



DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

EXERCICE 2005

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 17 mars 2006 conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Des exemplaires du document de référence sont disponibles auprès de NicOx SA, 2455 route des Dolines, Immeuble « Gaïa », 06560 Valbonne-Sophia-Antipolis, sur le site internet de NicOx SA et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE ET RESPONSABLES DU CONTRÔLE DES COMPTES	5
1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	5
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	5
1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES.....	6
CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION.....	7
2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2003 ET 2004.....	7
2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION	7
2.3 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	7
CHAPITRE 3 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL	8
3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	8
3.1.1 Dénomination sociale et siège social.....	8
3.1.2 Forme juridique et législation applicable.....	8
3.1.3 Date de constitution et durée de la Société	8
3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)	8
3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code APE	8
3.1.6 Consultation des documents juridiques	8
3.1.7 Exercice social.....	9
3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts).....	9
3.1.9 Assemblées générales (articles 13.2 et 19 des statuts).....	9
3.1.10 Droits de vote	10
3.1.11 Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts).....	10
3.1.12 Franchissements de seuils (article 10.2 des statuts).....	10
3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL	11
3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions.....	11
3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	11
3.2.3 Capital social au 28 février 2006	12
3.2.4 Tableau d'évolution du capital au 31 décembre 2005	13
3.2.5 Capital autorisé mais non émis	15
3.2.6 Titres non représentatifs du capital	17
3.2.7 Titres participatifs.....	17
3.2.8 Capital potentiel	17
3.3 RÉPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	21
3.3.1 Actionnariat de la Société :.....	21
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années	22
3.3.2.1 Levée de fonds en 2004.....	22
3.3.2.2 Exercice de bons de souscription d'actions.....	23
3.3.2.3 Evolution de l'actionnariat.....	24
3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société	25
3.3.4 Engagement de conservation de titres	25
3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2005.....	25
3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ.....	27
3.5 DIVIDENDES	27
CHAPITRE 4 RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX.....	27
4.1 PRESENTATION DE NICOX.....	27
4.1.1 Stratégie.....	30

4.1.2 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique	31
4.1.3 L'approche de NicOx.....	32
4.1.4 Portefeuille de produits	33
4.1.5 Programme de Recherche	40
4.1.6 Organisation de la Recherche et du Développement	44
4.1.7 Accords de Collaboration	45
4.1.8 Produits de recherche et développement / clients.....	49
4.1.9 Concurrence	49
4.1.10 Propriété intellectuelle	49
4.1.11 Principaux établissements	50
4.1.12 Aspects réglementaires.....	51
4.1.13 Assurances et couverture des risques	51
4.2 FACTEURS DE RISQUES	53
4.2.1 Développements cliniques à un stade encore précoce - Risque commercial	53
4.2.2 Risques liés aux essais cliniques et précliniques	53
4.2.3 Risques liés aux nouveaux composés chimiques	54
4.2.4 Historique des pertes d'exploitation ; pertes futures (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5. Patrimoine-Situation financière- Résultats).....	54
4.2.5 Fluctuation des revenus (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5. Patrimoine-Situation financière-Résultats).....	55
4.2.6 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5.Patrimoine-Situation financière-Résultats)	56
4.2.7 Concurrence et évolution technologique rapide	56
4.2.8 Risques liés aux contraintes réglementaires, lenteur des processus d'approbation.....	57
4.2.9 Protection incertaine par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	58
4.2.10 Dépendance à l'égard du personnel qualifié.....	59
4.2.11 Dépendance à l'égard de tiers.....	59
4.2.12 Responsabilité du fait des produits et assurance.....	60
4.2.13 Incertitude sur les politiques de remboursement des médicaments et sur les réformes des systèmes d'assurance maladie	61
4.2.14 Fluctuation des cours	61
4.2.15 Risques environnementaux et industriels.....	61
4.2.16 Risques de marché	62
4.3 PROCÉDURES EN COURS	62
4.4 PERSONNEL	63
4.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE.....	66
4.7 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES.....	66
CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS	66
5.1 SÉLECTION DE DONNÉES FINANCIÈRES CONSOLIDÉES	66
5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DU GROUPE.....	68
5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS	73
5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX	134
CHAPITRE 6 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	135
6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	135
6.1.1. Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration	135
6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration.....	147
6.1.3 Réunions du Conseil d'administration	149
6.1.4. Direction générale.....	150
6.1.5 Comité de direction.....	152
6.1.6 Comités de consultation <i>ad hoc</i>	154

6.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES.....	154
6.3 DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX (REMUNERATIONS ET AVANTAGES, OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, BSA, BSPCE).....	156
6.3.1 Rémunération des mandataires sociaux.....	156
6.3.2 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux.....	158
6.3.3 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux.....	158
6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES).....	159
6.5 RÉMUNÉRATION ET ATTRIBUTIONS D'OPTIONS ET DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION.....	160
6.6 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	160
6.6.1. Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce	160
6.6.2. Conventions visées à l'article L.225-39 du Code de commerce	162
6.7 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE	162
6.8 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS	163
6.9 ACTIONS GRATUITES	165
6.10 PRETS ET GARANTIES ACCORDES OU CONSTITUES EN FAVEUR DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE.....	165
6.11 INTERESSEMENT DU PERSONNEL	165
6.11.1 Contrats d'intéressement et de participation.....	165
6.11.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société.....	165
 ANNEXE.....	 166
 GLOSSAIRE.....	 168
 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières	 173
 Liste des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois	 174
 Rapport sur le fonctionnement du conseil d'administration et sur le contrôle interne.....	 178
 Rapport des commissaires aux comptes établi en application de l'article L.225-235 du Code de Commerce	 195
 TABLE DE CONCORDANCE	 Erreur ! Signet non défini.

