inhibiting nitric oxide donators), destinés au traitement de la douleur aiguë et chronique. Ces premiers résultats ont montré une excellente tolérance gastro-intestinale chez l'Homme.

- 22 mai 2002

NicOx a annoncé que le NCX 4016, son dérivé nitré de l'aspirine, a une excellente tolérance gastro-intestinale chez l'Homme. Les résultats de cette étude endoscopique de Phase I ont été présentés à San Francisco lors de la « Digestive Disease Week » qui s'est tenue du 19 au 22 mai..

- 23 mai 2002

NicOx a annoncé la signature d'un accord de co-développement et de licence avec Axcan –société canadienne spécialisée en gastro-entérologie-pour le NCX 1000, dérivé nitré de l'acide ursodéoxycholique, dans le traitement des affections hépatiques chroniques. Selon les termes de cet accord, NicOx donne à Axcan une licence exclusive pour la commercialisation du NCX 1000 au Canada et en Pologne et, une option pour une licence exclusive concernant le marché américain. Cette option pourra être exercée à la fin des études «proof of concept » de Phase II.

NicOx conserve les droits pour le reste du monde, ce qui inclut l'Asie/Pacifique et l'Europe à l'exception de la France où Axcan et NicOx se partageront des droits de co-exclusivité. Axcan et NicOx partageront les coûts relatifs au développement du NCX 1000 jusqu'à la fin des études de Phase II. Les essais de Phase III et les procédures d'enregistrement seront réalisées par Axcan dans les territoires géographiques licenciés. Axcan effectuera des paiements pour la licence, l'option et versera des paiements d'étapes à NicOx. Ces versements seront liés au franchissement de divers stades de développement. Ils pourront s'élever à un total de USD 19 millions en supposant l'exercice de l'option pour les États-Unis et le développement des deux indications (hypertension portale et hépatite C).

NicOx touchera également des redevances qui se monteront à 12% des ventes nettes d'Axcan dans les territoires géographiques licenciés, pendant toute la durée de validité du brevet.

#### 4.7 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES

Voir paragraphe 3.3.4.



## **CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS**

### **5.1 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ**

Les commentaires qui suivent portent sur les comptes consolidés de NicOx qui figurent dans le présent document de référence.

#### **Présentation générale**

NicOx, constituée en février 1996, est une société de recherche et de développement pharmaceutique. Les résultats financiers historiques de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et de développement et des revenus limités provenant de ses partenariats avec des sociétés pharmaceutiques.

Lors de son introduction sur le Nouveau Marché d'Euronext Paris en novembre 1999, la Société a levé €33,2 millions. En mai 2001, NicOx a réalisé une nouvelle augmentation de capital par appel au marché pour un montant brut global de €59,33 millions. Ces apports de fonds ont facilité l'accélération du développement de certains produits et ont permis de renforcer l'infrastructure de la Société. Avec €69,2 millions de trésorerie disponible au 31 décembre 2001, NicOx va poursuivre sa croissance avec l'objectif de devenir une société pharmaceutique intégrée. La Société anticipe une augmentation continue de ses dépenses opérationnelles du fait de sa stratégie consistant à conduire elle-même plus en avant le développement clinique (Phase II incluse) de ses candidats médicaments avant de rechercher des partenariats, et dans une moindre mesure avec l'accroissement de ses capacités de recherche avec l'ouverture de son centre de recherche à Milan.

La stratégie de la Société consiste à sous-traiter l'essentiel de ses études de recherche et développement par recours à des collaborateurs extérieurs. Les dirigeants estiment que cette stratégie permet un efficace contrôle des coûts en fonction de l'évolution des programmes de développement.

Les résultats d'un exercice ne sont pas nécessairement comparables aux résultats d'un autre exercice dans la mesure où les dépenses de la Société dépendent des activités de recherche et de développement et où le montant annuel des revenus provenant du contrat de recherche et de développement avec AstraZeneca peut varier au cours des prochains exercices. De plus, les résultats des exercices précédents ne sont pas nécessairement représentatifs des résultats futurs de la Société.

#### **Commentaires sur les résultats**

##### *Exercices clos au 31 décembre 2001 et 2000*

NicOx n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2001, contre un chiffre d'affaires de €5,6 millions en 2000. En effet, comme prévu dans le plan de développement, NicOx n'a perçu en 2001 aucun paiement échelonné lié à la réalisation d'objectifs de développement dans le cadre de l'accord signé avec AstraZeneca.

Les dépenses de recherche et développement se sont élevées à €12,3 millions pour l'exercice 2001, contre €7,8 millions en 2000. Cette augmentation est principalement consécutive à l'avancée du développement clinique de plusieurs composés de la Société avec, en particulier, le début des études cliniques de Phase II pour le NCX 4016 (un dérivé nitré de l'aspirine) et la poursuite des études de Phase II pour le HCT 1026 (un dérivé nitré du flurbiprofène). Les dépenses de recherche ont également progressé en 2001 en raison d'investissements dans des équipements de laboratoires et du recrutement de nouveaux chercheurs en chimie et en pharmacologie pour le centre de recherche de la société à Milan en Italie. NicOx a renforcé ses équipes de recherche et développement avec le recrutement de nouveaux collaborateurs pour diriger ses programmes de plus en plus nombreux. Au 31 décembre 2001, la Société employait 17 personnes dans son département recherche et 13 dans son département développement contre respectivement 11 personnes en recherche et 9 personnes en développement à la même date en 2000.

L'augmentation des frais commerciaux et administratifs, qui passent à €3,4 millions en 2001 contre €2,4 millions en 2000, résulte notamment de l'augmentation des dépenses de Corporate Communication et de l'intensification des activités de Business Development.

Les dépenses opérationnelles de NicOx ont atteint €15,7 millions en 2001 contre €10,2 millions en 2000. Cette progression provient essentiellement de l'augmentation des frais de recherche et développement.

Les produits financiers ont augmenté de €1,6 millions pour atteindre €2,3 millions en 2001 contre €0,7 million en 2000. Cette augmentation est due pour la plus grande partie aux revenus financiers provenant des placements réalisés avec le produit net de l'augmentation de capital par appel au marché réalisée en mai 2001 qui a généré un apport net de €55,3 millions.

En 2001 la Société a réalisé un gain de change de €0,1 million contre une perte de change de €0,3 million en 2000.

NicOx a enregistré un crédit d'impôt recherche de €1,8 million en 2001, comparé à €1,2 million en 2000. Cette augmentation est liée à l'avancement des programmes de recherche et développement de l'entreprise en 2001. Au 31 décembre 2001, la Société dispose d'une créance sur l'Etat français d'un montant de €3,6 millions. Cette créance peut être utilisée pour compenser un impôt dû, ou faire l'objet d'un remboursement en cas de non utilisation dans la quatrième année suivant sa constatation.

Les pertes nettes de NicOx ont été de €11,5 millions en 2001 contre €3,0 millions en 2000. Cette augmentation des pertes nettes s'explique par la progression des dépenses opérationnelles de la Société et par l'absence de chiffre d'affaires en 2001.

### *Exercice clos au 31 décembre 2000 et 1999*

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2000 était de € 5,6 millions contre € 0,2 million en 1999. Cette augmentation significative du chiffre d'affaires en 2000 provient de la facturation de deux paiements échelonnés sur l'exercice, suite à l'avancement du programme de développement en cours avec AstraZeneca. En effet, conformément au contrat de licence signé avec AstraZeneca en octobre 1998, suite au début des essais cliniques de Phase I sur le composé HCT 3012/AZD3582, AstraZeneca a versé en juin 2000 une somme de USD 2 millions à NicOx. La Société a également facturé en décembre 2000 une somme de USD 3 millions à AstraZeneca suite à la décision de débiter les essais cliniques de Phase II sur ce composé. Le versement correspondant est intervenu le 2 janvier 2001.

Les dépenses de recherche et développement se sont élevées à € 7,8 millions pour l'exercice 2000, soit une augmentation de 152 % comparés aux dépenses de € 3,1 millions en 1999. Avec six candidats médicaments en développement clinique en 2000 contre trois en 1999, les dépenses de recherche et développement ont augmenté principalement du fait de l'accroissement des dépenses de collaboration externe pour les études précliniques et cliniques sur ces composés. Les dépenses de recherche et développement ont également progressé en 2000 par rapport à 1999 avec le recrutement de nouveaux salariés pour diriger l'avancement des différents programmes de recherche et développement de la Société. Au 31 décembre 2000, la Société employait 20 personnes dans son département recherche et développement contre 14 personnes à la même date en 1999.

La Société anticipe une augmentation continue de ses dépenses de recherche et développement, en raison de l'avancement préclinique et clinique des programmes de développement sur les candidats médicaments actuels du portefeuille des produits de la Société, du démarrage de nouveaux programmes de recherche avec des universités et des centres de recherche, et du recrutement de personnel pour diriger la recherche et le développement de ces programmes. L'augmentation des frais commerciaux et administratifs, qui passent à € 2,4 millions en 2000 contre € 1,4 million en 1999, résulte d'une part de la progression des dépenses liées au statut de société faisant appel public à l'épargne à la suite de l'introduction en bourse de la Société en novembre 1999 (notamment en ce qui concerne les postes communication, honoraire juridique, audit et service bancaire dans le cadre des contrats de tenue de marché et de liquidité signés avec les banques) et d'autre part de la mise en place au cours de l'exercice 2000 d'un département Corporate Development destiné à développer les relations avec des sociétés pharmaceutiques afin de favoriser de nouveaux partenariats.

Les dépenses opérationnelles de la Société ont augmenté pour atteindre € 10,2 millions en 2000 contre € 4,5 millions en 1999. Cette progression est principalement imputable à l'augmentation des frais de recherche et développement.

L'augmentation des produits financiers qui se sont élevés à € 0,7 million en 2000 contre € 0,3 million en 1999 provient de l'investissement sous forme de valeurs mobilières de placement, certificats de dépôts et fonds commun de placements monétaires et obligataires, de la trésorerie disponible provenant du produit net de l'offre publique réalisée en novembre 1999 et des versements reçus du partenariat avec AstraZeneca en 2000. Les pertes de change de € 0,3 million enregistrées en 2000 sont principalement dues à la différence de change constatée sur le paiement échelonné de USD 2 millions reçu en juin 2000 de AstraZeneca, et à la réévaluation à la clôture de l'exercice de la créance de USD 3 millions représentant le deuxième paiement échelonné payable à la Société par AstraZeneca comme indiqué ci-dessus.

La Société a enregistré un crédit d'impôt recherche de € 1,2 million en 2000, comparé à € 0,5 million en 1999. Cette augmentation est liée à la progression des programmes de recherche et développement de la Société en 2000. Au 31 décembre 2000, la Société dispose d'une créance sur l'Etat français d'un montant de € 1,7 million. Cette créance peut être utilisée pour compenser un impôt dû ou faire l'objet d'un remboursement en cas de non utilisation dans la quatrième année suivant sa constatation.

Les pertes de NicOx ont diminué en 2000 pour atteindre €3 millions contre €3,6 millions en 1999. Cette diminution des pertes, malgré la progression des dépenses opérationnelles de la Société, s'explique par l'augmentation significative du chiffre d'affaires réalisé en 2000.

### **Trésorerie et ressources en capitaux**

La Société a financé jusqu'à présent le développement de ses activités par des placements privés d'actions, par les paiements reçus dans le cadre des deux contrats de licence et de développement avec AstraZeneca et Bayer, (le contrat avec Bayer ayant pris fin le 20 septembre 1999), et par les offres au public d'actions à l'occasion de sa cotation au Nouveau Marché en novembre 1999 et d'un nouvel appel au marché en mai 2001. Depuis sa création en février 1996, la Société a reçu un montant brut global de €8,3 millions provenant des placements privés d'actions, un montant de €33,2 millions provenant du produit brut de l'offre d'actions au public en novembre 1999 et un montant de €59,33 millions provenant de l'augmentation de capital en numéraire réalisée par appel au marché en mai 2001.

La Société a également reçu des paiements dans le cadre des contrats de licence et développement pour un montant global de €8,3 millions. Dans la cadre de l'accord avec AstraZeneca, la Société ne recevra pas de nouveau paiement échelonné avant l'entrée en Phase III du composé HCT 3012/AZD3582, qui ne devrait pas intervenir avant 2003.

La Société enregistre des pertes nettes depuis sa création et son déficit cumulé s'élève à €20,9 millions au 31 décembre 2001. Ce déficit a été réduit lors de la réalisation de la réduction de capital de €2,6 millions par imputation à due concurrence des pertes inscrites au poste « report à nouveau » décidée lors de l'assemblée générale du 28 mai 1999. La Société prévoit des pertes au moins jusqu'en 2004 et peut être au-delà. En outre, l'importance des pertes futures ainsi que le délai nécessaire à la Société pour réaliser des bénéfices sont incertains.

Les dettes enregistrées par la Société sont principalement des dettes d'exploitation à court terme à échéance annuelle. Au 31 décembre 2001, les dettes à court terme de la Société s'élevaient à €4,7 millions, dont €3,7 millions vis-à-vis des fournisseurs et de collaborateurs extérieurs, €0,6 million vis-à-vis des salariés et assimilés, et €0,2 million de dettes fiscales. La Société n'a pas contracté d'emprunt et les engagements de crédit bail au 31 décembre 2001 s'élèvent à €0,2 million.

Au 31 décembre 2001, la trésorerie de la Société s'élevait à €69,2 millions. Cette trésorerie est constituée principalement par des liquidités et des valeurs mobilières de placement, telles que des billets de trésorerie, des fonds communs de placements monétaires et obligataires. La trésorerie est principalement utilisée pour couvrir les dépenses de recherche et développement, les frais commerciaux, les frais généraux et administratifs et les frais liés à la promotion de l'activité. Les dépenses de recherche et développement afférentes au composé HCT 3012/AZD3582 et au composé secondaire susceptible d'être sélectionné par AstraZeneca, seront supportées directement par AstraZeneca. Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaboration sur certains de ses produits, elle anticipe que les partenaires choisis prendront en charge la plupart si ce n'est l'intégralité des coûts de développement à venir sur ces composés. En attendant la signature de nouveaux partenariats sur certains de ses composés, la Société continuera à supporter l'intégralité de leurs coûts de développement. Etant donné la stratégie adoptée par la Société de conduire elle-même plus en avant le développement clinique de ses composés avant de rechercher de nouveaux accords de collaboration, la Société s'attend à une augmentation de ses dépenses opérationnelles.

Le taux d'utilisation de la trésorerie, défini par référence au compte de résultat (ou au tableau des flux de trésorerie), représente la trésorerie moyenne consommée par la Société pour ses activités. Le taux d'utilisation de la trésorerie est calculé en soustrayant des pertes nettes de la Société, les ajustements pour les amortissements et provisions sur l'agencement des constructions et équipements, les provisions pour risques et charges, le crédit d'impôt recherche à recevoir et l'impôt différé comptabilisés sur l'exercice, et les revenus afférents à l'exercice (afin de prendre en compte l'incertitude des revenus perçus par la Société). Le taux d'utilisation de la trésorerie de la Société a atteint €13,2 millions en 2001 contre €9,7 millions en 2000 et €4,3 millions en 1999. Cette augmentation s'explique essentiellement par l'accroissement des dépenses de recherche et de développement de la Société.

La Société anticipe que son taux d'utilisation de la trésorerie continuera d'augmenter de manière significative en raison de sa stratégie consistant à poursuivre elle-même plus en avant le développement clinique d'un plus grand nombre de ses composés.

Les paiements à la réalisation d'objectifs de développement dans le cadre du contrat de licence et de développement avec AstraZeneca devraient constituer la principale source de revenus de la Société dans les années à venir. En accord avec sa stratégie, la Société cherche à conclure des accords de collaboration avec d'autres partenaires, ce qui pourrait générer des revenus supplémentaires. Il ne peut toutefois être donné aucune garantie sur ce point. La date des paiements liés à la réalisation d'objectifs de développement ne peut être prévue avec certitude. Ces paiements peuvent même ne pas avoir lieu si les objectifs de développement des produits ne sont pas atteints. La Société ne prévoit pas de nouveau paiement échelonné avant l'entrée en Phase III de son composé HCT 3012/AZD3582, sauf en cas de nouvel accord de collaboration, ce qui ne devrait pas intervenir avant 2003. En outre, il est peu vraisemblable que ces paiements, même s'ils sont versés dans les délais prévus, couvrent l'intégralité des dépenses de recherche et développement de l'ensemble des projets de la Société. La Société ne recevra aucune redevance sur les ventes de produits en développement avec AstraZeneca avant l'obtention des approbations réglementaires nécessaires et la mise sur le marché de ces produits. La Société pense qu'aucun de ces produits ne sera mis sur le marché avant 2005. Le calendrier d'obtention des autorisations réglementaires ne peut être garanti.

L'adéquation entre les besoins futurs en capitaux de la Société, le calendrier et le montant des investissements et ses capitaux disponibles dépend de nombreux facteurs, notamment l'avancement et l'ampleur des programmes de recherche et développement de la Société, sa capacité à développer et à conserver des partenaires stratégiques et des accords de collaboration, le développement et la commercialisation de nouveaux composés issus de ses programmes ou collaborations, ses développements technologiques, du dépôt de demandes de brevets ainsi que de l'obtention et du maintien des brevets et autres droits de la propriété intellectuelle.