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

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

M. Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx SA.

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Nous attestons après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à notre connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée. Nous avons obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à une lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans le document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en page 73 et inclus par référence en page 7 dudit document, qui contiennent les observations suivantes relatives :

- Au changement de méthode comptable intervenu au cours de l'exercice 2004, résultant de la constitution, pour la première fois en 2004, d'une provision pour indemnité de départ à la retraite, selon les modalités exposées dans la note 11 de l'annexe aux comptes consolidés,
- À l'incertitude relative au litige opposant la Société et sa filiale italienne à un ancien salarié de celle-ci telle qu'exposée dans la note 11 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice 2004 et dans la note 17 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice 2005.

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES

Commissaires aux Comptes titulaires

PriceWaterhouseCoopers Audit
(siège : 32, rue Guersant 75017 Paris
55, allée Pierre Ziller, Route des Dolines - BP 165
06903 Sophia-Antipolis Cedex
représenté par Monsieur Philippe Willemin

Ernst & Young Audit
(siège : 11, allée de l'Arche - 92400 Courbevoie)
Village d'Entreprises Green Side – 400 Av. de Roumanille
BP 271 – 06905 Sophia Antipolis Cedex
représenté par Monsieur Anis Nassif

Date de début du premier mandat

2002

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

Commissaires aux Comptes suppléants

M. Yves Nicolas
32, rue Guersant
75017 Paris

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

Date de début du premier mandat

2002

2005

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

CHAPITRE 2 ACCES A L'INFORMATION

2.1 INFORMATION RELATIVE AUX ÉTATS FINANCIERS ET INFORMATIONS FINANCIÈRES 2003 ET 2004

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

- les comptes consolidés et les rapports d'audit pour l'exercice 2004 figurant à la section **5.2** du document de référence de l'exercice 2004 déposé auprès de l'AMF en date du 27 avril 2005 sous le numéro D. 05-0565 ;
- les comptes consolidés et les rapports d'audit pour l'exercice 2003 figurant à la section **5.2** du document de référence de l'exercice 2003 déposé auprès de l'AMF en date du 26 avril 2004 sous le numéro D. 04-0578 ;
- une présentation des comptes consolidés pour l'exercice 2004 avec un comparatif avec 2003 et 2002 incluant un commentaire sur les résultats, la trésorerie et les ressources en capitaux figurant à la section **5.1** du document de référence de l'exercice 2004 déposé auprès de l'AMF en date du 27 avril 2005 sous le numéro D. 05-0565 ;
- une présentation des comptes consolidés pour l'exercice 2003 avec un comparatif avec 2002 et 2001 incluant un commentaire sur les résultats, la trésorerie et les ressources en capitaux figurant à la section **5.1** du document de référence de l'exercice 2003 déposé auprès de l'AMF en date du 26 avril 2004 sous le numéro D. 04-0578.

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

2.2 RESPONSABLE DE L'INFORMATION

Damian Marron
Vice President 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 : 04.97.15.22.10
Site web : www.nicox.com
E-mail : marron@nicox.com

2.3 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

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
Immeuble « Gaïa II »
06906 Sophia-Antipolis Cedex
Numéro de téléphone : 04 92 38 70 20

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 (voir paragraphe 2.3).

3.1.7 Exercice social

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

3.1.8 Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

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

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

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

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

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

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

3.1.9 Assemblées générales (articles 13.2 et 19 des statuts)

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

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

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

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.

Le Conseil d'administration peut abréger ou supprimer les délais mentionnés aux paragraphes précédents.

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

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

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

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

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

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

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

3.1.10 Droits de vote

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

3.1.11 Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

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

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, 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 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

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

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

Ces dispositions statutaires ont été adoptées par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 mai 1999 puis modifiées par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 3 juin 2004.

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

A l'obligation d'information ci-dessus, s'ajoute l'obligation légale d'information de l'Autorité des marchés financiers et de la Société, dans un délai de 5 jours de bourse, lors des franchissements de seuils à la hausse ou à la baisse du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote.

La personne tenue à cette obligation légale précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital, ainsi que les droits de vote qui y sont attachés. Elle en informe également l'Autorité des marchés financiers. Cette information est ensuite portée à la connaissance du public par l'Autorité des marchés financiers.

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

3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL

3.2.1 Modification du capital et des droits attachés aux actions

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

3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale ordinaire du 1er juin 2005 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 a fait l'objet d'une note d'information qui a reçu, le 12 mai 2005, le visa n° 05-381 de l'Autorité des marchés financiers. Les principales dispositions de ce programme sont résumées ci-après.

Les objectifs du programme sont, par ordre de priorité, les suivants :

- § l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action NicOx, par un prestataire de services d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie de l'AFEI reconnue par l'AMF ;
- § la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- § leur attribution ou leur cession 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 l'attribution d'actions gratuites telle que prévue par les articles L.225-197-1 à L.225-197-3 du Code de commerce, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ;
- § la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de NicOx ;
- § leur annulation sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires.

Les opérations de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché ou de gré à gré et, le cas échéant, via des instruments financiers dérivés

(options, bons négociables...), à l'exclusion d'achats d'options d'achat, et à tout moment dans le respect de la réglementation en vigueur.

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

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

Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à €15 par action et le prix minimum de revente (hors frais) à €1,20 par action. Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster les prix d'achat et de vente sus-mentionnés en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.

Ladite autorisation est donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2005, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois après la date de l'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2005. Elle pourra être utilisée y compris en période d'offre publique d'achat et/ou d'échange, dans les limites permises par la réglementation applicable.

En 2005, les opérations portant sur des actions propres ont été réalisées exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité avec Société Générale conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers, dans le cadre des autorisations des Assemblées Générales du 3 juin 2004 et du 1^{er} juin 2005. Par décision du 2 juin 2005, le Conseil d'administration a décidé d'utiliser cette autorisation aux fins exclusives de régularisation des cours de l'action sur le marché Eurolist d'Euronext, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité précité. Le 28 septembre 2005, la Société a conclu avec la Société Générale et SG Securities (Paris) SAS, un contrat de liquidité annulant et remplaçant le précédent contrat en date du 29 août 2002 pour tenir compte de la charte de déontologie établie par l'Association Française des Entreprises d'Investissement (AFEI) du 14 mars 2005 approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005. Ce nouveau contrat ne modifie pas les conditions de fonctionnement du programme.

Sur la période du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2005, la Société a racheté 116 466 actions pour une valeur de € 461 889,34 et a revendu 103 867 actions pour une valeur de € 425 219,63, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Société Générale. Au 31 décembre 2005, la Société détenait 22 158 actions propres valorisées au coût historique unitaire de €3,64, soit une valeur de €80 693. Au 28 février 2006, la Société détenait 26 834 actions propres représentant une valeur nominale de 5 367 euros et une valeur comptable de 95 642 euros.

3.2.3 Capital social au 28 février 2006

Le nombre d'actions ordinaires émises et entièrement libérées était de 32 145 898 au 1^{er} janvier 2005 (date d'ouverture de l'exercice), au 31 décembre 2005 (date de clôture de l'exercice) et au 28 février 2006.

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

Montant du capital émis : €6 429 179,60.

3.2.4 Tableau d'évolution du capital au 31 décembre 2005

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
15.02.1996	Constitution	-	-	-	-	3 000 000 F	30 000	100 F
02.01.1997 (AGE 26/12/1996)	Augmentation de capital en numéraire	-	40 000	4 000 000 F	-	7 000 000 F	70 000	100 F
17.03.1997 (AGE 10/12/1997)	Augmentation de capital en numéraire	-	60 000	6 000 000 F	-	13 000 000 F	130 000	100 F
10.12.1997	Augmentation de capital	-	43 957	4 395 700 F	35 504 069 F	17 395 700 F	173 957	100 F
28.05.1999	Réduction de capital	-	-	(17 047 786 F)	-	347 914 F	173 957	2 F
28.05.1999	Réduction de la valeur nominale (div. par 100)	-	17 221 743	-	-	347 914 F	17 395 700	0,02 F
28.05.1999	Fusions-absorptions de NicOx SNC, Iéna & Belloy	-	(34 789 600)	(695 792 F)	104 710 727 F	1 043 706 F	52 185 300	0,02 F
28.05.1999	Annulation des actions provenant des fusions	-	34 789 600	695 792 F	-	347 914 F	17 395 700	0,02 F
28.05.1999	Conversion du capital en euros et augmentation de capital par incorporation de primes	-	-	1 686 531€	-	1 739 570€	17 395 700	0,10€
28.05.1999	Regroupement d'actions d'émission	-	(13 046 775)	-	-	1 739 570€	4 348 925	0,40€
03.11.1999 (AGE 28/05/1999)	Augmentation de capital en numéraire	-	1 500 000	600 000€	29 400 000€	2 339 570€	5 848 925	0,40€
03.12.1999 (AGE 28/05/1999)	Exercice de BSA	6 340	158 500	63 400€	3 106 600€	2 402 970€	6 007 425	0,40€
13.04.2000 (AGE 16/12/1998)	Option de surallocation	348	8 700	3 480€	89 262€	2 406 450€	6 016 125	0,40€
25.07.2000 (AGE 01/10/1998)	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€