La Société anticipe une augmentation significative et continue de ses dépenses de recherche et développement avant la mise sur le marché de son premier produit. La Société estime que cette première mise sur le marché pourrait avoir lieu en 2005. Cette augmentation prévisible des dépenses s'explique par le fait qu'une part significative du budget de recherche et développement sera affectée au financement de nouveaux programmes, et qu'au fur et à mesure de la progression des travaux de recherche, de nombreux nouveaux candidats médicaments issus du portefeuille de recherche entreront en phase de développement. Cette augmentation s'explique également par la stratégie de la Société de maximiser le retour sur investissements de son portefeuille de produits existants, en concluant de nouveaux accords de collaborations avec des partenaires pharmaceutiques sur une sélection de candidats médicaments ciblant des marchés importants, et en poursuivant elle-même le plus en avant possible l'avancement des programmes de développement sur les autres candidats médicaments existants, dans certains cas jusqu'à l'achèvement des essais cliniques de Phase II. Le montant des dépenses de la Société pourrait toutefois différer de façon significative en fonction de l'avancement des études cliniques et précliniques sur ses candidats médicaments, de sa situation financière et des conditions du marché. Les dépenses de recherche et développement de la Société afférentes aux composés licenciés à AstraZeneca seront supportées directement par cette dernière.

## **Risques de marché**

La devise dans laquelle NicOx effectue sa communication financière est l'euro. La majorité des dépenses de la Société sont libellées en euros. Les revenus provenant de l'accord avec AstraZeneca sont libellés en dollars américains. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact plus ou moins significatif sur le résultat d'exploitation de la société en cas de paiement suite à la réalisation d'un objectif de développement par AstraZeneca. Les dépenses de la Société correspondant aux frais d'exploitation de sa filiale américaine sont effectuées en dollars américains. Pour le moment ces opérations ne représentent qu'une part non significative des dépenses opérationnelles de NicOx et l'impact sur le résultat de la Société en cas de fluctuation de l'euro par rapport au dollar est peu significatif.

La Société n'a pas contracté d'emprunt auprès d'établissement de crédit. Le seul risque associé à une variation des taux d'intérêts ne concerne qu'une diminution éventuelle des produits financiers perçus par la Société en cas d'une baisse des taux d'intérêts.

## 5.2 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS

**Ernst & Young Audit**  
Porte de l'Arenas  
455, Promenade des Anglais  
B.P. 3092  
06202 Nice Cedex 3  
S.A. au capital de €2 784 960 R.C.S. Paris B 344 366 315  
Commissaire aux Comptes  
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

**Befec – Price Waterhouse**  
Membre de PricewaterhouseCoopers  
Tour AIG  
34 place des Corolles  
92908 Paris – La Défense Cedex  
S.A. au capital de €1 255 230 R.C.S. Paris B 672 006 483  
Commissaire aux Comptes  
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

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

**Exercice clos le 31 décembre 2001**

*Aux Actionnaires*  
*NicOx SA*  
Espace Gaïa II  
2455 Route des Dolines  
06560 SOPHIA ANTIPOLIS

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société NicOx S.A. établis en euros, relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2001, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

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

Nous certifions que les comptes consolidés, établis conformément aux principes comptables généralement admis en France, sont réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Par ailleurs, nous avons procédé à la vérification des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Fait à Paris, le 28 mars 2002

Les Commissaires aux Comptes

**Ernst & Young Audit**

**Befec – Price Waterhouse**

Christine Blanc-Patin  
Associé

Jacques Denizeau  
Associé





## COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

## COMPTES DE RESULTAT CONSOLIDES (Normes françaises)

	Notes	Exercice clos au 31 décembre		
		1999	2000	2001
		€		
		<i>(en milliers à l'exception des données par</i>		
Produits de Recherche et Développement .....		227	5 610	-
Total des produits .....		227	5 610	-
Frais de Recherche et Développement .....		(3 139)	(7 790)	(12 267)
Frais commerciaux et administratifs .....		(1 447)	(2 367)	(3 406)
Total des frais opérationnels .....		(4 586)	(10 157)	(15 673)
Résultat d'exploitation .....		(4 359)	(4 547)	(15 673)
Résultat financier net .....	12	243	374	2 381
Résultat courant .....		(4 116)	(4 173)	(13 292)
Impôts .....		483	1 165	1 767
<b>Perte nette</b>		<b>(3 633)</b>	<b>(3 008)</b>	<b>(11 525)</b>
Actions en circulation .....		6 007 425	6 051 775	6 921 775
Perte par action (base).....		(0,6)	(0,5)	(1,7)

## COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

## TABLEAU DE VARIATION DE LA SITUATION NETTE CONSOLIDÉE (Normes françaises)

	<u>Actions ordinaires</u>		Primes liées au capital	Perte cumulées	Ecart de conversion cumulé	Total des capitaux propres consolidés
	Nombre	Montant				
€						
(en milliers à l'exception des nombres d'actions)						
<b>Au 31 décembre 1999.....</b>	<b>6 007 425</b>	<b>2 403</b>	<b>33 243</b>	<b>(3 779)</b>		<b>31 867</b>
Exercice de bons de souscription d'actions...	44 350	18	453			471
Ecart de conversion.....					5	5
Perte nette.....				(3 008)		(3 008)
<b>Au 31 décembre 2000.....</b>	<b>6 051 775</b>	<b>2 421</b>	<b>33 696</b>	<b>(6 787)</b>	<b>5</b>	<b>29 335</b>
Emission d'actions ordinaires.....	870 000	348	54 958			55 306
Ecart de conversion.....					(3)	(3)
Perte nette.....				(11 525)		(11 525)
<b>Au 31 décembre 2001.....</b>	<b>6 921 775</b>	<b>2 769</b>	<b>88 654</b>	<b>(18 312)</b>	<b>2</b>	<b>73 113</b>

## COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

## TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES (Normes françaises)

	Exercice clos au 31 décembre		
	1999	2000	2001
	€		
	(en milliers)		
Flux de trésorerie utilisé par les opérations d'exploitation :			
Perte nette .....	(3 633)	(3 008)	(11 525)
Élimination des éléments non monétaires :			
Amortissement des immobilisations incorporelles .....	-	5	9
Amortissement des immobilisations corporelles .....	25	8	125
Provision pour risques et charges .....	-	112	-
Augmentation (diminution) de la trésorerie provenant de :			
Créances clients .....	140	(3 187)	3 187
Stocks .....	-	-	(1 125)
Crédit d'impôt recherche à recevoir .....	(498)	(1 247)	(1 854)
Autres actifs à court terme .....	(324)	(301)	(1 219)
Charges constatées d'avance .....	(96)	(259)	(32)
Autres immobilisations financières .....	1	(95)	(58)
Ecart de conversion .....	-	5	(3)
Impôt différé passif .....	-	-	27
Dettes fournisseurs .....	758	1 462	1 076
Dettes fiscales et sociales .....	136	426	156
Compte courants des actionnaires .....	(46)	-	(11)
Autres dettes .....	74	(61)	(1)
Produits constatés d'avance .....	(227)	-	-
Flux de trésorerie net utilisé par les opérations d'exploitation .....	(3 690)	(6 140)	(11 248)
Flux de trésorerie utilisé par les opérations d'investissement :			
Acquisition d'immobilisations incorporelles .....	-	(9)	(20)
Acquisition d'immobilisations corporelles .....	(77)	(29)	(1 457)
Flux de trésorerie net utilisé par les opérations d'investissement .....	(77)	(38)	(1 477)
Flux de trésorerie généré par les opérations de financement :			
Emission d'actions .....	29 968	471	55 306
Crédit bail .....	0	0	182
Flux de trésorerie net généré par les opérations de financement .....	29 968	471	55 488
Augmentation (diminution) nette des disponibilités et valeurs mobilières de placement .....			
	26 201	(5 707)	42 763
Disponibilités et valeurs mobilières de placement, à l'ouverture .....	5 973	32 174	26 467
Disponibilités et valeurs mobilières de placement, à la clôture .....	32 174	26 467	69 230

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

#### NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDÉS

##### 1. NATURE DE L'ACTIVITE

NicOx, société anonyme de droit français créée en février 1996 et admise à la cote du Nouveau Marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999, est une société pharmaceutique émergente qui exploite les propriétés récemment découvertes de l'oxyde nitrique afin de développer des médicaments plus sûrs et plus efficaces. NicOx cible plusieurs marchés thérapeutiques majeurs tels que la douleur et l'inflammation, les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires, les entéropathies inflammatoires chroniques, l'incontinence urinaire, l'ostéoporose, certains désordres dermatologiques, certains désordres hépatiques, la maladie d'Alzheimer et le cancer du côlon.

##### 2. PRINCIPES COMPTABLES

Les comptes consolidés ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France. Ils sont établis conformément aux nouvelles règles de consolidation énoncées par le règlement n°99.02 du Comité de la Réglementation Comptable du 29 avril 1999 et mises en application à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2000.

###### 2.1. Méthode de consolidation

Les comptes consolidés de la Société comprennent en intégration globale les comptes de NicOx S.A. et l'ensemble de ses filiales. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

###### Tableau des filiales :

<b>Filiale consolidée</b>	<b>Date d'entrée dans le périmètre</b>	<b>Siège Social</b>	<b>Participation</b>	<b>Méthode de Consolidation</b>
NicOx S.r.l.	1999	Via Ariosto 21 – Bresso MI 20091 – Italie	100 %	Intégration Globale
NicOx Inc.	2000	502 Carnegie Center – suite 104 – Princeton New Jersey – USA (Delaware)	100 %	Intégration Globale
Metgrove Ltd.	2000	4th Floor Dollard House – Wellington Quay – Dublin 2 - Irlande	100 %	Intégration Globale

## 2.2. Conversion des comptes des filiales étrangères

Chaque filiale étrangère détermine son résultat dans la monnaie la plus représentative de son environnement économique, la monnaie fonctionnelle. La devise dans laquelle la Société effectue sa communication financière étant l'euro, les états financiers des filiales étrangères ont été convertis en euros selon les modalités suivantes : les actifs et passifs au cours de clôture (à l'exception des capitaux propres au taux de change historique) et les éléments du compte de résultat au cours moyens des exercices concernés. L'écart de conversion correspondant est enregistré dans les capitaux propres au poste « différence de conversion ».

## 2.3. Opérations en devises

L'ensemble des créances et dettes libellées en devises est converti aux cours de clôture. Les gains et pertes de change qui en résultent sont enregistrés en résultat ; toutefois, les différences de change qui résultent de la conversion des avances capitalisables consenties à des filiales consolidées sont portées directement au poste "Ecart de conversion" dans les capitaux propres.

Les pertes et gains de change sur opérations en devises sont comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise. Les engagements en devises autres que l'euro sont convertis au taux de clôture.

## 2.4. Chiffre d'affaires

Les redevances pour concessions de brevets correspondent aux revenus des licences d'exploitation accordées par la Société dans le cadre d'accords de partenariat de développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Le contrat en cours conclu avec le laboratoire AstraZeneca prévoit un paiement à la signature ainsi que des paiements par étapes.

Le paiement reçu à la signature du contrat correspond à un droit d'entrée non remboursable versé à la société en contrepartie de son engagement à renoncer à tout droit au développement des CINODs (COX-inhibiting nitric oxide donators), une nouvelle classe de médicaments dans le domaine de la douleur et de l'inflammation, relatifs à des composés sélectionnés par AstraZeneca. Ainsi, le paiement reçu a été intégralement reconnu en produit à la date de paiement.

Les rémunérations des travaux de recherche et développement effectués par la Société rémunèrent des coûts déjà engagés par celle-ci. Ces rémunérations non remboursables sont acquises à la Société et comptabilisées en produits au moment du passage à la phase suivante. Le contrat AstraZeneca est détaillé dans la note 4 de l'annexe.

## 2.5. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à des programmes de recherche et développement conclus avec des universités ou des centres de recherche. Ces programmes portent sur une ou plusieurs années et couvrent un ou plusieurs projets.

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges au fur et à mesure de la réalisation de la prestation, selon les informations fournies par l'université ou le centre de recherche.

## 2.6. Crédit d'impôt recherche

Les dépenses de recherche et développement ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche calculé sur l'augmentation des dépenses de recherche de l'année par rapport à la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée.

## 2.7. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées à leur valeur d'acquisition.

A la clôture, les valeurs mobilières de placement sont ajustées au cours moyen du dernier mois de l'exercice pour les titres cotés, et à la valeur probable de négociation pour les titres non cotés.

Les valeurs mobilières de placement constituent une réserve de liquidité pour la Société. En conséquence, les moins values latentes ne font pas l'objet de provisions pour dépréciation lorsqu'elles sont couvertes par des plus-values latentes.

Les valeurs mobilières de placement comprennent les actions propres détenues dans une perspective de régularisation de cours. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale et conformément aux autorisations des l'Assemblées Générales du 9 juin 2000 et du 29 juin 2001.

Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours à la clôture est inférieur au prix d'achat.

## 2.8. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles correspondent aux logiciels informatiques achetés par la Société. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur la base d'une durée d'utilisation de trois ans.

## 2.9. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable d'utilisation, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Équipement de laboratoire	Linéaire	5 ans
Matériel de transport	Linéaire	5 ans
Équipement informatique	Linéaire	5 ans
Équipement de bureau	Linéaire	10 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	10 ans

**COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001**

Les immobilisations prises en location sont comptabilisées comme des acquisitions lorsque les conditions des contrats correspondent à celles d'un achat assorti d'un crédit.

**2.10. Créances et dettes**

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

**2. 11. Résultat par action**

La Société se conforme aux dispositions de la norme No 128 du Financial Accounting Standard Board (FASB), intitulée «résultat par action». Dans la mesure où le résultat net est une perte, aucun résultat dilué par action n'a été calculé.

**2. 12. Impôts**

La Société utilise la méthode du report variable pour la comptabilisation de ses impôts. Cette méthode prévoit que les impôts différés sont calculés sur les différences existant entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs au bilan. Ces différences sont déterminées en fonction des dispositions fiscales et des taux d'impôt escomptés qui seront en vigueur au moment où ces différences s'inverseront. Les impôts différés actifs nets sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

**2.13. Stocks**

Les stocks sont évalués selon la méthode du coût moyen pondéré. Ils sont constitués de produits achetés et de matières premières stockés dans les locaux du centre de recherche à Milan en Italie. Les produits achetés sont des dérivés nitrés destinés à être utilisés lors des phases de tests précliniques et cliniques de la Société.

Une provision pour dépréciation est constatée lorsque les perspectives de consommation sont incertaines ou en cas de non-conformité ou de péremption. Aucune provision n'a été constatée à la clôture de l'exercice.

Au 31 décembre 2001 les stocks s'élèvent à € 1 125 000. Ils se décomposent en stocks de matières premières pour €68 000 et en stocks de produits pour €1 057 000. Il n'y avait pas de stock au titre des exercices précédents.

**3. ACQUISITION DE METGROVE LTD ET ECART D'ACQUISITION**

En janvier 2000, NicOx S.A. a acquis 100% des parts de Metgrove Ltd., une société de droit irlandais, pour un montant total de €255 000. Cette acquisition a généré un écart d'évaluation de €319 000, qui a été intégralement affecté au portefeuille de brevets détenu par cette société. La Société a comptabilisé cet écart en charges de recherche et développement, en raison des incertitudes sur les flux futurs de trésorerie que cet actif serait susceptible de dégager, conformément à sa politique de comptabilisation des brevets.



#### 4. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

En octobre 1998, la Société et AstraZeneca ont conclu un accord de licence et de développement. Aux termes de cet accord, AstraZeneca bénéficie d'une licence mondiale exclusive (à l'exception du Japon, où la licence est semi-exclusive) pour développer, fabriquer et commercialiser certains « COX-inhibiting nitric oxide donators » (CINODs). Selon les termes de cet accord, AstraZeneca s'engage à sélectionner au minimum deux composés en vue d'un développement devant être mené au moins jusqu'à la fin des essais cliniques de Phase II. La Société s'est engagée à renoncer à tout droit au développement des CINODs, dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, incorporant l'un de ses composés (autres que la NO-aspirine et certains composés liés) couverts par certains de ses brevets. Toutefois la Société est libre de développer des composés dans les domaines de la douleur et de l'inflammation qui ne sont pas des CINODs ou qui sont couverts par d'autres brevets. En contrepartie des droits qui lui sont accordés par la Société aux termes de cet accord, AstraZeneca a versé à la Société un droit d'entrée non remboursable de USD 2 millions lors de la signature de l'accord et s'est engagée à lui effectuer des paiements échelonnés à la réalisation de certains objectifs de développement pré-définis, et ce jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires.