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
22.12.2000 (AGE 01/10/1998)	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€
13.06.2002 (AGE 05/06/2002)	Augmentation de capital (incorporation de réserves)	-	-	1 384 355€		4 153 065€	6 921 775	0,60€
13.06.2002 (AGE 05/06/2002)	Réduction de la valeur nominale	-	13 843 550	-	-	4 153 065€	20 765 325	0,20€
01.07.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	280	21 000	4 200€	53 920€	4 157 265€	20 786 325	0,20€
10.07.2002 (AGE 10/07/2002)	Exercice de BSA	2 115	158 625	31 725€	407 286€	4 188 990€	20 944 950	0,20€
17.07.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	7 327	549 525	109 905€	1 412 279€	4 298 895€	21 494 475	0,20€
17.10.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	16	1 200	240€	3 084€	4 299 135€	21 495 675	0,20€
24.10.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	16	1 200	240€	3 084€	4 299 375€	21 496 875	0,20€
21.11.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	16	1 200	240€	3 084€	4 299 615€	21 498 075	0,20€
05.12.2002 (AGE 16/12/1998)	Exercice de BSA	696	52 200	10 440€	203 580€	4 310 055€	21 550 275	0,20€
09.12.2002 (AGE 10/12/1997)	Exercice de BSA	13 127	984 525	196 905€	2 530 229€	4 506 960€	22 534 800	0,20€
24.12.2002 (AGE 01/10/1998)	Exercice de BSA	836	62 700	12 540€	212 971€	4 519 500€	22 597 500	0,20€
27.06.2003 (AGE 30/06/1998)	Exercice de BSA	1 044	78 300	15 660	260 739€	4 535 160€	22 675 800	0,20€
23.12.2003 (AGE 16/12/1998)	Exercice de BSA	348	26 100	5 220	101 790€	4 540 380€	22 701 900	0,20€
04.10.2004 (AGE 03/06/2004)	Augmentation de capital dans le cadre d'une levée de fonds par voie de placement privé	-	9 443 998	1 888 799,60	22 387 653,79€	6 429 179,60€	32 145 898	0,20€

3.2.5 Capital autorisé mais non émis

L'Assemblée Générale Mixte du 1^{er} juin 2005 a délégué au Conseil d'administration :

(1) pour une durée de 26 mois à compter du 1er juin 2005, sa compétence pour décider, en une ou plusieurs fois, l'émission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société (à l'exclusion des actions de préférence), avec maintien du droit préférentiel de souscription dans la limite d'un montant nominal maximum de €5 000 000, auquel s'ajoutera, éventuellement, le montant nominal des actions à émettre en supplément, conformément aux dispositions légales, réglementaires applicables et le cas échéant aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, étant précisé que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances donnant accès au capital de la Société susceptibles d'être émises sera au maximum de €100 000 000 ; et

(2) pour une durée de 26 mois à compter du 1er juin 2005, sa compétence pour décider, en une ou plusieurs fois, l'émission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions de la Société (à l'exclusion des actions de préférence), sans droit préférentiel de souscription et par appel public à l'épargne ou dans le cadre d'une offre publique d'échange initiée par la Société, dans la limite d'un montant nominal maximum de €5 000 000, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en supplément, conformément aux dispositions légales, réglementaires applicables et le cas échéant aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant droit à des actions, étant précisé que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances donnant accès au capital de la Société susceptibles d'être émises sera au maximum de €100 000 000 et que ces augmentations s'imputeront sur les plafonds de €5 000 000 et de €100 000 000 visés au (1) ci-dessus. La somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation serait au moins égale à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5% après correction, s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance ;

(3) pour une durée de 26 mois à compter du 1^{er} juin 2005, sa compétence à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription décidées en vertu des résolutions décrites au (1) et (2) ci-dessus, dans les trente jours de la clôture de la souscription dans la limite de 15% de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale, étant précisé que ces augmentations s'imputeront sur le plafond global d'augmentation de capital de €5 000 000 visé au (1) ;

(4) pour une durée de 26 mois à compter du 1er juin 2005, sa compétence pour décider d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, par incorporation de réserves, bénéfiques, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise, soit encore par la conjugaison avec une augmentation de capital en numéraire en vertu des autorisations ci-dessus, et sous forme d'attributions d'actions gratuites ou d'augmentation de la valeur nominale des actions existantes, soit en combinant les deux opérations, dans la limite d'un montant maximal de €5 000 000. Ce montant et ceux visés au (1) et (2) ci-dessus ne sont cumulatifs;

(5) pour une durée de 26 mois à compter du 1^{er} juin 2005, les pouvoirs nécessaires pour augmenter le capital social, dans la limite de 10% du capital social, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital lorsque les dispositions de l'article L.225-148 du Code de commerce ne sont pas applicables ;

(6) pour une durée de 18 mois à compter du 1er juin 2005, sa compétence pour décider 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, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'un maximum de cinquante bénéficiaires appartenant à la catégorie d'investisseurs définie (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique, de droit français ou de droit étranger), dans la limite d'un montant nominal maximum de € 5 000 000 qui s'imputera sur le plafond maximum d'augmentation de capital visé au (1) ci-dessus, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en supplément pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, étant précisé que le montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital social de la Société susceptibles d'être émises sera au maximum de € 5 000 000 et que sur ce plafond s'imputera le montant nominal des titres de créances émis en vertu de la délégation visée au (1) ci-dessus. La somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation serait au moins égale à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors bloc hors marché) des cours de l'action de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15% ;

(7) pour une durée de 26 mois à compter du 1^{er} juin 2005, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, à concurrence d'un montant nominal maximum de €60 000, sans droit préférentiel de souscription, par émission d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, réservée aux adhérents à un Plan d'Epargne Entreprise de la Société et des entreprises françaises ou étrangères qui lui sont liées. Le Conseil d'administration pourrait également prévoir l'attribution, à titre gratuit, d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société au titre de l'abondement, étant précisé que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le plafond global d'augmentation de capital de €5 000 000 visé au (1) ci-dessus ;

(8) pour une durée d'une année à compter du 1^{er} juin 2005, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social d'un montant nominal maximal de €24 000 par l'émission, à titre gratuit, d'un maximum de 120 000 bons de souscription d'actions dont la souscription est réservée à six bénéficiaires dénommés donnant droit, pendant 5 ans à compter de leur émission, à la souscription de 120 000 actions nouvelles d'un montant nominal de €0,2, chaque bon permettant de souscrire une action ;

(9) pour une durée d'une année à compter du 1^{er} juin 2005, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social d'un montant nominal maximal de €1 000 par l'émission, à titre gratuit, d'un maximum de 5 000 bons de souscription d'actions dont la souscription est réservée à un bénéficiaire dénommé donnant droit, pendant 5 ans à compter de leur émission, à la souscription de 5 000 actions nouvelles d'un montant nominal de €0,2, chaque bon permettant de souscrire une action ;

(10) pour une durée d'une année à compter du 1^{er} juin 2005, les pouvoirs nécessaires à l'effet d'augmenter le capital social d'un montant nominal maximal de €2 000 par l'émission, à titre gratuit, d'un maximum de 10 000 bons de souscription d'actions dont la souscription est réservée à un bénéficiaire dénommé donnant droit, pendant 5 ans à compter de leur émission, à la souscription de 10 000 actions nouvelles d'un montant nominal de €0,2, chaque bon permettant de souscrire une action ;

Ces autorisations privent d'effet les délégations qui avaient été consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 3 juin 2004, lesquelles avaient été utilisées partiellement dans le cadre d'une levée de fonds par voie de placement privé intervenue en septembre 2004 (voir 3.3.2.1.).

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 323 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») émis sous cinq séries permettant de souscrire au total 459 000 actions nouvelles de €0,2 de valeur nominale, représentant environ 1% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2005. Aucun salarié de la Société ou de sa filiale NicOx Research Institute Srl n'est titulaire de bons de souscription d'actions.

Date de l'autorisation	Jun 2001	Jun 2003	Jun 2004	Jun 2005	Jun 2005
Bénéficiaires	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière
Date de souscription	juillet 2001	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005
Nombre de BSA souscrits	68 000	85 000	35 000	130 000	5 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	(1)	juillet 2003	(2)	(3)	31 mai 2006
Date d'expiration	19 juillet 2006	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010
Nombre d'actions par BSA	3	1	1	1	1
Prix d'exercice par action	€22,06	€5,20	€3,94	€4,08	€3,53
Au 31 décembre 2005 :					
BSA exercés	-	-	-	-	-
BSA en circulation	68 000	85 000	35 000	130 000	5 000
Actions à émettre	<u>204 000</u>	<u>85 000</u>	<u>35 000</u>	<u>130 000</u>	<u>5 000</u>

(1) Ces bons sont exerçables par tranche annuelle d'un cinquième pour les professeurs. S'agissant des administrateurs, les bons sont exerçables pour une première tranche de 5 000 bons, suivie de quatre tranches annuelles de 3000 bons chacune. Il est précisé que les bons non exercés au titre d'une tranche pourront l'être au titre de la tranche suivante.

(2) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils seront exerçables en trois tranches comme suit : à compter du 1^{er} janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1^{er} janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1^{er} janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.

(3) 125 000 bons sont exerçables immédiatement et 5 000 bons sont exerçables à compter du 31 mai 2006.

L'Assemblée Générale mixte du 1er juin 2005 avait autorisé l'émission de 135 000 bons de souscription d'actions donnant droit de souscrire un maximum de 135 000 actions. Cette autorisation, qui aurait expiré le 1^{er} juin 2006, a été entièrement utilisée le 15 décembre 2005.

Options de souscription d'actions

L'Assemblée Générale du 28 mai 1999 a autorisé, pour une durée de 5 ans, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, des options donnant le droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la Société. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004. Au 31 décembre 2005, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 435 900 actions (voir paragraphe 6.8).

L'Assemblée Générale du 5 juin 2002 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 600 000 actions d'une valeur nominale de €0,2 chacune, et pour une durée de 38 mois expirant le 5 août 2005. Au 31 décembre 2005, les options attribuées au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 599 600 actions (voir paragraphe 6.8).