Au cours du premier trimestre 2000, le composé HCT 3012/AZD3582, le premier composé d'une nouvelle classe d'analgésiques et d'anti-inflammatoires (CINODs) destinés au traitement de la douleur aiguë et chronique, a été sélectionné par AstraZeneca pour entrer en essai clinique de Phase I, et une demande d'IND (*Investigational New Drug*) pour débiter les essais cliniques a été déposée le 31 mars 2000 auprès des autorités réglementaires suédoises. Après l'approbation des autorités réglementaires suédoises, AstraZeneca a débuté en Suède, au cours du second trimestre 2000, les essais cliniques de Phase I sur ce composé. Conformément au contrat de licence signé en octobre 1998, après le début des essais cliniques de Phase I, AstraZeneca a versé en juin 2000 à la Société un paiement échelonné de USD 2 millions. La Société a également facturé en décembre 2000 une somme de USD 3 millions à AstraZeneca à la suite de la décision de débiter les essais cliniques de Phase II sur ce composé du fait des bons résultats obtenus sur des volontaires sains lors des études de Phase I. Le paiement de cette facture est intervenu le 2 janvier 2001. Depuis la signature de l'accord avec AstraZeneca en octobre 1998, la Société a reçu des paiements échelonnés pour un montant total de USD 7 millions. Selon les termes de cet accord si les produits sont développés jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires, la Société recevra des paiements échelonnés additionnels d'un montant global de USD 20 millions sur le premier produit et d'un montant global de USD 10 millions sur le second.

En outre, la Société percevra des redevances, à un taux de 12%, calculées sur les ventes nettes de produits commercialisés contenant un composé de la Société dans tout pays où le composé est couvert par un brevet (et ce pendant la durée du brevet) et où AstraZeneca assure elle-même, ou par l'intermédiaire de l'une de ses filiales, la distribution. Le taux de redevances sera limité à 10% des ventes nettes dans les pays où AstraZeneca confie la commercialisation des produits à un distributeur. La Société percevra par ailleurs des redevances à un taux de 4% sur les ventes nettes après expiration de brevet ainsi que dans les pays où le composé n'est pas protégé par un brevet. AstraZeneca devra verser des redevances à la Société sur les ventes dans tout pays jusqu'à la plus éloignée des deux échéances suivantes : (1) expiration du dernier brevet de la Société couvrant un composé commercialisé et (2) dix ans après la date de première commercialisation dans ce pays.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

5. IMMOBILISATIONS

Immobilisations corporelles :

	<b>31.12.99</b>	<b>31.12.00</b>	<b>31.12.01</b>
Matériel de laboratoire	32 249	52 096	835 099
Matériel de transport	-	-	226 400
Installations générales, agencement	79 607	87 080	265 385
Matériel de bureau, informatique, mobilier	112 900	102 824	371 618
<b>Total</b>	<b>224 756</b>	<b>242 000</b>	<b>1 698 502</b>

Amortissement des immobilisations corporelles :

	<b>31.12.99</b>	<b>31.12.00</b>	<b>31.12.01</b>
Matériel de laboratoire	3 295	10 649	50 379
Matériel de transport	-	-	60 119
Installations générales, agencement	13 425	19 149	14 265
Matériel de bureau, informatique, mobilier	28 515	21 573	51 679
<b>Total</b>	<b>45 235</b>	<b>51 371</b>	<b>176 443</b>

Les informations sur les engagements relatifs aux immobilisations financées par crédit bail sont décrites dans la note 13.

Les acquisitions d'immobilisations corporelles concernent principalement les investissements réalisés lors de l'ouverture du centre de recherche en Italie en septembre 2001.

Les dotations aux amortissements s'élèvent à €45 000, €58 000 et €148 000 respectivement au titre des exercices 1999, 2000 et 2001.

6. VALEURS MOBILIERES DEPLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement s'élèvent à €31 983 000, €26 046 000 et €69 037 000 respectivement au 31 décembre 1999, 2000 et 2001.

La plus-value latente globale non comptabilisée sur certaines valeurs mobilières de placement s'élève à € 316 000 et €500 000 respectivement au 31 décembre 2001 et 2000. Il n'y avait pas de plus-value ni de moins-value latente au 31 décembre 1999.

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

Au 31 décembre 2001, la Société détenait 4 234 actions propres valorisées à €48,88 chacune, soit une valeur de €207 000. Sur la période du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2001, la Société a racheté 35 080 actions pour une valeur de €2 175 000 et a revendu 31 492 actions pour une valeur de €1 988 000, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale.

Au 31 décembre 2000, NicOx détenait 806 actions propres valorisées à €80,10 chacune, soit une valeur de €65 000. Sur la période du 10 juin 2000 au 31 décembre 2000, NicOx a racheté 12 717 actions propres pour une valeur de €885 000 et a revendu 11 911 pour une valeur de €836 000.

## 7. CAPITAUX PROPRES

### 7.1 Généralités

A la clôture de l'exercice, le capital social est composé de 6 921 775 actions ordinaires de valeur nominale €0,4, entièrement libérées.

En mai 2001, la Société a procédé à l'émission de 870 000 actions nouvelles au prix de €68,20 par action. Cette opération a généré un apport net des frais d'augmentation de capital de €55 306 000.

Au cours de l'exercice 2000, certains salariés, administrateurs et membres du conseil scientifique ont exercé les bons de souscription d'actions qu'ils détenaient. 1 774 bons ont ainsi été exercés, donnant lieu à l'émission de 44 350 actions nouvelles. Il en a résulté une augmentation du capital cumulée de €17 740.

En décembre 1999, la Société a procédé à l'émission de 1 585 500 actions ordinaires à un prix de €20 par action, résultant de l'exercice partiel des bons de souscription d'action dans le cadre de l'option de sur-allocation consentie à Crédit Suisse First Boston, générant un apport de €3 170 000. En novembre 1999, la Société a procédé à l'émission de 1 500 000 actions ordinaires à un prix de €20 par action, dans le cadre de l'introduction à la cote du Nouveau Marché de la Bourse de Paris, générant un apport de €26 782 000, net des frais d'augmentation du capital. En mai 1999, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé diverses résolutions dans le cadre de la restructuration du capital suite à une opération de fusion, parmi lesquelles la réduction du capital social pour un montant de €2 599 000 par imputation à due concurrence des pertes inscrites au poste «report à nouveau» et réduction corrélative de la valeur nominale des actions de €14,94, l'augmentation du capital social pour un montant de €1 687 000 par incorporation de la prime d'émission, la division du nominal des actions par 100, le regroupement des actions à raison de quatre actions anciennes pour une action nouvelle, ainsi que la conversion du capital social en euros.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

7.2 Bons de souscription d'actions

Au cours des exercices 2001, 1998 et 1997, la Société a autorisé l'émission de bons de souscription d'actions (BSA). Une synthèse des souscriptions est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	juin 2001	décembre 1998	octobre 1998	juin 1998	décembre 1997
Bénéficiaires	Certains administrateurs et professeurs impliqués dans les programmes de recherche	Certains administrateurs et membres du conseil scientifique	Certains salariés	Certains administrateurs	Certains actionnaires
Date de souscription	juillet 2001	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Nombre de BSA souscrits	68 000	4 176	1 392	1 740	22 915
Prix de souscription par BSA	Gratuit	€3,81	€3,81	€3,81	€10,64
Départ de l'exercice	Echéancier déterminé (1)	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Date d'expiration	19 juillet 2006	31 décembre 2003	29 juin 2003	29 juin 2003	9 décembre 2002
Nombre d'actions par BSA	1	25	25	25	25
Prix d'exercice par action	€66,18	€12,30	€10,59	€10,59	€8,30
Au 31 décembre 2001 :					
BSA exercés	0	522	556	696	0
BSA en circulation	68 000	3 654	836	1 044	22 915
Actions à émettre	68 000	91 350	20 900	26 100	572 875

(1) Les titulaires de ces bons ne pourront exercer lesdits bons que par tranches, selon l'échéancier et dans les proportions suivantes :

1) Pour certains administrateurs :

- a) Une première tranche représentant un maximum de 5.000 bons chacun à compter de la souscription des bons et jusqu'au 19 juillet 2002 inclus.
- b) Quatre tranches successives cumulatives représentant 3.000 bons chacun par période d'un an à compter du 20 juillet 2002.
- c) Etant considéré toutefois que tous les bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

2) Pour certains professeurs :

- a) Cinq tranches cumulatives représentant un cinquième maximum des bons par période d'un an à compter du 19 juillet 2001.
- b) Etant considéré toutefois que tous les bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

Au 31 décembre 2001, 96 449 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 779 225 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

**7.3 Options de souscription d'actions**

En mai 1999, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer jusqu'au 28 mai 2004 des options donnant droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la Société. Ces options devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Au cours de l'exercice, le Conseil d'administration a attribué un total de 61 450 options de souscription d'actions à divers salariés de la Société.

Au 31 décembre 2001, le montant total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés de la Société s'élève à 132 350 options de souscription d'actions, donnant droit de souscrire globalement à 132 350 actions. Une synthèse des options de souscription d'actions en circulation est présentée ci-dessous :

Date d'assemblée	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99
Date du Conseil d'administration	12.07.00	14.09.00	02.11.00	02.11.00	01.02.01	19.07.01	14.12.01	14.12.01
Catégories (*)	2	2	2	1	2	2	2	1
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	75 900	5 000	24 000	25 000	8 000	26 000	27 150	300
Point de départ d'exercice des options	12.07.03	14.09.03	02.11.03	02.11.02	01.02.04	19.07.04	14.12.04	14.12.03
Date d'expiration	11.07.06	13.09.06	01.11.06	01.11.06	31.01.07	18.07.07	13.12.07	13.12.07
Prix de souscription en €	58,97	62,08	73,63	73,63	79,80	62,08	48,42	48,42
Nombre d'options attribuées	75 900	5 000	24 000	25 000	8 000	26 000	27 150	300
Nombre d'options annulées	47 000	-	12 000	-	-	-	-	-
Nombre d'options exercées	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nombre d'options en circulation au 31.12.2001</b>	<b>28 900</b>	<b>5 000</b>	<b>12 000</b>	<b>25 000</b>	<b>8 000</b>	<b>26 000</b>	<b>27 150</b>	<b>300</b>

(\*) La catégorie 1 représente les salariés de la filiale américaine. Cette catégorie de salariés peut exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de deux années suivant la date de leur attribution.

La catégorie 2 représente tous les autres salariés du groupe. Cette catégorie de salariés peut exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution.

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

#### 8. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Dans le cadre de son activité ordinaire, la Société peut se trouver impliquée dans des procès ou réclamations. Des provisions sont constituées pour les risques et charges spécifiques que des événements survenus ou en cours rendent probables. Au 31 décembre 2001, la provision concerne un litige prud'homal dont le jugement doit intervenir en 2002.

Au cours de l'exercice 2001, la société NicOx S.A. a fait l'objet d'un contrôle fiscal couvrant la période du 1er janvier 1998 au 31 décembre 2000. Une notification de redressement a été reçue en décembre 2001, pour un montant total de €929 000. La Société a contesté l'ensemble de ces redressements qu'elle estime infondés. En conséquence, aucune provision n'a été constatée à ce titre au 31 décembre 2001. Il subsiste néanmoins une incertitude liée au dénouement de ce contrôle fiscal.

#### 9. IMPOTS

En 2001 la société mère NicOx S.A. a enregistré un crédit d'impôt recherche d'un montant de €1 854 000, et les filiales NicOx S.r.l. et NicOx Inc. une charge d'impôt courant d'un montant de €51 000 et €8 000 respectivement.

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

	31 décembre		
	1999	2000	2001
	€		
	(en milliers)		
Taux d'impôt théorique	40%	36,66%	35,33%
Impôt théorique (ou crédit d'impôt) sur le résultat consolidé	(1 632)	(1 447)	(4 696)
Crédit d'impôt	(498)	(1 247)	(1 871)
Reprise des amortissements antérieurs des frais de recherche et développement	(1 005)	—	—
Frais d'augmentation de capital déduits fiscalement	(1 288)	—	(1 423)
Incidence des pertes reportables non constatées en impôts différés	3 945	1 215	6 307
Autres	(5)	314	(84)
<b>Impôt au compte de résultat</b>	<b>(483)</b>	<b>(1 165)</b>	<b>(1 767)</b>

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

L'impôt différé actif et passif de la Société est principalement composé des éléments suivants (taux appliqué de 35,43 % en 2001, 36,43% en 2000, et 37,77 % en 1999 en France, de 36% en Italie et de 6% aux Etats-Unis en 2001) :

	31 décembre		
	1999	2000	2001
	€		
	(en milliers)		
Impôts différés actifs :			
Reports déficitaires	3 801	4 874	11 065
Autres	7	186	111
Total impôts différés actifs	3 808	5 060	11 176
Provision pour irrécouvrabilité	(3 808)	(5 060)	(11 176)
<b>Impôts différés actifs nets</b>	—	—	—
<b>Impôts différés passifs</b>	—	—	27

Du fait de l'historique de pertes de la société française NicOx S.A., il n'existe pas suffisamment de preuves du probable recouvrement de la part française des impôts différés actifs nets. En conséquence, la Société a constaté une provision couvrant 100 % du montant des impôts différés nets de NicOx S.A.

Au 31 décembre 2001, la Société dispose de reports déficitaires en France pour un montant de €31 232 000 dont €304 000 sont reportables indéfiniment. Le solde, soit €30 928 000, expire pour €9 829 000 en 2004 et €3 281 000 en 2005 et €17 818 000 en 2006.

Au 31 décembre 2001, la Société dispose également d'une créance sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche d'un montant de €3 599 000.

#### 10. VALEUR DE MARCHÉ DES ACTIFS ET PASSIFS D'EXPLOITATION

Au 31 décembre 1999, 2000 et 2001, les valeurs d'inventaire des actifs et passifs tels que les disponibilités et valeurs mobilières de placement, les créances clients et fournisseurs, les autres créances et autres dettes d'exploitation, étaient proches de leurs valeurs de marché, en raison de leurs échéances à court terme.

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

#### 11. PERSONNEL

L'effectif de la Société est le suivant :

	Au 31 décembre		
	1999	2000	2001
Recherche et Développement	16	20	30
Autres services	6	13	15
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>33</b>	<b>45</b>

Les charges de personnel s'élèvent respectivement à € 1 164 000, €2 013 000 et €3 279 000 en 1999, 2000 et 2001. Le montant des rémunérations payées par la Société à ses dirigeants (2 administrateurs) au titre de leurs services s'élève respectivement à €252 000, €320 000 et €414 000 en 1999, 2000 et 2001.

Conformément aux dispositions de la loi française, la Société s'affranchit de ses obligations de financement des retraites du personnel en France par le versement aux organismes qui gèrent les programmes de retraite des cotisations calculées sur la base des salaires. Il n'y a pas d'autre engagement lié à ces contributions.

La loi française exige également, le cas échéant, le versement en une seule fois d'une indemnité de départ en retraite. Cette indemnité est déterminée en fonction de l'ancienneté et du niveau de rémunération au moment du départ. Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite. L'engagement de la Société à ce titre au 31 décembre 1999, 2000 et 2001 n'est pas significatif.

En conformité avec la loi italienne sur la sécurité sociale, la Société provisionne les salaires différés au titre du TFR (Trattamento Fine di Rapporto) dus aux salariés de sa filiale italienne. Cette provision est réévaluée chaque année en conformité avec les dispositions légales et les contrats de travail des salariés. Ces salaires différés seront versés aux salariés lors de leur départ de la Société, qu'elle qu'en soit la raison. Au 31 décembre 2001 la provision constituée au titre du TFR est de €136 000.

#### 12. RESULTAT FINANCIER

Les résultats financiers nets proviennent essentiellement des revenus des placements de trésorerie réalisés par la Société.

#### 13. ENGAGEMENTS DE LOCATION ET AUTRES ENGAGEMENTS

La Société loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. En 2001, la société mère, NicOx S.A., a transféré son siège social dans de nouveaux locaux dont le bail effectif à compter du 1<sup>er</sup> mai 2001 est un bail triennal renouvelable deux fois jusqu'en 2009. Les baux des bureaux et du centre de recherche de la filiale italienne, NicOx S.r.l., effectifs à compter du 1<sup>er</sup> juin 2001 ont une durée de 6 ans. Le bail des bureaux de la filiale américaine, NicOx Inc., effectif à compter du 15 février 2001 est d'une durée de 5 ans.



NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

Les échéances des loyers minima futurs au titre de ces contrats de location au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<u>31 décembre</u> € (en milliers)
Années d'échéances :	
2002	458
2003	447
2004	364
2005	330
2006 et au-delà	365
<b>Total</b>	<b>1 964</b>

La charge de location pour les exercices clos au 31 décembre 1999, 2000 et 2001 s'élève respectivement à €94 000, €196 000 et €291 000.

La Société finance l'acquisition de certains équipements au travers de contrats de crédit bail. Ces équipements figurent en immobilisations corporelles pour un montant de €305 000 au 31 décembre 2001. Les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à €68 000 à cette même date. La dotation aux amortissements s'élève à € 68 000 au 31 décembre 2001. Les montants des engagements de crédit-bail au titre des années 1999 et 2000 n'étaient pas significatifs.

Les redevances annuelles minimales futures relatives à ces contrats de crédit bail au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<u>31 décembre</u> € (en milliers)
Années d'échéances :	
2002	97
2003	61
2004	24
<b>Total</b>	<b>182</b>

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

La Société conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. Les échéances minimales futures de ces engagements au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<b>31 décembre</b>
	<b>€</b>
	<b>(en milliers)</b>
Années d'échéances :	
2002	2 023
2003	261
2004	54
2005	40
<b>Total</b>	<b>2 378</b>

La Société a signé certains contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de produits pharmaceutiques en Allemagne et au Japon. En rémunération de ces services, la Société s'est engagée à payer un certain pourcentage de tous les revenus générés par les contrats obtenus. Les taux de redevance sont respectivement de 5% et 10%, dans les limites de € 350 000 et de €3 404 000 (USD 3 000 000). Aucun contrat n'a donné lieu au versement de ces redevances sur l'exercice clos au 31 décembre 2001.

La Société a signé un accord avec l'un des co-inventeurs d'un brevet portant sur le NCX 4016 aux termes duquel les droits sur ce brevet lui ont été transférés jusqu'à l'expiration du brevet. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser une redevance égale à 5% du chiffre d'affaires total réalisé au titre de la licence du NCX 4016, y compris le chiffre d'affaires résultant des redevances, honoraires et paiements à la réalisation d'objectifs versés par des licenciés. Si la Société vend à des tiers des produits incorporant le NCX 4016, elle devra payer des redevances au taux de 5% calculées sur la différence entre le prix de vente et le coût de fabrication du produit. Cet accord prend fin à la date d'échéance du dernier brevet couvrant le NCX 4016. Ce contrat n'a pas donné lieu au versement de redevances sur l'exercice clos le 31 décembre 2001.

La Société a également signé des contrats avec deux professeurs impliqués dans certains programmes de recherche et développement de NicOx. En cas de succès la Société pourrait être amenée à verser au titre de ces contrats des commissions pour un montant maximum de €6 808 000 (USD 6 000 000) dans un cas et €1 000 000 dans l'autre.

En octobre 1999, la Société a conclu un accord avec l'Université de Calgary pour l'ouverture, sur une période de 5 ans à partir de l'année 2000, d'une chaire de recherche au bénéfice d'un actionnaire de la Société. La charge au titre de cet accord s'élève à €56 000 en 2001. Le montant restant à payer sur les 4 prochains exercices est de €200 000.

Dans le cadre de l'accord de recherche et de développement exclusif avec Bayer conclu en février 1998 et qui s'est achevé en septembre 1999, si la Société concluait un accord de licence avec un tiers sur les dérivés nitrés d'acide acétylsalicylique, elle serait tenue de rembourser la somme de €511 000 versée par Bayer pour financer un ensemble déterminé d'études précliniques.

## NicOx S.A.

### COMPTES CONSOLIDÉS 31.12.2001

#### 14. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Au 31 décembre 2001 la Société a provisionné un montant de €125 000 au titre des jetons de présence à verser à certains administrateurs.

La Société a attribué des bons de souscription d'action à certains administrateurs et membres du Conseil Scientifique. Ces bons sont décrits en note 7.2.

Depuis 1998, la Société a conclu des accords de recherche et développement pour la réalisation de certains essais précliniques avec Altapharm, une société canadienne ayant un actionnaire commun avec NicOx S.A, cet actionnaire étant par ailleurs membre du Conseil Scientifique de la Société. La charge au titre de ces accords s'élève respectivement à €188 000, €153 000 et €68 390 en 1999, 2000 et 2001. Au 31 décembre 2001, il ne reste plus de charge à payer au titre de ces accords.

En octobre 1999, la Société a conclu un accord avec l'Université de Calgary au bénéfice d'un actionnaire. Cet accord est décrit en note 13.

#### 15. INFORMATION SECTORIELLES

La Société opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. La majeure partie des actifs et de la perte opérationnelle sur les trois exercices présentés est localisée en France.

En 2000, la contribution de la société AstraZeneca Plc au chiffre d'affaires de la Société s'élève à €5 610 000 soit 100 % du chiffre d'affaires de la Société.

En 1999, la contribution de Bayer AG, un partenaire allemand, au chiffre d'affaires de la Société s'élève à €227 000, soit 100 % du chiffre d'affaires de la Société.

### 5.3 ÉLÉMENTS DES COMPTES SOCIAUX

**Ernst & Young Audit**

Porte de l'Arenas  
455, Promenade des Anglais  
B.P. 3092

06202 Nice Cedex 3

S.A. au capital de €2 784 960. Paris B 344 366 315

Commissaire aux Comptes

Membre de la Compagnie Régionale de Paris

**Befec – Price Waterhouse**

Membre de PricewaterhouseCoopers  
Tour AIG

34 place des Corolles

92908 Paris – La Défense Cedex

S.A. au capital de €1 255 230 R.C.S. Paris B 672 006 483

Commissaire aux Comptes

Membre de la Compagnie Régionale de Paris

## **Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels**

### **Exercice clos le 31 décembre 2001**

*Aux Actionnaires*

*NicOx SA*

Espace Gaïa II

2455 Route des Dolines

06560 SOPHIA ANTIPOLIS

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2001 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NicOx SA, établis en euros, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

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

## **1. OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS**

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

Nous certifions que les comptes annuels, établis conformément aux principes comptables généralement admis en France, sont réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

## **2. VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES**

Nous avons également procédé, conformément aux normes de la profession applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

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

Fait à Paris, le 28 mars 2002

Les Commissaires aux Comptes

**Ernst & Young Audit**

**Befec – Price Waterhouse**

Christine Blanc-Patin  
Associé

Jacques Denizeau  
Associé

**Ernst & Young Audit**  
Porte de l'Arenas  
455, Promenade des Anglais  
B.P. 3092  
06202 Nice Cedex 3

S.A. au capital de €2 784 960. Paris B 344 366 315  
Commissaire aux Comptes  
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

**Befec – Price Waterhouse**  
Membre de PricewaterhouseCoopers  
Tour AIG

34 place des Corolles  
92908 Paris – La Défense Cedex  
S.A. au capital de €1 255 230 R.C.S. Paris B 672 006 483  
Commissaire aux Comptes  
Membre de la Compagnie Régionale de Paris

## **Rapport général des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées**

**Exercice clos le 31 décembre 2001**

*Aux Actionnaires*

*NicOx SA*

Espace Gaïa II

2455 Route des Dolines

06560 SOPHIA ANTIPOLIS

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous devons vous présenter un rapport sur les conventions réglementées dont nous avons été avisés. Il n'entre pas dans notre mission de rechercher l'existence éventuelle de telles conventions.

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention visée à l'article L.225-38 du code de Commerce.

Fait à Paris, le 28 mars 2002

Les Commissaires aux Comptes

**Ernst & Young Audit**

**Befec – Price Waterhouse**

Christine Blanc-Patin  
Associé

Jacques Denizeau  
Associé

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

	Notes	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
<b>ACTIF</b>					
Frais d'établissement	2.1	58 277	58 277	0	4 335
Frais de recherche & développement	2.1	0	0	0	0
Brevets	2.1	0	0	0	0
Logiciels	2.1	27 033	14 519	12 514	14 440
Immobilisations incorporelles	2.1	85 310	72 796	12 514	18 775
Autres immobilisations corporelles	2.1	250 798	39 440	211 358	125 765
Autres immobilisations financières	2.3	1 371 820	255 431	1 116 389	131 047
<b>TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE</b>		<b>1 707 928</b>	<b>367 667</b>	<b>1 340 261</b>	<b>275 588</b>
Avances, acomptes versés sur commandes		505 145	0	505 145	3 197
Créances clients et comptes rattachés	2.4	0	0	0	3 186 576
Autres créances	2.4	4 906 953	75 147	4 831 806	2 368 275
Valeurs mobilières de placement	2.5	69 037 083	0	69 037 083	26 045 648
Disponibilités		121 591	0	121 591	329 336
Charges constatées d'avance	2.6	374 695	0	374 695	385 047
<b>TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT</b>		<b>74 945 467</b>	<b>75 147</b>	<b>74 870 320</b>	<b>32 318 082</b>
Ecarts de conversion actif		8 528	0	8 528	194 618
<b>TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION</b>		<b>8 528</b>	<b>0</b>	<b>8 528</b>	<b>194 618</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>		<b>76 661 923</b>	<b>442 814</b>	<b>76 219 109</b>	<b>32 788 290</b>

	Notes	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
<b>PASSIF</b>			
Capital social	2.7	2 768 710	2 420 710
Primes d'émission		88 653 582	33 695 549
Report à nouveau		(6 680 985)	(3 750 845)
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>		<b>(11 861 455)</b>	<b>(2 930 139)</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES</b>		<b>72 879 852</b>	<b>29 435 274</b>
Provisions pour risques	2.8	120 346	306 436
<b>PROVISIONS POUR RISQUES &amp; CHARGES</b>		<b>120 346</b>	<b>306 436</b>
Avances conditionnées		0	0
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	2 457 906	2 300 896
Dettes fiscales & sociales	2.9	406 507	386 309
Autres dettes	2.9	347 381	329 667
Produits constatés d'avance	2.10	7 116	7 100
<b>TOTAL DES DETTES</b>		<b>3 218 910</b>	<b>3 023 973</b>
Écart de conversion Passif	2.11	0	22 605
<b>TOTAL DU PASSIF</b>		<b>76 219 108</b>	<b>32 788 290</b>

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises		0	43 783	0
CHIFFRE D'AFFAIRES			43 783	0
Redevances pour concessions de brevet		0	0	5 610 094
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		0	857 551	0
Autres produits			100 235	87 278
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			<b>1 001 569</b>	<b>5 697 373</b>
Achat de marchandises			(43 783)	0
Autres achats et charges externes			(14 795 608)	(8 406 949)
Impôts, taxes et versements assimilés			(22 158)	(22 477)
Salaires et traitements			(1 554 444)	(1 027 929)
Charges sociales			(481 872)	(338 257)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(36 467)	(33 810)
Dotations aux provisions s/ actif circulant			(6 559)	(68 588)
Dotations aux provisions pour risques & charges			0	0
Autres charges			(125 007)	(336)
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>(17 065 898)</b>	<b>(9 898 346)</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>(16 064 329)</b>	<b>(4 200 976)</b>
Autres intérêts et produits assimilés			330 492	195 995
Reprises sur provisions et transferts de charges			194 618	0
Différences positives de change			173 615	13 778
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			1 979 994	465 060
Dotat° financières aux amortissements et provisions			(8 528)	(450 050)
Intérêts et charges assimilées			(2)	(3)
Différences négatives de change			(239 401)	(139 043)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			(2 280)	
<b>RESULTAT FINANCIER</b>			<b>2 428 508</b>	<b>85 737</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>(13 635 821)</b>	<b>(4 115 239)</b>
Produit exceptionnels sur opérations de Gestion	2.12		10498	
Produit exceptionnels sur opérations en Capital	2.12		29 878	46 610
Reprises sur provision et transfert de charges	2.12		0	37 872
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.12		(35)	0
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.12		(119 553)	(34 765)
Dotation exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.12		0	(111 818)
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>2.12</b>		<b>-79 212</b>	<b>-62 101</b>
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)	2.13		1 853 577	1 247 201
TOTAL DES PRODUITS			5 574 241	6 456 690
TOTAL DES CHARGES			(17 435 697)	(9 386 830)
<b>PERTE</b>			<b>(11 861 455)</b>	<b>(2 930 140)</b>



ANNEXE

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1 Nature de l'activité

NicOx, société anonyme de droit français créée en février 1996 et admise à la cote du Nouveau Marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999, est une société pharmaceutique émergente qui exploite les propriétés récemment découvertes de l'oxyde nitrique afin de développer des médicaments plus sûrs et plus efficaces. NicOx cible plusieurs marchés thérapeutiques majeurs tels que la douleur et l'inflammation, les maladies cardio-vasculaires, les maladies respiratoires, les entéropathies inflammatoires chroniques, l'incontinence urinaire, l'ostéoporose, certains désordres dermatologiques, certains désordres hépatiques, la maladie d'Alzheimer et le cancer du côlon.

1.2 Principes comptables

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases - continuité de l'exploitation, indépendance des exercices - et aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels en France, conformément à l'article 531-1 § 1 du Plan Comptable Général.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les comptes sont préparés en euro.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 *Immobilisations incorporelles*

Les immobilisations incorporelles correspondent aux frais d'établissement et aux logiciels acquis par la Société.

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société. Ils sont amortis sur une durée de 5 ans selon le mode linéaire.

Les logiciels informatiques sont amortis sur une durée de 3 ans selon le mode linéaire.

1.2.2 *Immobilisations corporelles*

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable d'utilisation, selon les méthodes suivantes :

- |                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| • Agencements et installations divers | 10 ans |
| • Matériel informatique               | 5 ans  |
| • Mobilier                            | 10 ans |
| • Matériel de laboratoire             | 5 ans  |

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

1.2.3 *Immobilisations financières*

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers et par les titres de participation des filiales de la Société. La valeur d'inventaire des titres de participation est appréciée sur la base de critères (situation nette corrigée, rentabilité) choisis en fonction de l'utilité stratégique des participations.

1.2.4 *Créances et dettes*

Les créances et dettes sont valorisées à leur valeur nominale. Lorsque la valeur d'inventaire des créances est inférieure à leur valeur nominale, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

1.2.5 *Crédit d'impôt recherche*

Les dépenses de recherche et développement ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche calculé sur l'augmentation des dépenses de recherche de l'année par rapport à la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée.

1.2.6 *Valeurs mobilières de placement*

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées à leur valeur d'acquisition.

A la clôture, les valeurs mobilières de placement sont ajustées au cours moyen du dernier mois de l'exercice pour les titres cotés, et à la valeur probable de négociation pour les titres non cotés.

Les valeurs mobilières de placement constituent une réserve de liquidité pour la Société. En conséquence, les moins values latentes ne font pas l'objet de provisions pour dépréciation lorsqu'elles sont couvertes par des plus-values latentes.

Les valeurs mobilières de placement comprennent les actions propres détenues dans une perspective de régularisation de cours. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale et conformément à l'autorisation de l'Assemblée Générale du 9 juin 2000.

1.2.7 *Conversion des éléments en devises*

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2001, les opérations en devises sont enregistrées au cours moyen du mois précédent. Précédemment elles étaient enregistrées au taux en vigueur à la date de chacune des transactions.

En fin d'exercice, les actifs et passifs libellés en devises et non couverts sont convertis au cours en vigueur à la date de clôture. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

1.2.8 *Eléments du compte de résultat*

- Reconnaissance des produits relatifs aux redevances pour concession de brevets :

Les redevances pour concessions de brevets correspondent aux revenus des licences d'exploitation accordées par la Société dans le cadre d'accords de partenariat de développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Le contrat en cours conclu avec le laboratoire AstraZeneca prévoit un paiement à la signature ainsi que des paiements par étapes.

Le paiement reçu à la signature du contrat correspond à un droit d'entrée non remboursable versé à la société en contrepartie de son engagement à renoncer à tout droit au développement des CINODs (COX-inhibiting nitric oxide donators), une nouvelle classe de médicaments dans le domaine de la douleur et de l'inflammation, relatifs à des composés sélectionnés par AstraZeneca. Ainsi, le paiement reçu a été intégralement reconnu en produit à la date de paiement.

Les rémunérations des travaux de recherche et développement effectués par la Société rémunèrent des coûts déjà engagés par celle-ci. Ces rémunérations non remboursables sont acquises à la Société et comptabilisées en produits au moment du passage à la phase suivante.

- Frais de recherche et développement :

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à des programmes de recherche et développement conclus avec des universités ou des centres de recherche. Ces programmes portent sur une ou plusieurs années et couvrent un ou plusieurs projets.

Les frais de recherche et développement sont passés en charge au fur et à mesure de la réalisation de la prestation, selon les informations fournies par l'université ou le centre de recherche.

**2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT**

**2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements**

<b>Immobilisations incorporelles</b> <b>En €</b>	01/01/01	Acquisitions	Virement de poste à poste	31/12/01
Frais d'établissement	58 277	0	0	58 277
Frais de recherche développement	0	0	0	0
Logiciels informatiques	21 276	5 757	0	27 033
<b>Total des immobilisations incorporelles</b>	<b>79 553</b>	<b>5 757</b>	<b>0</b>	<b>85 310</b>

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

<b>Amortissement des immobilisations incorporelles</b> <b>En €</b>	01/01/01	Dotations	Reprises	31/12/01
Frais d'établissement	53 943	4 335	0	58 278
Frais de recherche développement	0	0	0	0
Logiciels informatiques	6 835	7 685	0	14 520
<b>Total amortissement des immobilisations incorporelles</b>	<b>60 778</b>	<b>12 020</b>	<b>0</b>	<b>72 798</b>

**2.2 Immobilisations corporelles et amortissements**

<b>Immobilisations corporelles</b> <b>En €</b>	01/01/01	Acquisitions	Cessions	31/12/01
Matériel de Laboratoire	1 583	0	0	1 583
Installations générales, agencements	82 184	114 229	78 316	118 097
Matériel de bureau, informatique, mobilier	79 644	60 398	8 923	131 119
<b>Total des immobilisations corporelles</b>	<b>163 410</b>	<b>174 627</b>	<b>87 240</b>	<b>250 798</b>
<b>Amortissement des immobilisations corporelles</b> <b>En €</b>	01/01/01	Dotations	Reprises	31/12/01
Matériel de Laboratoire	285	317	0	601
Installations générales, agencements	18 170	9 778	20 405	7 543
Matériel de bureau, informatique, mobilier	19 192	14 353	2 248	31 297
<b>Total amortissement des immobilisations corporelles</b>	<b>37 646</b>	<b>24 447</b>	<b>22 653</b>	<b>39 441</b>

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.3 Immobilisations financières

<b>Immobilisations financières</b> <b>En €</b>	01/01/01	Acquisitions	Cessions	31/12/01
Dépôts & cautionnements	111 388	0	4 659	106 728
Autres participations acquisitions	275 092	990 000	0	1 265 092
<b>Total des immobilisations financières</b>	<b>386 480</b>	<b>990 000</b>	<b>4 659</b>	<b>1 371 820</b>
<b>Amortissement des immobilisations financières</b> <b>En €</b>	01/01/01	Dotations	Reprises	31/12/01
Autres participations provisions pour dépréciation	255 432	0	0	255 432
<b>Total amortissement des immobilisations financières</b>	<b>255 432</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>255 432</b>

En janvier 2000, NicOx SA a acquis 100% de la société Metgrove (société de droit irlandais). Cette dernière est détentrice d'un brevet préliminaire ne faisant l'objet d'aucune exploitation qui est en cours de transfert au profit de la Société. En conséquence il a été décidé de maintenir la dépréciation à 100% des titres à l'actif de NicOx S.A.