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2005 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 1 500 000 actions d'une valeur nominale de €0,2 chacune, pour une durée de 26 mois expirant le 1^{er} août 2007. Au 31 décembre 2005, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1er juin 2005, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 381 700 actions (voir paragraphe 6.8).

Au 31 décembre 2005, les options attribuées au titre des trois autorisations des 28 mai 1999, 5 juin 2002 et 1^{er} juin 2005 toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 1 417 200 actions d'une valeur nominale de €0,2 chacune (voir paragraphe 6.8).

À titre indicatif, (1) si les autorisations en vigueur étaient utilisées par le Conseil d'administration, (2) si la totalité des options attribuées étaient des options de souscription d'actions et (3) si ces options étaient intégralement exercées, soit l'émission d'un total de 2 535 500 actions se décomposant comme suit :

- (i) 1 417 200 actions au titre des attributions déjà effectuées (dont 435 900 actions au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, 599 600 actions au titre de l'autorisation du 5 juin 2002 et 381 700 actions au titre de l'autorisation du 1er juin 2005), et
- (ii) 1 118 300 actions au titre des options restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 31 décembre 2005, détiendrait après cette émission potentielle de 2 535 500 actions nouvelles environ 0,93 % du capital et des droits de vote.

Au 31 décembre 2005, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis et des options de souscription attribuées et non exercées, soit 1 876 200 actions de €0,2 de nominal chacune, représente environ 5,84 % du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2005.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2005 :

INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS											
Autorisation par l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'administration attribuant les options	Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Conseil	Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux à la date du Conseil	Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les dix premiers attributaires salariés	Point de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2005	Options de souscription d'actions annulées durant l'exercice	Options de souscription d'actions restantes
28/05/1999	12/07/2000	227 700 ⁽²⁾		26 100	12/07/2003	11/07/2006	58,97	souscription	-		13 750
	14/09/2000	15 000 ⁽²⁾			14/09/2003	13/09/2006	62,08	souscription	-		-
	02/11/2000	147 000 ⁽²⁾		36 000	02/11/2003	01/11/2006	73,63	souscription	-		-
	01/02/2001	24 000 ⁽²⁾			01/02/2004	31/01/2007	79,80	souscription	-		5 000
	19/07/2001	76 500 ⁽²⁾		15 000	19/07/2004	18/07/2007	62,08	souscription	-		5 500
		1 500 ⁽²⁾				19/07/2007	62,08	souscription	-		-
	14/12/2001	82 350 ⁽²⁾		15 000	14/12/2004	13/12/2007	48,42	souscription	-		5 600
	17/04/2002	218 250 ⁽²⁾	6 000	78 000	17/04/2005	16/04/2008	49,72	souscription	-		30 350
	24/07/2002	14 000 ⁽¹⁾		9 000	24/07/2005	23/07/2008	16,57	souscription	-		3 000
	03/10/2002	5 200 ⁽¹⁾			03/10/2005	02/10/2008	14,10	souscription	-	700	4 500
		18 000 ⁽¹⁾			01/08/2003	12/11/2008	15,67	souscription	-		18 000
		36 000 ⁽¹⁾		36 000	02/12/2003	12/11/2008	15,67	souscription	-		36 000
		1 500 ⁽¹⁾			01/08/2004	12/11/2008	15,67	souscription	-		-
	13/11/2002	13 650 ⁽¹⁾			01/01/2005	12/11/2008	15,67	souscription	-		12 150
		28 650 ⁽¹⁾			01/05/2005	12/11/2008	15,67	souscription	-		26 850
		1 500 ⁽¹⁾			01/08/2005	12/11/2008	15,67	souscription	-		1 500
		72 000 ⁽¹⁾	24 000		13/11/2005	12/11/2008	15,67	souscription	-	24 000	24 000
		15 000 ⁽¹⁾			01/10/2003	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
		60 000 ⁽¹⁾			01/08/2004	11/12/2008	16,10	souscription	-		60 000
	12/12/2002	51 000 ⁽¹⁾			01/01/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
	25 500 ⁽¹⁾			01/05/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		15 000	
	9 000 ⁽¹⁾		9 000	01/08/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		-	
	20 700 ⁽¹⁾		10 000	12/12/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		9 000	
15/04/2003	83 000 ⁽¹⁾	25 000	75 000	15/04/2006	14/04/2009	2,02	souscription	-		20 000	
23/07/2003	19 200 ⁽¹⁾		6 000	23/07/2006	22/07/2009	5,12	souscription	-	700	17 300	