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

<b>Créances</b> <b>En €</b>	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Autres immobilisations financières	106 728	0	106 728
Avances et acomptes versés	505 145	505 145	0
Personnel et comptes rattachés	0	0	0
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	922 546	922 546	0
Etat, crédit d'impôt recherche	3 604 757	44 701	3 560 057
Créances sur filiales	284 268	284 268	0
Débiteurs divers	95 382	95 382	0
<b>Total créances</b>	<b>5 518 826</b>	<b>1 852 042</b>	<b>3 666 785</b>

Au 31 décembre 2001 le poste avances et acomptes versés inclus €497 000 d'acomptes sur factures versés par NicOx S.A. à sa filiale italienne, NicOx S.r.l.

## NicOx S.A.

### COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

#### 2.5 Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières sont constituées principalement de billets de trésorerie pour €11 250 000, de fonds communs de placement monétaires et obligataires pour €57 493 000 et de SICAV monétaires pour €14 000. Leurs valeurs sont proches des valeurs de marché.

Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement s'élèvent à €26 375 000 et €69 159 000 au 31 décembre 2000 et 2001 respectivement.

La plus-value latente globale non comptabilisée sur certaines valeurs mobilières de placement s'élève à €316 000 et €500 000 respectivement au 31 décembre 2001 et 2000..

Au 31 décembre 2001, NicOx S.A. détenait également 4 234 actions propres valorisées à €48,88 chacune, soit une valeur de €207 000. Sur la période du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2001, NicOx S.A. a racheté 35 080 actions pour une valeur de €2 175 000 et en a revendu 31 492 actions pour une valeur de €1 988 000, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la Société Générale.

Au 31 décembre 2000, NicOx détenait 806 actions propres valorisées à €80,10 chacune, soit une valeur de €65 000. Sur la période du 10 juin 2000 au 31 décembre 2000, NicOx a racheté 12 717 actions propres pour une valeur de €885 000 et a revendu 11 911 pour une valeur de €836 000.

#### 2.6 Charges constatées d'avance et charges à répartir

Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des frais de recherche et développement. Au 31 décembre 2001 les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

<b>Charges constatées d'avance</b>	
<b>En €</b>	
Assurances	2 743
Loyer à payer	14 706
Maintenance	8 163
Activité promotionnelle	23 963
Frais de recherche et développement	325 120
<b>Total charges constatées d'avance</b>	<b>374 695</b>

Au 31 décembre 2001 la Société n'a pas comptabilisé de charges à répartir sur plusieurs exercices.

#### 2.7 Capitaux propres

##### 2.7.1 Généralités

A la clôture de l'exercice, le capital social est composé de 6 921 775 actions ordinaires de valeur nominale €0,4, entièrement libérées.

En mai 2001, la Société a procédé à l'émission de 870 000 actions nouvelles au prix de €68,20 par action. Cette opération a généré un apport net des frais d'augmentation de capital de €55 306 000.

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

Au cours de l'exercice 2000, certains salariés, administrateurs et membres du conseil scientifique ont exercé les bons de souscription d'actions qu'ils détenaient. 1 774 bons ont ainsi été exercés, donnant lieu à l'émission de 44 350 actions nouvelles. Il en a résulté une augmentation du capital cumulée de €17 740.

La tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

<b>Capitaux propres</b>	Capital social	Prime d'émission (PE)	Report à nouveau	Résultat de l'exercice 01	Situation nette
<b>En €</b>					
Situation au 31/12/00	2 420 710	33 695 549	(3 750 845)	(2 930 140)	29 435 273
Emission de 870 000 actions	348 000	58 986 000			59 334 000
Imputation sur PE des frais d'augmentation de capital		(4 027 967)			(4 027 967)
Affectation du résultat 00			(2 930 140)	2 930 140	-
Perte de l'exercice 2001				(11 861 455)	(11 861 455)
<b>Total capitaux propres</b>	<b>2 768 710</b>	<b>88 653 582</b>	<b>(6 680 985)</b>	<b>(11 861 455)</b>	<b>72 879 851</b>

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.7.2 *Bons de souscription d'actions*

Au cours des exercices 2001, 1998 et 1997, la Société a autorisé l'émission de bons de souscription d'actions (BSA). Une synthèse des souscriptions est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	juin 2001	décembre 1998	octobre 1998	juin 1998	décembre 1997
Bénéficiaires	Certains administrateurs et professeurs impliqués dans les programmes de recherche	Certains administrateurs et membres du conseil scientifique	Certains salariés	Certains administrateurs	Certains actionnaires
Date de souscription	juillet 2001	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Nombre de BSA souscrits	68 000	4 176	1 392	1 740	22 915
Prix de souscription par BSA	Gratuit	€3,81	€3,81	€3,81	€10,64
Départ de l'exercice	Echéancier déterminé (1)	mars 1999	octobre 1998	juillet 1998	décembre 1997
Date d'expiration	19 juillet 2006	31 décembre 2003	29 juin 2003	29 juin 2003	9 décembre 2002
Nombre d'actions par BSA	1	25	25	25	25
Prix d'exercice par action	€66,18	€12,30	€10,59	€10,59	€8,30
Au 31 décembre 2001 :					
BSA exercés	0	522	556	696	0
BSA en circulation	68 000	3 654	836	1 044	22 915
Actions à émettre	68 000	91 350	20 900	26 100	572 875

(1) Les titulaires de ces bons ne pourront exercer lesdits bons que par tranches, selon l'échéancier et dans les proportions suivantes :

1) Pour certains administrateurs :

- a) Une première tranche représentant un maximum de 5.000 bons chacun à compter de leur souscription des bons et jusqu'au 19 juillet 2002 inclus.
- b) Quatre tranches successives cumulatives représentant 3.000 bons chacun par période d'un an à compter du 20 juillet 2002.
- c) Etant considéré toutefois que tous bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

2) Pour certains professeurs :

- a) Cinq tranches cumulatives représentant un cinquième maximum des bons par période d'un an à compter du 19 juillet 2001.
- b) Etant considéré toutefois que tous bons non exercés au titre d'une tranche précédente pourront l'être au titre de la tranche suivante.

Au 31 décembre 2001, 96 449 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 779 225 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.



NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.7.3 Options de souscription d'actions

En mai 1999, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'action au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer jusqu'au 28 mai 2004 des options donnant droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la Société. Ces options devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Au cours de l'exercice, le Conseil d'administration a attribué un total de 61 450 options de souscription d'actions à divers salariés de la Société.

Au 31 décembre 2001, le montant total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés de la Société s'élève à 132 350 options de souscription d'actions, donnant droit de souscrire globalement à 132 350 actions.

Une synthèse des options de souscription d'actions en circulation est présentée ci-dessous :

Date d'assemblée	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99	28.05.99
Date du Conseil d'administration	12.07.00	14.09.00	02.11.00	02.11.00	01.02.01	19.07.01	14.12.01	14.12.01
Catégories (*)	2	2	2	1	2	2	2	1
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	75 900	5 000	24 000	25 000	8 000	26 000	27 150	300
Point de départ d'exercice des options	12.07.03	14.09.03	02.11.03	02.11.02	01.02.04	19.07.04	14.12.04	14.12.03
Date d'expiration	11.07.06	13.09.06	01.11.06	01.11.06	31.01.07	18.07.07	13.12.07	13.12.07
Prix de souscription en €	58,97	62,08	73,63	73,63	79,80	62,08	48,42	48,42
Nombre d'options attribuées	75 900	5 000	24 000	25 000	8 000	26 000	27 150	300
Nombre d'options annulées	47 000	-	12 000	-	-	-	-	-
Nombre d'options exercées	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nombre d'options en circulation au 31.12.2001</b>	<b>28 900</b>	<b>5 000</b>	<b>12 000</b>	<b>25 000</b>	<b>8 000</b>	<b>26 000</b>	<b>27 150</b>	<b>300</b>

(\*) La catégorie 1 représente les salariés de la filiale américaine. Cette catégorie de salariés peut exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de deux années suivant la date de leur attribution.

La catégorie 2 représente tous les autres salariés du groupe. Cette catégorie de salariés peut exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution.

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.8 Provisions inscrites au bilan

Dans le cadre de son activité ordinaire, la Société peut se trouver impliquée dans des procès ou réclamations. Des provisions sont constituées pour les risques et charges spécifiques que des événements survenus ou en cours rendent probables.

Suite à la rupture du contrat de travail avec un salarié, la Société a constitué au 31 décembre 2000 une provision pour litige d'un montant de €112 000.

A la clôture de l'exercice la Société a réévalué les créances et dettes en devises au cours de clôture. Une provision pour perte de change latente de €9 000 a été comptabilisée au 31 décembre 2001.

La situation nette de sa filiale Metgrove Ltd. étant négative, NicOx S.A. a déprécié l'intégralité de ses titres détenus dans cette société soit €255 000 ainsi que la créance détenue sur cette société soit €75 000.

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

Provision sur le montant non amorti des : En €	01/01/01	Dotations	Reprises	31/12/01
Provision pour litiges	111 818	0	0	111 818
Provision pour perte de change	194 619	8 529	194 619	8 529
Provision pour dépréciation sur immobilisations financières	255 431	0	0	255 431
Provision pour dépréciation de l'actif circulant	68 588	6 559	0	75 147
<b>Total provisions inscrites au bilan</b>	<b>630 456</b>	<b>15 088</b>	<b>194 619</b>	<b>450 925</b>

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes En €	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	347 381	347 381		
Fournisseurs & comptes rattachés	2 457 906	2 457 906	0	0
Personnel, charges à payer	163 496	163 496	0	0
Organismes sociaux	168 613	168 613	0	0
Etat : Impôts et taxes à payer	74 398	74 398	0	0
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	0	0	0	0
<b>Total des dettes</b>	<b>3 211 794</b>	<b>3 211 794</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

NicOx S.A.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

Les charges à payer incluses dans le poste "Fournisseurs et comptes rattachés" s'élèvent à €1 613 000 et correspondent pour l'essentiel à des honoraires et des frais de recherche (€1 214 000).

Les charges à payer incluses dans les postes personnel charges à payer et dettes sociales s'élèvent à €407 000 et sont constituées pour l'essentiel de congés payés et primes à payer.

Les tableaux de charges à payer sont présentés ci-dessous :

<b>Dettes fiscales et sociales</b>	
<b>En €</b>	
Frais de mission	6 171
Dettes provisionnées pour congés payés	73 218
Personnel primes à payer	84 107
Provisions charges sociales patronales	168 613
Etat autres charges à payer	74 398
<b>Total des dettes fiscales et sociales</b>	<b>406 507</b>

<b>Dettes Fournisseurs</b>	
<b>En €</b>	
Frais généraux et honoraires divers	398 799
Frais de recherches	1 214 268
<b>Total des dettes Fournisseurs</b>	<b>1 613 067</b>

## 2.10 Produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

<b>Produits constatés d'avance</b>	
<b>En K€</b>	
Echéance de loyer facturé d'avance	7 117
<b>Total produits constatés d'avance</b>	<b>7 117</b>

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

**2.11 Ecart de conversion**

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2001 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

<b>Ecart de conversion Actif :</b>	
<b>En K€</b>	
Dettes fournisseurs en devises	1 723
Créances intra-groupe en devises	6 807
<b>Total écart de conversion Actif:</b>	<b>8 530</b>

Au 31 décembre 2001, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat. Il n'y a pas d'écart de conversion passif à cette date.

**2.12 Charges et produits exceptionnels**

Au 31 décembre 2001 les charges et produits exceptionnels de NicOx S.A. s'analysent comme suit :

<b>Charges Exceptionnelles</b>	
<b>En €</b>	
Charges exceptionnelles sur opérations des gestion	35
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	119 553
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>119 588</b>

<b>Produits Exceptionnels</b>	
<b>En €</b>	
Produits exceptionnels sur opérations des gestion	10 498
Produits exceptionnels sur opérations en capital	29 878
<b>Total des produits exceptionnels</b>	<b>40 376</b>

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.13 Autres engagements financiers

2.13.1 Contrats de location

La Société loue ses bureaux et des locaux pour le compte de sa filiale américaine au travers de deux contrats de location :

- ✓ en 2001, NicOx S.A., a transféré son siège social dans de nouveaux locaux dont le bail effectif à compter du 1er mai 2001 est un bail triennal renouvelable deux fois jusqu'en 2009 ;
- ✓ le bail des bureaux de la filiale américaine, NicOx Inc., effectif à compter du 15 février 2001 est d'une durée de 5 ans.

Les échéances des loyers minima futurs au titre de ces contrats de location au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<b>31 décembre</b> € (en milliers)
Années d'échéances :	
2002	189
2003	191
2004	124
2005	92
2006	31
<b>Total</b>	<b>627</b>

La charge de location pour les exercices clos au 31 décembre 2000 et 2001 s'élève respectivement à €60 000 et €111 000.

Par ailleurs la Société finance également certains de ses équipements par des contrats de locations financières. Les échéances des loyers minima futurs au titre de ces contrats de location financières au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<b>31 décembre</b> € (en milliers)
Années d'échéances :	
2002	26
2003	14
<b>Total</b>	<b>40</b>

Les charges de location financière pour les exercices clos au 31 décembre 2000 et 2001 s'élèvent respectivement à €27 000 et €24 000.

COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

2.13.2 Contrats de crédit bail

L'acquisition de certains équipements de la Société est financée par crédit bail. Les redevances annuelles minimales futures relatives à ces contrats de crédit bail au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	31 décembre € (en milliers)
Années d'échéances :	
2002	63
2003	52
2004 et au-delà	25
<b>Total</b>	<b>140</b>

Les charges de crédit bail pour les exercices clos au 31 décembre 2000 et 2001 s'élèvent respectivement à €11 000 et €38 000.

Immobilisations en crédit bail

€en milliers

Postes du bilan	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		De l'exercice	Cumulées	
Materiel de transport et matériel informatique	174	18	24	150
<b>Totaux</b>	<b>174</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>150</b>

Immobilisations en crédit bail

€en milliers

Postes du bilan	Redevances payées						Prix d'achat résiduel
	De l'exercice	Cumulées	Jusqu'à 1 an	+ 1 an à 5 ans	+ 5 ans	Total à payer	
Materiel de transport et matériel informatique	38	49	63	77	-	140	2,9
<b>Totaux</b>	<b>38</b>	<b>49</b>	<b>63</b>	<b>77</b>	<b>-</b>	<b>140</b>	<b>2,9</b>

## NicOx S.A.

### COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

#### 2.13.3 Autres contrats

La Société conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. Les échéances minimales futures de ces engagements au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

	<b>31 décembre</b> <b>€</b> <b>(en milliers)</b>
Années d'échéances :	
2002	1 666
2003	240
2004	54
2005 et au-delà	40
<b>Total</b>	<b>2 000</b>

La Société a signé certains contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de produits pharmaceutiques en Allemagne et au Japon. En rémunération de ces services, la Société s'est engagée à payer un certain pourcentage de tous les revenus générés par les contrats obtenus. Les taux de redevance sont respectivement de 5% et 10%, dans la limite de € 350 000 et de € 3 404 000 (USD 3 000 000). Aucun contrat n'a donné lieu au versement de ces redevances sur l'exercice clos au 31 décembre 2001.

La Société a signé un accord avec l'un des co-inventeurs d'un brevet portant sur le NCX 4016 aux termes duquel les droits sur ce brevet lui ont été transférés jusqu'à l'expiration du brevet. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser une redevance égale à 5% du chiffre d'affaires total réalisé au titre de la licence du NCX 4016, y compris le chiffre d'affaires résultant des redevances, honoraires et paiements à la réalisation d'objectifs versés par des licenciés. Si la Société vend à des tiers des produits incorporant le NCX 4016, elle devra payer des redevances au taux de 5% calculées sur la différence entre le prix de vente et le coût de fabrication du produit. Cet accord prend fin à la date d'échéance du dernier brevet couvrant le NCX 4016. Ce contrat n'a pas donné lieu au versement de redevances sur l'exercice clos le 31 décembre 2001.

La Société a également signé des contrats avec deux professeurs impliqués dans certains programmes de recherche et développement de NicOx. En cas de succès la Société pourrait être amenée à verser au titre de ces contrats des commissions pour un montant maximum de €6 808 000 (USD 6 000 000) dans un cas et €1 000 000 dans l'autre.

En octobre 1999, la Société a conclu un accord avec l'Université de Calgary pour l'ouverture, sur une période de 5 ans à partir de l'année 2000, d'une chaire de recherche au bénéfice d'un actionnaire de la Société. La charge au titre de cet accord s'élève à €56 000 en 2001. Le montant restant à payer sur les 4 prochains exercices est de €200 000.

Dans le cadre de l'accord de recherche et de développement exclusif avec Bayer conclu en février 1998 et qui s'est achevé en septembre 1999, si la Société concluait un accord de licence avec un tiers sur les dérivés nitrés d'acide acétylsalicylique, elle serait tenue de rembourser la somme de €511 000 versée par Bayer pour financer un ensemble déterminé d'études précliniques.

**COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001**

En avril 2000, une caution bancaire pour le compte de la Société, d'un montant de €67 000 a été mise en place en faveur de la recette des impôts de Valbonne, pour permettre le remboursement de la TVA du troisième trimestre 1999. En garantie la Société a consenti au Crédit Lyonnais un nantissement de compte d'instruments financiers sur lequel sont inscrits des parts d'un fond commun de placement pour une valeur de €100 000 pour une durée de 2 ans.

**2.14 Rémunération des dirigeants**

Le montant des rémunérations payées par la Société à ses dirigeants (1 administrateur) au titre de leurs services s'élève respectivement à €198 000 et €254 000, en 2000 et 2001.

**2.15 Effectif**

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 25 salariés, dont 15 personnes dans le département Recherche et Développement et 10 personnes dans les autres services.

**2.16 Impôts et situation fiscale latente**

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Crédit d'impôt recherche cumulé au 31 décembre 2001 : € 3 598 583
- Déficits ordinaires reportables :
  - jusqu'au 31 décembre 2004 : € 9 828 852
  - jusqu'au 31 décembre 2005 : € 3 281 209
  - jusqu'au 31 décembre 2006 : €17 817 521
- Amortissements réputés différés reportables indéfiniment : € 304 387

**2.17 Contrôle fiscal**

Au cours de l'exercice, la société NicOx S.A. a fait l'objet d'un contrôle fiscal couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 décembre 2000. Une notification de redressement a été reçue par la Société le 27 décembre 2001. Le montant des redressements fiscaux envisagés par l'administration fiscale s'établit à €929 000. La Société a contesté par courrier en date du 17 janvier 2002 l'ensemble de ces redressements qu'elle estime infondés et par conséquent a décidé de ne pas constater de provision à ce titre au 31 décembre 2001. Il subsiste néanmoins une incertitude liée au dénouement de ce contrôle fiscal.

**2.18 Indemnités de départ à la retraite**

Compte tenu de la faible ancienneté des salariés dans la Société, les indemnités de départ à la retraite ne sont pas significatives.



## NicOx S.A.

### COMPTES ANNUELS AU 31.12.2001

#### 2.19 Filiales et participation

A la clôture de l'exercice NicOx S.A. détient trois filiales :

- NicOx Sr.l. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100 % par NicOx S.A. ;
- Metgrove Ltd, une société de droit irlandais, détenue à 100 % par NicOx S.A. et acquise en janvier 2000 pour un montant total de €255 000 ;
- NicOx Inc. société de droit américain de l'Etat du Delaware créée en juillet 2000 et détenue à 100% par NicOx S.A. et dont le capital s'élève à USD 1.

Tableau des filiales et participations :

En €	NicOx S.r.l.	NicOx Inc.	Metgrove Ltd.
Capital Social	1 000 000	1	1 518
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	175 050	18 189	(95 263)
Quote-part de capital détenue	100 %	100 %	100 %
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 659	1	255 432
Valeur comptable des titres détenus nette	1 009 659	1	—
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	567 418	139 133	75 147
Cautions et avals donnés par la Société	—	—	—
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	3 593 277	545 705	—
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2001)	140 887	133 942	(6 827)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—	—

#### 2.20 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A au 31 décembre 2001. Les comptes consolidés de la Société comprennent en intégration globale les comptes de NicOx S.A. et de ses filiales détenues à 100%, NicOx S.r.l., NicOx Inc. et Metgrove Ltd. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

## CHAPITRE 6 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

### 6.1 MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

#### 6.1.1 Conseil d'administration<sup>(1)</sup>

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 9 membres. Il s'est réuni à 7 reprises au cours de l'année 2001. Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années renouvelable.

##### *Président*

**Michele Garufi** est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. M. Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipla (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper (société pharmaceutique italienne), de Novuspharma (société de recherche cotée basée en Italie) et de Lica (société danoise spécialisée dans la recherche de nouveaux médicaments anti-infectieux).

##### *Autres membres du Conseil d'administration*

**Piero Del Soldato** est Vice-Président Exécutif- Science & Technologie et administrateur de NicOx SA depuis 1996. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le Dr. Del Soldato a obtenu son diplôme de sciences biologiques de l'Université de Florence en 1970 et son diplôme de spécialisation en pharmacologie de l'Université de Milan en 1982. Il a plus de 20 ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement pharmaceutique en Europe et dans le monde. Il est l'auteur de plus de 130 articles scientifiques et de brevets. Il a été professeur invité (*visiting professor*) de pharmacologie à l'Université de Pavie (1987-1996) et est l'un des fondateurs de Pharmaceutical Discovery Services, une société spécialisée dans la recherche et le développement de nouveaux composés et de systèmes de délivrance de médicaments. Il a successivement été Directeur du développement scientifique et technologique et Directeur de la recherche préclinique chez Italfarmaco (1987-1992), Directeur de la recherche et du développement chez Pierrel (1985-1987) et Responsable des projets internationaux, département des maladies gastro-intestinales, chez Boehringer Ingelheim (1979-1984), Chercheur en pharmacologie chez Menarini (1973-1979) et Maître de conférence à l'Université de Florence (1971-1972).

(1) à la connaissance de la Société, les administrateurs ne sont membres d'aucun autre organe d'administration, de direction et/ou de surveillance d'une société française ou étrangère que ceux indiqués ci-après.

**Laurent Ganem** est administrateur de NicOx SA depuis 1996. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le Dr. Ganem est l'un des associés de la société Apax Partners & Cie depuis 1994. Il est responsable des investissements dans le domaine de la santé et des biotechnologies. Il a obtenu un Doctorat en médecine de l'Université de Paris en 1983 et un MBA de *Columbia Graduate School of Business (New York)* en 1986. Il a commencé sa carrière aux États-Unis chez Baxter International. En 1988, de retour en France, il a fondé une société spécialisée dans le transfert de technologie dans le domaine des sciences de la vie. Cette société, qu'il a dirigée jusqu'en 1993, a développé diverses technologies. Le Dr. Ganem est également administrateur d'EntoMed, d'Hybrigenics, d'IDM, de Medisite, de Neuro3D, de Symphonie on Line, de Syntem, de Neurotech et de Versicor.

**Jorgen Buus Lassen** est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2003. Le Dr. Lassen est co-fondateur et depuis 1989 Président Directeur Général de NeuroSearch A/S, société danoise spécialisée dans la neurologie. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro-pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications comme, par exemple, la première publication sur la paroxétine, un anti-dépresseur. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan. Il est également Président du Conseil d'administration de Zealand pharmaceuticals A/S et Nsgene A/S et est administrateur de NeuroSearch A/S, Bavarian Nordic A/S et Phamexa A/S. Il est également diplômé en médecine vétérinaire de la *Royal School of Veterinary and Agriculture Science* de Copenhague.

**Salvador Moncada** est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le Pr. Moncada est Directeur du *Wolfson Institute of Biomedical Research* à l'*University College* de Londres. Il a obtenu un Doctorat du *Royal College of Surgeons* à Londres et a été, de 1986 à 1995, Directeur de la recherche des *Wellcome Research Laboratories*. Il a participé à la découverte du mécanisme d'action des médicaments "aspirine-like" et plus récemment à la découverte de la prostacycline, un vasodilatateur puissant et un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, de l'enzyme thromboxane synthétase et de l'oxyde nitrique. Le Pr. Moncada a publié plus de 700 articles scientifiques dans le domaine de la recherche cardio-vasculaire et de l'inflammation et a écrit plusieurs ouvrages sur le sujet. Il est membre (*Fellow*) de la *Royal Society* et du *Royal College of Physicians*, et membre de la *National Academy of Sciences of United States of America*. Il a reçu de nombreux prix, notamment l'*Amsterdam Prize for Medicine* et la médaille royale (*Royal Medal*) de la *Royal Society*.

**Björn Odlander** est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le Dr. Odlander est l'un des fondateurs et préside le Conseil d'administration d'HealthCap AB et est Président Directeur Général (*President and Chief Executive Officer*) de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Le Dr. Odlander a dirigé auparavant la division Santé (*Healthcare Equity Research*) d'ABB Aros de 1992 à 1996. Il est Docteur en médecine et a obtenu un Doctorat en chimie, physiologie du *Karolinska Institute* de Stockholm (Suède) et a poursuivi des recherches scientifiques sur la biochimie de l'inflammation. Le Dr. Odlander est également administrateur notamment de Affibody Technologies AB, de Biostratum Inc., de Chaterhouse Therapeutics Ltd., de Medicarb AB, de Personal Chemistry AB, de Melacure AB, de PyroSequencing AB, de Q-Med AB, de Biolipox A.B. et de Trigen Ltd..

**Bengt Samuelsson** est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2003. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie physiologie au *Karolinska Institute* (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu, conjointement avec un autre scientifique, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il préside actuellement la *Nobel Foundation* à Stockholm. Il est administrateur de Svenska Handelsbanken AB (banque suédoise), de Pharmacia Corp., de PyroSequencing AB, de Biostratum Inc. et de Biolipox AB. Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB.

**Frank Baldino** est administrateur de NicOx depuis 2001. Il a été coopté par le Conseil en remplacement de Sofinnova Partners, démissionnaire. Sa nomination a été ratifiée lors de l'Assemblée Générale Mixte qui s'est réunie pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2000. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Directeur Général (*Chief Executive Officer*) depuis sa création et Président (*Chairman*) du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un Ph. D de *Temple University* (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est également administrateur de Pharmacopeia, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), de ViroPharma, Inc. (société biopharmaceutique), de The Jackson Laboratory, de Acusphere Inc., de Biotechnology Industry Organization (BIO) et de Quarter BioVentures LP.

**Vaughn Kailian** est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006. M. Kailian est Vice-Président du Conseil d'administration de Millennium Pharmaceuticals, Inc. depuis février 2002, suite à l'acquisition de COR Therapeutics, Inc dont il était le président-directeur général depuis mars 1990. Mr Kailian est membre des Conseils Consultatifs de la Fondation Pharmaceutique de l'Université du Texas à Austin et de l'Université de Floride. Il est également administrateur d'Amylin Pharmaceuticals Inc., de la *Biotechnology Industry Organization (BIO)* et du *California Health Care Institute*. Diplômé de l'Université de Tufts, Mr Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et de ventes à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. Il a été Directeur Général de Merrell Dow pour les Etats-Unis et Directeur du Développement Commercial International du groupe Marion Merrell Dow Inc.

#### 6.1.2 Cadres- dirigeants

Y compris Michele Garufi et Piero Del Soldato, les cadres dirigeants de NicOx sont au nombre de 10 au 31 décembre 2001 :

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (48)	1996	Président Directeur Général
Piero Del Soldato (55)	1996	Vice Président Exécutif Science & Technologie
Elisabeth Robinson (46)	1996	Vice Président Exécutif Corporate Development
Eric Castaldi (37)	1998	Directeur Financier
Giancarlo Santus (51)	2001	Vice Président en charge du Développement des produits
Ennio Ongini (50)	2000	Directeur de la Recherche Senior
Giancarlo Acuto (49)	2000	Directeur Scientifique Senior
Joël Morley (47)	2000	Directeur des opérations aux États-Unis
Marco Sardina (44)	2001	Directeur Médical Senior
Romano Rivolta (38)	2001	Directeur Chimie et Formulation

**Elizabeth Robinson** est Vice-Président Exécutif Corporate Development de NicOx. Le Dr. Robinson a obtenu un Phi Beta Kappa du Wellesley College en 1977, un MS en chimie en 1979 et un Doctorat en biotechnologie en 1982 du Massachusetts Institute of Technology (MIT). Le Dr. Robinson a une grande expérience du développement de composés pharmaceutiques innovants, de la gestion de projets et de la planification de la recherche et du développement. De 1990 à 1996, elle a été Directeur de la division du développement chez Recordati Italie. Auparavant, elle a été consultante en développement technologique auprès de Techint Engineering Company (1988-1990), Vice-Président, New Technology Ventures Europe, de Genzyme (1985-1987), Chercheur (visiting scientist) au MIT (1984-1987), Assistante au MIT (1983) et Assistante de recherche post-doctorale au MIT (1982-1984).

**Eric Castaldi** est Directeur Financier de NicOx. M. Castaldi a obtenu son diplôme de finance, de gestion et de comptabilité de l'Université de Nice en 1986. Avant de rejoindre la Société, il était Directeur Financier et Directeur des Opérations (*Chief Operating Officer*), en charge des activités en France et en Belgique, de Safety Kleen Corporation, société américaine de traitement des déchets. De 1989 à 1997, il était Directeur Financier et Directeur des Opérations (*Chief Operating Officer*), en charge des activités en France et en Allemagne, de My Kinda Town plc, société européenne de loisirs. Durant cette période, il a participé à l'introduction en bourse de Londres (*London stock exchange*) de cette société en mai 1994. De 1986 à 1989, il a été contrôleur de gestion du Centre de Recherche et Développement de Sophia Antipolis de Cordis Corporation, société américaine spécialisée dans l'instrumentation bio-chirurgicale.

**Giancarlo Santus** est Vice-président en charge du Développement des produits de NicOx. Le Dr. Santus a obtenu un diplôme de Technologie et Chimie Pharmaceutique en 1975 et une spécialisation en Technique d'Analyses Pharmaceutiques en 1984 à l'Université de Pavie. Il a plus de 20 ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement pharmaceutique en Europe et dans le monde. Avant de rejoindre NicOx, le Dr. Santus était Directeur de la Technologie Pharmaceutique du département R&D chez Recordati S.p.A. (1990-mai 2001). Le Dr. Santus a été responsable du département de Technologie Pharmaceutique chez Recordati (1979-1990), chercheur scientifique senior dans le Centre de Recherche sur les pesticides de Montedison S.p.A (1978-1979) et chercheur post-doctoral à l'Université de Pavie en 1978. Il a été membre du Conseil d'administration de Pharmetrix, une société spécialisée dans le développement de méthodes de libération transdermique (1987-1994). Il est l'auteur de plusieurs brevets et publications scientifiques et est invité en tant que conférencier dans des symposiums scientifiques.

**Ennio Ongini** est Directeur de la Recherche Senior de NicOx. Il sera basé à Milan et responsable de la découverte de médicaments ainsi que de l'identification de nouveaux produits brevetables. Le Dr. Ongini a plus de 20 ans d'expérience en recherche et développement pharmaceutique. Il a occupé diverses fonctions d'encadrement chez *Schering-Plough Research Institute*, en dernier lieu, Directeur de recherche biologique à Milan (Italie). Le Dr. Ongini a publié plus de 150 articles scientifiques dans les domaines de la chimie, de la pharmacologie et de la toxicologie. Le Dr. Ongini a obtenu son diplôme de biologie de l'Université de Milan en 1975, suivi d'une spécialisation en pharmacologie (1980) et en toxicologie (1985) à l'École de Pharmacie de Milan.

**Giancarlo Acuto** est Directeur Scientifique Senior de NicOx. Le Dr. Acuto apporte à NicOx 20 ans d'expérience industrielle avec, en dernier lieu, le poste de Directeur médical d'Ipsen S.p.A. Auparavant, il a été Chef de Projet Clinique de Gruppo Lepetit S.p.A. et Responsable du Département de recherche clinique internationale d'Italfarmaco S.p.A. Le Dr. Acuto a obtenu son diplôme de médecine et de chirurgie de l'Université de Milan (Italie) en 1980 et terminé ses études postdoctorales à l'Université de Pavie en 1986.

**Joël Morley** est Directeur des opérations aux États-Unis pour les États-Unis de NicOx. M. Morley a obtenu un BSc de *Tennessee Tech University*, avec une spécialisation en chimie clinique comme *Medical Technologist*. Il a 17 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique dans des postes commerciaux et en dernier lieu, comme *Medical Science Liaison Respiratory Division* chez Sepracor (1998-2000). En qualité de *Medical Science Liaison*, il était notamment chargé d'initier des collaborations scientifiques avec des centres de recherche aux États-Unis pour les composés au stade de développement préliminaire. Auparavant, M. Morley a occupé diverses fonctions dans les départements commerciaux de Lederle Laboratories (1983-1986) et Glaxo Wellcome (1986-1991). De 1991 à 1998, M. Morley était *Medical Science Liaison* des départements *gastrointestinal* et *CNS* de Glaxo Wellcome.