05/06/2002	24/07/2002	30 000 ⁽¹⁾			24/07/2005	23/07/2008	16,57	souscription	-	-	-
	15/04/2003	200 000 ⁽¹⁾	21 000		15/04/2006	14/04/2009	2,02	souscription	-	75 000	65 000
	19/10/2004	84 700 ⁽¹⁾	67 000		19/10/2007	18/10/2010	3,60	souscription	-		84 700
	20/12/2004	16 900 ⁽¹⁾			20/12/2007	19/12/2010	3,63	souscription	-		1 6900
	06/04/2005	207 000 ⁽¹⁾	40 000		06/04/2008	05/04/2011	4,08	souscription	-	1 500	205 500
01/06/2005	02/06/2005	227 500 ⁽¹⁾	80 000		02/06/2008	01/06/2011	4,10	souscription	-		227 500
	02/06/2005	186 500 ⁽¹⁾			02/06/2008	01/06/2011	4,10	souscription	-		186 500
	05/07/2005	156 000 ⁽¹⁾	156 000		05/07/2008	04/07/2011	3,93	souscription	-		156 000
	13/10/2005	24 200 ⁽¹⁾			13/10/2008	12/10/2011	4,07	souscription	-		24 200
	15/12/2005	15 000 ⁽¹⁾			15/12/2008	14/12/2011	3,53	souscription	-		15 000
TOTAL		2 414 000	175 000	821 600						176 900	1 296 800

(1) une option permet de souscrire 1 action

(2) une option permet de souscrire 3 actions

La Société n'a émis aucune option d'achat d'actions. Par ailleurs, aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée à ce jour.

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 28 février 2006 :

Nom	Au 28 février 2006		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds ⁽¹⁾	7 793 788	24,25	24,27
Groupe JP Morgan ⁽²⁾	3 380 008	10,51	10,52
QVT Fund LLP ⁽³⁾	1 818 181	5,66	5,66
Federated Kauffman Fund, a portfolio of Federated Equity Funds	1 569 384	4,88	4,89
Framlington Funds ⁽⁴⁾	1 460 000	4,54	4,55
Baker Brothers Investments	1 034 737	3,22	3,22
Groupe HealthCap ⁽⁵⁾	909 277	2,83	2,83
Michele Garufi (Président Directeur Général NicOx SA)	794 529	2,47	2,47
Elizabeth Robinson ⁽⁶⁾	608 302	1,89	1,89
Public autres	12 750 858	39,67	39,70
Auto-détenues	26 834	0,08	-
Total	32 145 898	100	100

(1) et (4) au travers de plusieurs fonds d'investissement.

(2) Soit 2 454 293 actions détenues par JP Morgan Chase et 925 715 actions détenues par JP Morgan Securities Ltd.

(3) Dont 212 162 actions (0,66% du capital) privées du droit de vote jusqu'au 12 novembre 2006 suite à une déclaration tardive de franchissement de seuil régularisé e le 12 novembre 2004 (décision et information AMF n°204C1366).

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

(6) Elizabeth Robinson, co-fondateur de la Société, a été désignée Président de NicOx Research Institute Srl en janvier 2006. Au cours de l'année 2005, Elizabeth Robinson était administrateur de NicOx Research Institute Srl.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre personne physique ou morale détenant directement, indirectement ou de concert 2% ou plus du capital ou des droits de vote de la Société. Il est rappelé qu'il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double, ni de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote. Il est précisé que l'écart existant entre le nombre d'actions et les droits de vote résulte d'une part du nombre d'actions auto-détenues acquises par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité et d'autre part du fait que 212 000 actions émises en septembre 2004 sont privées du droit de vote jusqu'au 12 novembre 2006 suite à une déclaration tardive de franchissement de seuil régularisée le 12 novembre 2004 (décision et information AMF n°204C1366).

Oppenheimer Funds est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de différents fonds. JP Morgan Securities Ltd est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de plusieurs clients dont la Société ignore s'ils sont résidents ou non-résidents. JP Morgan Chase est un intermédiaire financier déclarant pour son propre compte. Par ailleurs, il est précisé que Elizabeth Robinson et Michele Garufi ne sont pas résidents français.

Au 31 décembre 2005, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 830 788 actions, soit 2,60 % du capital et 2,60 % des droits de vote.

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

Le flottant minimum réglementaire est respecté.

Il est précisé qu'au 28 février 2006, le nombre d'actions auto-détenues s'élevait à 26 834, contre 22 158 au 31 décembre 2005.

Pacte d'actionnaires

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

Nantissements, garanties et sûretés

Au 31 décembre 2005, aucun nantissement des actions NicOx au nominatif pur n'est inscrit dans le registre des mouvements de titres et dans les comptes d'actionnaires de la Société. Les titres et le fonds de commerce des filiales de NicOx ne font l'objet d'aucune sûreté. Les garanties et sûreté consenties par NicOx sur des actifs sont mentionnées dans la note 18.6 des comptes consolidés.

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

3.3.2.1 Levée de fonds en 2004

En septembre 2004, la Société a effectué une levée de fonds par voie de placement privé en faisant usage de l'autorisation votée par l'Assemblée Générale Mixte des actionnaires le 3 juin 2004. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €25 970 994 et produit net à €24 276 453. L'augmentation de capital, d'un montant nominal de €1 888 799,60 par émission de 9 443 998 actions nouvelles admises sur l'Eurolist d'Euronext Paris (anciennement admises au Nouveau Marché) sur la même ligne de cotation que les actions anciennes, était réservée à 15 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et/ou biotechnologique. Des investisseurs américains et européens ont participé à cette opération. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 29 septembre 2004 dans le cadre des modalités fixées par l'Assemblée Générale Mixte du 3 juin 2004, était de €2,75 par action, prime d'émission incluse. Les 9 443 998 actions nouvelles représentent 41,6% du capital social avant augmentation du capital et 29,4% après l'augmentation. Cette opération a fait l'objet d'une note d'opération ayant reçu le visa n° 04-811 de l'AMF en date du 4 octobre 2004.