**Marco Sardina** est Directeur Médical Senior de NicOx. Le Dr. Sardina est diplômé en Médecine et Chirurgie de l'Université de Milan, Italie (1985) et titulaire d'un Doctorat en Pharmacologie Clinique de l'université de Padoue, Italie (1990). Il a 15 années d'expérience dans le domaine de la recherche clinique. Il occupait, depuis 1997, le poste de Directeur Médical chez Italfarmaco S.p.A.(1997-août 2001). Avant de devenir Directeur Médical chez Italfarmaco, le Dr. Sardina a été Directeur de l'Unité de Recherche Clinique et Médicale de Schering-Plough S.p.A, consacrée aux domaines cardiovasculaire, dermatologique, allergique, aux antibiotiques et la recherche clinique en gastro-entérologie. Auparavant, il avait occupé les postes de Responsable de la Recherche Cardiovasculaire, de Directeur de la Recherche Clinique chez Italfarmaco, de Conseiller Médical dans le Département de Recherche Clinique Cardiovasculaire chez Ciba-Geigy SpA, de Conseiller Médical dans le Département de Recherche Clinique Cardiovasculaire de Knoll SpA. Auteur de plus de 60 publications, le Dr Sardina participe en tant que conférencier à différents congrès internationaux. Il est membre du Collège International d'Angiologie, de la Faculté de Médecine Pharmaceutique du *Royal College of Physicians* du Royaume-Uni et de l'Académie des Sciences de New York.

**Romano Rivolta** est Directeur Chimie et Formulation de NicOx. Le Dr. Rivolta est Docteur en Pharmacie de l'Université de Milan, Italie (1991). En 2000, il a obtenu la qualification lui permettant d'exercer la direction d'un site de production pharmaceutique. Le Dr. Rivolta a consacré plus de dix ans au développement pharmaceutique dans plusieurs sociétés de recherche leaders. Avant de rejoindre NicOx, il était Responsable, au sein de Patheon Italie, du Transfert de Technologies et, plus spécialement du transfert des procédés pharmaceutiques industriels des sites clients vers Patheon Italie. Ses responsabilités comprenaient la coordination de la partie analytique, de l'assurance qualité et des activités de production liées au transfert. Entre 1997 et 2000, le Dr. Rivolta a été Directeur du Développement Pharmaceutique chez Pharmatec International, une société qui se consacre à la recherche et à la production de systèmes avancés de délivrance du médicament. Auparavant, il a passé six ans dans le laboratoire de Technologie Pharmaceutique de Recordati, où il a développé des formes de dosage traditionnelles et innovatrices.

### 6.1.3 Comités

#### **Comité Scientifique**

La Société consulte régulièrement le Comité Scientifique, afin que ce dernier l'assiste dans ses activités de recherche et de développement. Le Comité Scientifique est composé de 8 membres éminents, dont deux prix Nobel. Il encadre et évalue les progrès réalisés sur certains projets en cours ainsi que la pertinence scientifique des nouveaux projets de la Société. Le Comité Scientifique se réunit 1 à 2 fois par an, des réunions ad hoc pouvant également avoir lieu sur des questions spécifiques. Les membres du Comité Scientifique sont, outre le Pr. Moncada et le Pr. Samuelsson :

**Professeur Roderick Flower.** Le Pr. Flower est Chef du Département de pharmacologie (*William Harvey Research Institute*) du *Barts and The London School of Medicine and Dentistry at Queen Mary, London University*. Il a obtenu un Doctorat de la *London University* en 1974 et a occupé diverses fonctions universitaires et dans l'industrie pharmaceutique. Il est administrateur du *William Harvey Research Institute* et de *William Harvey Research Ltd.*, depuis leur création en 1989. Il est également membre (*fellow*) du *Welcome Trust Principal Research*, Président de la *British Pharmacological Society* et membre (*fellow*) de l'*Academy of Medical Sciences*. Il a reçu de nombreux prix et récompenses honorifiques, notamment le prix de physiologie Thomas Woodcock de *Sheffield University* ainsi que le prix Sandoz et le *Gaddum Memorial Lecturship* de la *British Pharmacological Society*. Le Pr. Flowers est un spécialiste de la douleur, de l'inflammation et des médicaments anti-inflammatoires. Il est l'auteur de plus de 150 articles scientifiques.

**Professeur Christopher J. Hawkey.** Médecin de formation, le Pr. Hawkey est professeur de gastro-entérologie au *University Hospital* de Nottingham, Département de gastro-entérologie. Il a fait ses études de médecine de 1965 à 1972 à l'*University College* d'Oxford et l'*Hospital Medical School* du Middlesex. Il est membre de la *British Pharmacology Society*, de l'*American Gastroenterological Association*, de la *British Society of Gastroenterology* et de la *Medical Research Society*. Il a longtemps été consultant de nombreux laboratoires pharmaceutiques. Il a été responsable de la conception et de la coordination d'essais cliniques multicentriques concernant des AINS, des inhibiteurs de COX-2, des *helicobacter pylori* et des entéropathies inflammatoires chroniques.

**Professeur Louis J. Ignarro.** Le Pr. Ignarro est Professeur au Département de pharmacologie moléculaire et médicale de l'*UCLA School of Medicine*. Il a obtenu en 1998, conjointement avec deux autres scientifiques, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses recherches sur l'identification de l'oxyde nitrique comme molécule de transmission dans le système cardio-vasculaire. Il est à l'origine de nombreuses découvertes sur les propriétés physiologiques de l'oxyde nitrique, notamment le fait que l'oxyde nitrique favorise la relaxation des muscles lisses vasculaires et agit comme neuro-transmetteur au niveau de la fonction érectile. Le Pr. Ignarro a obtenu un Doctorat en pharmacologie de l'Université du Minnesota en 1966. Il est membre de nombreuses associations de recherche, notamment l'*American Physiological Society*, l'*American Society for Biochemistry and Molecular Biology* et l'*American Heart Association* et est l'auteur de nombreux articles scientifiques.

**Professeur Rodolfo Paoletti.** Le Pr. Paoletti est Professeur de Pharmacologie depuis 1970 et aujourd'hui Directeur du Département des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Milan. Il est aujourd'hui Président de plusieurs associations scientifiques telles que la Société Italienne de Toxicologie, la Fondation d'Italie pour la nutrition, la Fondation G. Lorenzini, la Société Italienne de Sciences Pharmaceutiques et la Fondation Italienne pour le coeur. Il a également été Président de la *International Atherosclerosis Society*. Il a obtenu son diplôme de médecine avec mention de l'Université de Milan en 1955. Il a été également Doyen de l'École de Pharmacie de l'Université de Milan de 1982 à 2000. Il est Professeur adjoint de Pathologie et Pharmacologie à l'Université de Pittsburgh et de Pharmacologie au *Karolinska Institute* à Stockholm. Le Professeur Paoletti s'intéresse plus particulièrement au domaine de l'athérosclérose et aux médicaments agissant sur le métabolisme lipidique. Il a reçu de nombreux titres honorifiques en médecine du *Karolinska Institute* en Suède et de l'Université de Montpellier, et en pharmacie de l'Université d'Urbino (Italie), de Gdansk (Pologne) et de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Buenos-Aires (Argentine). Il est également membre de plusieurs comités éditoriaux pour des revues médicales et a publié plus de 200 articles scientifiques.

**Professeur Basil Rigas.** Le Pr. Rigas est Professeur de médecine au *New York Medical College* et chercheur à l'*American Health Foundation* (New York). Il est également Professeur adjoint à *Rockefeller University* (New York). Il a obtenu son diplôme en médecine (M.D.) de *Athens University Medical School* en 1972 et un diplôme (DMSc) en biochimie en 1975. Il a poursuivi ses travaux post-doctoraux aux *Brandeis University* et *Yale University* et a été à la faculté de *Cornell University*. Il est membre de l'*American Medical Association*, de l'*American Association for Cancer Research*, de l'*American Gastroenterological Association* et de l'*American Association for the Study of Liver Diseases*. Le Pr. Rigas a reçu différentes récompenses et distinctions. Il détient plusieurs brevets. Il est l'auteur de plus de 80 articles, de nombreuses notes et d'un ouvrage traduit dans plusieurs langues.

**Professeur John Wallace.** Le Pr. Wallace est Professeur de pharmacologie et thérapeutique, de physiologie et biophysique et de médecine à l'Université de Calgary. Il a obtenu un Doctorat en sciences médicales de l'Université de Toronto. Le Pr. Wallace est un spécialiste de l'inflammation et des ulcères gastro-intestinaux. Il a participé aux travaux qui ont permis de caractériser des dérivés AINS qui libèrent de l'oxyde nitrique. Il est Président de la *Canadian Association of Gastroenterology*. Il a obtenu de nombreuses récompenses, notamment le *Distinguished Achievement in Research* de l'*American Physiological Society* et le prix d'excellence Michael Smith du *The Medical Research Council of Canada*. Il est l'auteur de plus de 250 articles scientifiques.

### **Comité d'audit**

Le comité d'audit est chargé d'examiner et d'évaluer les résultats et l'étendue de l'audit et des autres prestations assurées par les Commissaires aux comptes de la Société et de revoir les principes comptables retenus par la Société, les systèmes de contrôle interne, de même que les opérations qui exigent l'aval du comité. Le comité d'audit est composé de Laurent Ganem, Bjorn Odlander et Jorgen Buus Lassen.

### **Comité des rémunérations**

Il est chargé de faire des recommandations sur la rémunération des cadres-dirigeants. Le comité des rémunérations est composé de Michele Garufi, Laurent Ganem et Björn Odlander.



#### 6.1.4 Censeurs

Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

NicOx comprend actuellement un censeur :

Elizabeth Robinson, nommée pour une durée de trois ans dans les statuts lors de la constitution de la Société. Son mandat a été renouvelé pour une durée de six ans qui expire à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

#### 6.2 INTÉRÊTS DES DIRIGEANTS

##### 6.2.1 Rémunération des dirigeants

*Les administrateurs :*

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versés par le groupe aux administrateurs (9 personnes dont 2 cadres-dirigeants) s'est élevé à environ €544 000 (hors charges sociales) en 2001 et se répartit de la façon suivante :

Montants en euros	Rémunération	Jetons de Présence (Versés en janvier 2002)	Avantages en Nature	Total
Michele Garufi	254 132		4 736	258 868
Piero Del Soldato	157 311		2 392	159 703
Bjorn Odlander		12 500		12 500
Laurent Ganem		12 500		12 500
Salvador Moncada		25 000		25 000
Bengt Samuelsson		25 000		25 000
Frank Baldino		12 500		12 500
Jorgen Buus Lassen		25 000		25 000
Vaughn Kailian		12 500		12 500
	<b>411 443</b>	<b>125 000</b>	<b>7 128</b>	<b>543 571</b>

Par ailleurs, NicOx rembourse aux administrateurs et censeurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €47 000 en 2001.

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été allouée durant l'exercice 2001 aux mandataires sociaux par NicOx S.A. ou toute autre société du groupe.

Aucune action n'a été souscrite ou acquise durant l'exercice 2001 par les mandataires sociaux par l'exercice d'options allouées par l'une des sociétés mentionnées à la phrase précédente.

### Les cadres dirigeants :

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versés aux cadres dirigeants (10 personnes dont 2 administrateurs) s'est élevé à environ €1 165 000 sur l'exercice 2001.

NicOx a également souscrit une police d'assurance couvrant la responsabilité des administrateurs et cadres-dirigeants à raison de leurs fonctions. Les primes versées à ce titre en 2001 se sont élevées à environ €12 000.

Au 31 décembre 2001, les administrateurs (9 personnes dont 2 cadres-dirigeants) et les cadres-dirigeants (8 personnes, non compris les 2 qui sont administrateurs) détenaient respectivement globalement 526 281 actions et 219 434 actions et des bons de souscription d'actions permettant de souscrire 116 650 actions et 20 900 actions.

Les cadres-dirigeants détenaient également des options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 97 700 actions.

À la même date, les membres du Comité Scientifique (6 personnes non compris les 2 qui sont administrateurs) détenaient globalement des bons de souscription d'actions permettant de souscrire 44 800 actions.

#### 6.2.2 Plan d'options de souscription d'actions

##### a) Informations générales :

Date assemblée	Options de souscription d'actions					
	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99	28/05/99
Date du Conseil d'administration	12/07/00	14/09/00	02/11/00	01/02/01	19/07/01	14/12/01
Nombre total de bons/d'options autorisé(e)s	3 % du capital					
Nombre total de bons/d'options attribué(e)s	75 900	5 000	49 000	8 000	26 000	27 450
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	75 900	5 000	49 000	8 000	26 000	27 450
Dont nombre d'actions pouvant être souscrites par les dirigeants (2)	0	0	0	0	0	0
Dont nombre de dirigeants concernés	0	0	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des bons / options (1)	12/07/03	14/09/03	02/11/2002 et 2003	01/02/04	19/07/04	14/12/2003 et 2004
Date d'expiration	11/07/06	13/09/06	01/11/06	31/01/07	18/07/07	13/12/07
Prix de souscription en €	58,97	62,08	73,63	79,8	62,08	48,42
Nombre d'actions souscrites au 31/12/2001	0	0	0	0	0	0
Nombre d'options annulées au 31/12/2001	47 000	0	12 000	0	0	0
<b>Solde des actions pouvant être souscrites au 31/12/2001</b>	<b>28 900</b>	<b>5 000</b>	<b>37 000</b>	<b>8 000</b>	<b>26 000</b>	<b>27 450</b>

- (1) Tous les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de travailler pour NicOx SA. Les bénéficiaires des options ne peuvent exercer l'intégralité de leurs options dès leur attribution. Les salariés de la filiale américaine peuvent exercer les options de souscription d'actions partiellement à hauteur de 65 % après l'expiration d'un délai de deux années suivant la date de leur attribution et le solde à l'issue d'un délai d'une année supplémentaire, les autres salariés peuvent exercer les options de souscription d'actions après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution.
- (2) Membres du conseil d'administration tels que définis dans le paragraphe 6.1.1.

b) Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux :

Au 31 décembre 2001, les 10 salariés de la Société, non mandataires sociaux, dont le nombre d'options de souscription d'actions consenties est le plus élevé détenaient un total de 106 700 options, permettant de souscrire un montant total de 106 700 actions.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires attributaires et options levées par ces derniers (1)	Nombre d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan N°
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toutes les sociétés comprises dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	58 750	58,51	Plan 2000
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	0	-

(1) Toutes les options consenties au cours de l'exercice aux dix premiers salariés non mandataires ont été autorisées par l'Assemblée Générale des actionnaires du 28 mai 1999.

### 6.2.3 Informations sur les opérations conclues avec les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance

NicOx avait conclu des contrats de prestations de services d'une durée de 5 ans avec les Professeurs Salvador Moncada et Bengt Samuelsson, tous les deux administrateurs et membres du Comité Scientifique de NicOx. Ces contrats prévoyaient que le Pr. Moncada et le Pr. Samuelsson, chacun en ce qui le concerne, devaient consacrer au minimum 1 jour tous les 2 mois à la Société et respecter un engagement de non-concurrence et de confidentialité. Ces contrats de services prévoyaient une rémunération annuelle de 35 000 dollars US la première année et 25 000 dollars US pour chacune des 4 années suivantes. Ces contrats de services ont été dénoncés d'un commun accord au cours de l'exercice 2001 et aucune somme n'a été versée à ce titre en 2001.

NicOx avait également conclu une convention de prestation de services d'une durée d'un an avec Jorgen Buus Lassen, administrateur de la Société. Cette convention prévoyait que M. Lassen participerait à au moins 4 réunions du Conseil d'administration en 2000. Cette convention prévoyait une rémunération de 2 000 dollars US par jour, augmentée des frais de déplacement. Cette convention de prestation de services n'a pas été renouvelée en 2001 et aucune somme n'a été versée à ce titre en 2001.

Aucune autre convention réglementée n'a été signée au cours de l'exercice 2001.

Les conventions courantes conclues à des conditions normales entre la société NicOx S.A. et ses filiales italienne et américaine sont les suivantes :

- ✓ Un contrat de prix de transfert avec la filiale italienne Nicox S.r.l., signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx S.r.l. au profit de NicOx S.A. sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2001, les charges comptabilisées chez NicOx S.r.l. et refacturées à NicOx S.A. se sont élevées à €3 591 554.
- ✓ Un contrat de prix de transfert avec la filiale américaine NicOx Inc. signé le 21 décembre 2001. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Inc. au profit de NicOx S.A., sur la base du coût de service plus 5 %. Au titre de l'exercice 2001, les charges comptabilisées chez NicOx Inc. et refacturées à NicOx S.A. se sont élevées à €545 705.

6.2.4 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des organes d'administration, de direction et de surveillance

Néant.

### 6.3 INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL

6.3.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

6.3.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société

Voir paragraphe 6.2.1.

## ANNEXE

### Étapes du développement clinique

Recherche élémentaire	Étapes précliniques	Étapes cliniques	Enregistrement	Commercialisation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• développement de nouveaux produits.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sélection des produits candidats.</li> <li>• évaluation de l'efficacité et des effets secondaires chez l'animal.</li> <li>• définition du potentiel de développement.</li> <li>• dossier préalable à la première administration chez l'homme (IND aux États-Unis).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I : essais de tolérance chez des volontaires sains.</li> <li>• Phase II : essais d'efficacité et effets secondaires chez des populations de taille limitée.</li> <li>• Phase III : confirmation de l'efficacité et des effets secondaires sur de plus larges populations.</li> <li>• dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• évaluation/ autorisation de mise sur le marché du produit.</li> <li>• lancement du produit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reconnaissance par le marché de la valeur pharmaceutique du produit.</li> </ul>

#### Recherche élémentaire

Le développement de produits pharmaceutiques débute généralement par l'étude des mécanismes biologiques d'une maladie. Ces études débouchent sur une théorie pour traiter cette maladie par un nouveau médicament. Cette théorie servira de base pour le développement de nouveaux produits pouvant permettre de contrôler l'évolution de la maladie.

#### Études précliniques

Lors des essais précliniques, l'efficacité et la toxicité des produits sont testées sur un certain nombre de modèles animaux. On procède alors à des comparaisons avec des traitements de référence pour obtenir des indications préliminaires sur le potentiel de développement du produit. Ce travail permet la sélection d'un principe actif. Le développement préclinique s'achève par une demande de passage en phase clinique chez l'homme.

#### Études cliniques

Les études cliniques se déroulent en trois étapes successives conformément à la réglementation des "Bonnes Pratiques Cliniques". Les protocoles cliniques détaillent les objectifs de l'étude et les paramètres utilisés pour le suivi de l'efficacité et de la tolérance. Ils doivent être approuvés par les autorités réglementaires des différents pays d'enregistrement. Chaque étude clinique doit en outre être conduite après révision par le comité d'éthique ayant autorité sur une zone géographique définie. Ce comité d'éthique doit examiner le bien-fondé scientifique de l'étude, l'innocuité du produit pour les patients entrant dans l'étude et les risques pris par l'institution conduisant l'essai. Le comité est également chargé de surveiller le bon déroulement des essais pour les protocoles ayant reçu son approbation.

### *Essais cliniques - Phase I*

L'objet de ces essais est de définir la dose maximale du produit étudié pouvant être administrée à des patients lors des phases ultérieures de développement clinique sans effets secondaires majeurs. Ces essais peuvent également permettre de vérifier comment le produit est absorbé et se distribue dans l'ensemble de l'organisme humain ainsi que d'étudier son métabolisme et son élimination. Lors de ces essais cliniques de Phase I, le produit n'est encore préparé qu'en quantité limitée et n'est administré qu'à un petit groupe de volontaires sains ou, selon les propriétés spécifiques du produit, à des patients. Les essais de Phase I se déroulent habituellement sur une durée qui n'excède pas une année et font appel à 10 à 40 volontaires par essai.

### *Essais cliniques - Phase II*

L'objectif des essais de Phase II est, dans un premier temps, de définir les effets bénéfiques ou nocifs entraînés par certaines doses du produit chez les sujets atteints de certaines maladies. Habituellement, la dose administrée est progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale déterminée lors des essais de Phase I. Très souvent, afin de rendre la comparaison objective, un groupe de patients recevra du placebo. L'objectif est de démontrer que le produit administré au groupe restreint de patients peut produire le résultat attendu sans provoquer d'effets secondaires inacceptables. Les essais de Phase II peuvent généralement être conduits sur une période n'excédant pas deux ou trois ans et inclure de 60 à 120 patients par essai.

### *Essais cliniques - Phase III*

Le passage aux essais cliniques de Phase III est conditionné par la démonstration que le produit est bien capable de produire les effets attendus en Phase II et que la fréquence, le degré et la nature des effets secondaires sont acceptables au regard de la maladie à traiter. Pour ces essais de Phase III, le développement de la fabrication du produit ainsi que sa forme pharmaceutique ont atteint le stade de développement industriel. Lors de cette phase, il est nécessaire de disposer d'un nombre plus important de patients afin de démontrer statistiquement que le produit présente des avantages par rapport à un placebo ou à des traitements alternatifs existants. À cet égard, il est important que ces essais, dans la mesure du possible, répliquent un schéma de traitement normal et que ni le patient, ni le médecin ne sachent quel traitement est administré à quel patient. Préalablement à l'enregistrement d'un produit en tant que médicament, il est en général nécessaire de procéder à plusieurs essais cliniques indépendants montrant le même résultat positif dans le traitement d'une maladie. Les essais de Phase III représentent la phase la plus longue et la plus coûteuse du programme d'essais cliniques et peuvent impliquer 500 à 10 000 patients en fonction du type de traitement envisagé.

### **Approbatons réglementaires et commercialisation**

À l'issue des essais cliniques, une autorisation de mise sur le marché sera nécessaire pour chaque pays dans lequel le produit devra être vendu. Avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, tout site de fabrication de la Société devra faire l'objet d'une inspection préalable par les autorités réglementaires afin de vérifier la conformité de ses opérations aux bonnes pratiques de fabrication (GMP ou *Good Manufacturing Practices*). Des inspections périodiques interviennent également après cette autorisation. La Société devra donc respecter des spécifications de fabrication rigoureuses.

## GLOSSAIRE

### **Alzheimer (maladie d')**

Maladie neurologique caractérisée par une dégénérescence cérébrale responsable d'une détérioration des facultés mentales, notamment une perte de mémoire.

### **Arthérosclérose**

Sclérose des artères due à l'athérome (surcharge en graisse de la paroi des artères). Provoque un durcissement et une perte d'élasticité des parois artérielles. Cause essentielle des maladies cardiovasculaires. Facteurs de risque : obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, sédentarité, diabète, etc...

### **Arthrite**

Maladie inflammatoire des articulations.

On distingue :

- arthrite infectieuse : liée au développement des microbes à l'intérieur de l'articulation
- arthrite métabolique ou microcristalline : secondaire à la présence de microcristaux intra-articulaires :
  - goutte : dépôt d'acide urique
  - chondrocalcinose : dépôt de pyrophosphate de calcium
- arthrite rhumatoïde : probablement secondaire à une perturbation immunitaire.

### **As thme**

Maladie inflammatoire des voies aériennes. Sur un terrain particulier, cette maladie entraîne une obstruction des bronches, responsable principalement d'une difficulté à respirer (difficulté à l'inspiration mais surtout à l'expiration).

### **Biochimique**

Fait référence aux réactions chimiques se produisant dans les organismes vivants.

### **Cirrhose**

Sclérose du foie qui devient dur et fibreux. Causes fréquentes : intoxication (alcool) ou infection (hépatite).

### **CINODs**

COX-inhibiting nitric oxide donators. Nouvelle classe de médicaments efficaces contre la douleur et l'inflammation.

### **Corticostéroïdes**

Famille de molécules renfermant un radical cétone (appartenant aux stéroïdes), comprenant la cortisone. On produit des corticostéroïdes par synthèse. Ces molécules sont utilisées comme anti-inflammatoires, anti-allergiques, immunodépresseurs.

## **Cyclo-oxygénases**

Classe d'enzymes intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines.

## **Glaucome**

Maladie oculaire grave, se traduisant de façon quasi constante par une élévation de la pression intra-oculaire, pouvant revêtir deux formes essentielles :

- le glaucome par fermeture de l'angle (G.F.A.), d'évolution aiguë ;
- le glaucome à angle ouvert (G.A.O.), d'évolution lente, s'accompagnant de très peu de signes fonctionnels.

## **Dermatite atopique**

Cette maladie inflammatoire-chronique se manifeste par une sécheresse cutanée, des plaques d'eczéma rouges, prurigineuses, épaisses et, peut se révéler très invalidante. Elle appartient au groupe des maladies atopiques, donc allergiques dont les origines sont multiples.

## **Diabète (ou diabète sucré)**

Maladie caractérisée par une augmentation anormale et permanente du taux de glucose dans le sang (glycémie), parfois héréditaire, touchant plus l'homme que la femme.

On distingue deux formes :

- Diabète non insulino-dépendant
- Diabète insulino-dépendant

## **Dyspepsie**

Trouble de la digestion caractérisé, après les repas, par une flatulence, des sensations de brûlure et de pesanteur, parfois associées à des nausées. Ces troubles peuvent avoir pour origine une lésion organique de l'appareil digestif, mais le plus souvent les causes sont psychosomatiques.

## **Endothélium**

Tissu cellulaire qui tapisse la paroi interne des cavités du cœur et des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que toute autre cavité de l'organisme.

## **Enzyme**

Protéine synthétisée au niveau cellulaire qui facilite ou accélère une réaction biologique spécifique de l'organisme.



## **Entéropathies inflammatoires chroniques**

### *Entéropathie*

Terme générique désignant les affections de l'intestin.

Les entéropathies inflammatoires chroniques regroupent deux grandes catégories : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

D'origine auto-immune, la maladie de Crohn se manifeste par une inflammation de tout ou partie du tract gastro-intestinal. Les symptômes sont diarrhée, douleurs abdominales et perte de poids. Pour la colite ulcéreuse, une origine auto-immune est également suspectée mais n'est pas établie. La symptomatologie se caractérise par des poussées inflammatoires dans le gros intestin suivies de périodes plus ou moins longues de rémission.

## **Helicobacter pylori**

Anciennement appelé *Campylobacter pylori*.

Appartient au genre bactérien des bâtonnets Gram négatifs, en forme de virgule, très mobiles, responsables d'infections humaines et animales.

Le rôle pathogène de l'*Helicobacter pylori* est discuté pour certaines gastrites et ulcères gastroduodénaux.

## **Hépatite**

Inflammation du foie aiguë ou chronique :

- hépatite virale
- hépatite toxique
- hépatite médicamenteuse

## **Hypertension portale**

Ensemble de symptômes (ascite, circulation collatérale, splénomégalie, hémorragies digestives) provoqués par un blocage de la circulation portale, soit intra-hépatique (cirrhose), soit extra-hépatique (sténose congénitale de la veine porte chez l'enfant, thrombose de la veine porte).

## **Incontinence urinaire par impériosité**

Forme la plus fréquente d'incontinence urinaire chez la femme âgée. On observe un besoin accru d'uriner, des mictions fréquentes, l'obligation de se relever la nuit et des épisodes d'incontinence c'est-à-dire de perte involontaire des urines.

## **Inhibiteurs de la pompe à proton**

Médicaments anti-ulcéreux agissant sur la surface pariétale gastrique. Ils diminuent la sécrétion d'acide au niveau de l'estomac quelle que soit la nature de la stimulation.

**In vitro**

Se réfère aux études ou phénomènes qui interviennent hors de l'organisme (ex : dans des tubes à essais).

**In vivo**

Se réfère aux études réalisées chez l'animal ou chez l'Homme et qui tiennent compte de la physiologie des organismes vivants.

**Maladie (osseuse) de Paget**

Affection chronique caractérisée par une hypertrophie et la déformation de certaines parties du squelette de l'adulte alors que les os voisins sont indemnes. La cause de cette maladie est inconnue.

**Médiateur chimique**

Synonyme : neuromédiateur ou neurotransmetteur.

Substance libérée, sous l'influence de l'excitation, par les terminaisons nerveuses. Les médiateurs transmettent l'excitation (l'information), au niveau de la synapse (= lieu de connexion de deux neurones), d'un neurone à l'autre dans le cerveau, des nerfs aux muscles et aux différents organes. Ces messagers chimiques des cellules nerveuses sont nombreux : leurs effets et leurs lieux de production sont différents ; les mieux connus sont l'acétylcholine et la noradrénaline. Chaque messenger agit sélectivement sur un récepteur spécifique pour produire un effet biologique.

**Micro-organismes pathogènes**

*Micro-organisme*

Synonyme : microbe, germe.

Nom générique donné aux êtres unicellulaires assez petits pour n'être vus, à tout moment de leur existence, qu'au microscope.

*Pathogène*

Qui détermine une maladie.

**Neurogénique**

Qui provient ou est causé par le système nerveux.

**Nitrate**

Anion de formule  $\text{NO}_3$ , sel ou ester de l'acide nitrique. Les nitrates correspondent à la forme oxydée de l'azote minéral. Ils apportent la matière première de la synthèse de composés azotés.

## **Ostéoporose**

Maladie caractérisée par une perte osseuse progressive, qui diminue la densité et l'épaisseur de l'os. Elle peut provoquer des fractures, le plus souvent aux vertèbres, à la hanche ou au poignet. Ces fractures entraînent à leur tour :

- des douleurs aiguës ou chroniques ;
- des difficultés respiratoires et digestives ;
- une déformation de la colonne vertébrale ;
- l'invalidité, la perte d'autonomie ;
- des complications associées aux fractures de la hanche qui peuvent entraîner la mort.

## **Ostéo-arthrite**

Arthrite se compliquant de lésions osseuses au niveau des surfaces articulaires.

## **Physiologique**

Fait référence aux grandes fonctions des organismes vivants (exemples : digestion, respiration, reproduction,...)

## **Plaquettes**

Cellules sanguines sans noyau, incolores, provenant des grandes cellules (mega-caryocytes). Elles sont présentes dans le sang de tous les mammifères sous forme de structures en forme de disque microscopique et sont surtout connues pour leur rôle dans la coagulation du sang. On les appelle également plaquettes sanguines.

## **Pont chimique**

Structure reliant entre elles 2 entités chimiques actives.

## **Préclinique**

Étape du développement d'un médicament entreprise avant l'administration à l'homme. Cette étape comprend des criblages (sélections ou tris de molécules) in vivo et in vitro, des études pharmacocinétiques et toxicologiques et des dosages chimiques.

## **Prostaglandines**

Composés dérivés des acides gras de carbone 20 non-saturés par cyclo-oxygénase. Les prostaglandines sont des médiateurs très puissants de différents processus physiologiques.

## **Psoriasis**

Maladie inflammatoire proliférante de la peau, caractérisée par l'apparition en certains points préférentiels du corps, comme les coudes, le genou, le cuir chevelu par exemple, de squames (plaques blanches). Elle est considérée comme une maladie auto-immune.

## **Resténose**

Phénomène se produisant à la suite d'une angioplastie par ballonnet ou dans le cas d'une lésion du mur endothélial vasculaire. Cet état pathologique est marqué par une prolifération massive des cellules musculaires lisses dans la lumière artérielle. Cette prolifération peut entraîner l'obstruction complète du vaisseau concerné.

## **Stéroïdes**

Groupes de lipides de structure chimique particulière incluant les stérols et diverses hormones et glucosides. Ils incluent les corticostéroïdes qui sont des hormones d'origine naturelle produites par les surrénales ou obtenues par voie de synthèse. Ils sont utilisés pour le traitement de nombreuses affections.

## **Système nerveux central**

Comprend le cerveau, le bulbe rachidien, la moelle épinière. Les réflexes (réception d'un stimulus et commande directe vers un effecteur) ne font intervenir que la moelle épinière, où des centres nerveux relient des nerfs sensoriels et des nerfs moteurs.

## **Système nerveux périphérique**

(ou autonome) Gère la vie végétative ou viscérale. Il est constitué de deux réseaux aux activités contraires : le système sympathique et le système parasympathique. Le système parasympathique tend à accumuler ou conserver l'énergie (il stimule la digestion, diminue le rythme cardiaque) et le système sympathique tend à stimuler la dépense d'énergie (accélère les battements du cœur, stimule la libération de glucose par le foie...).

## **Thrombose**

Consiste en l'agrégation des facteurs sanguins, principalement des plaquettes et de la fibrine qui piègent des éléments cellulaires, ce qui entraîne fréquemment une obstruction vasculaire à l'endroit où elle se forme.

## **Thromboxane**

Substance dérivée de l'acide arachidonique, proche des prostaglandines, synthétisée dans les plaquettes et les globules blancs. Elle favorise l'agrégation des plaquettes en face d'une lésion de l'endothélium vasculaire et la contraction des muscles lisses (vasoconstriction).

## **Tractus gastro-intestinal**

Le tractus gastro-intestinal commence dans la cavité buccale et se poursuit dans l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le gros intestin, le rectum et l'anus.

## **UDCA**

L'acide ursodéoxycholique, UDCA est un acide synthétique biliaire qui est utilisé chez les patients souffrant d'affections hépatiques chroniques tels que l'hépatite et la cirrhose.

**NicOx**  
**Calendrier indicatif des dates de publications des informations financières**

Chiffre d'affaires 1<sup>er</sup> trimestre 2002 : 15/05/2002

Chiffre d'affaires 2<sup>ème</sup> trimestre 2002 : 25/07/2002

Chiffre d'affaires 3<sup>ème</sup> trimestre 2002 : 15/11/2002

Chiffre d'affaires 4<sup>ème</sup> trimestre 2002 : 15/02/2003

États financiers consolidés intérimaires au 30/06/2002 : 25/07/2002

Comptes consolidés de l'exercice clos au 31/12/2002 : 28/02/2003