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

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
Tang Capital Partners, LP	591 278
Clarrington International Equity Fund	5 250
USAZ Oppenheimer International Growth Fund	14 720
Oppenheimer International Growth Fund	481 530
Oppenheimer Global Opportunities Fund	1 389 829
Mass Mutual International Equity Fund	410 360
OFIL PLC Global Opportunities Fund	4 670
Oppenheimer International Growth Fund VA	54 320
Baker Brothers Investments	1 034 737
Red Abbey Venture Partners (QP), LP	221 400
SDS Capital Group SPC, Ltd.	295 639
QVT Fund LP	1 818 181
Munder Healthcare Fund	300 000
Framlington Health Fund	1 160 000
Federated Kaufmann Fund, a portfolio of Federated Equity Funds	1 662 084
Total actions	9 443 998

3.3.2.2 Exercice de bons de souscription d'actions

Au cours des exercices 2004 et 2005, aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé. Il est précisé qu'aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé du 1^{er} au 28 février 2006.

Au cours de l'exercice 2003, un total de 1 392 bons a été exercé correspondant à une augmentation de capital cumulée de €20 880 et donnant lieu à l'émission de 104 400 actions nouvelles, portant ainsi le capital à €4 540 380 divisé en 22 701 900 actions d'une valeur nominale de €0,20.

Au cours de l'exercice 2002, un total de 24 429 bons a été exercé correspondant à une augmentation de capital cumulée de €366 435 et donnant lieu à l'émission de 1 832 175 actions nouvelles, portant ainsi le capital à €4 519 500 divisé en 22 597 500 actions d'une valeur nominale de €0,20.

3.3.2.3 Evolution de l'actionnariat

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

	Au 31 décembre 2003			Au 31 décembre 2004			Au 31 décembre 2005		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Apax CRIII	614 418	2,71	2,71	614 418	1,91	1,92	614 418	1,91	1,92
Groupe Healthcap (1)	909 277	4,01	4,01	909 277	2,83	2,85	909 277	2,83	2,85
Groupe JP Morgan (2)	3 380 008	14,89	14,91	3 380 008	10,51	10,59	3 380 008	10,51	10,59
Oppenheimer Funds (3)	4 470 329	16,69	19,71	7 793 788	24,25	24,41	7 793 788	24,25	24,41
State Street	551 589	2,43	2,43	551 589	1,72	1,73	551 589	1,72	1,73
QVT Fund LLP (4)	-	-	-	1 818 181	5,66	5,00	1 818 181	5,66	5,00
Federated Kaufmann Fund	-	-	-	1 662 084	5,17	5,21	1 569 384	4,88	4,89
Framlington Funds (5)	-	-	-	1 460 000	4,54	4,57	1 460 000	4,54	4,57
Baker Brothers	-	-	-	1 034 737	3,22	3,24	1 034 737	3,22	3,24
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	799 529	3,52	3,53	799 529	2,49	2,50	794 529	2,47	2,49
Elizabeth Robinson (6)	608 302	2,68	2,68	608 302	1,89	1,91	608 302	1,89	1,91
Auto-détenues	27 016	0,12	-	11 235	0,03	-	22 158	0,07	-
Public	11 341 432	49,9	50,02	11 502 750	35,78	36,03	11 496 827	35,76	36,02
Total	22 701 900	100	100	32 145 898	100	100	32 145 898	100	100

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

(2) Soit 2 454 293 actions détenues par JP Morgan Chase et 925 715 actions détenues par JP Morgan Securities Ltd.

(3) et (5) au travers de plusieurs fonds d'investissement.

(4) Dont 212 162 actions (0,66% du capital) privées du droit de vote jusqu'au 12 novembre 2006 suite à une déclaration tardive de franchissement de seuil régularisée le 12 novembre 2004 (décision et information AMF n° 204C1366).

(6) Elizabeth Robinson, co-fondateur de la Société, a été désignée Président de NicOx Research Institute Srl en janvier 2006. Au cours de l'année 2005, Elizabeth Robinson était administrateur de NicOx Research Institute Srl.

JP Morgan Securities Ltd est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de plusieurs clients dont la Société ignore s'ils sont résidents ou non-résidents. Il est précisé que JP Morgan Chase est un intermédiaire financier déclarant pour son propre compte.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote. Il est précisé que l'écart existant entre le nombre d'actions et les droits de vote résulte d'une part du nombre d'actions auto-détenues acquises par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité et d'autre part du fait que 212 000 actions émises en septembre 2004 sont

privées du droit de vote jusqu'au 12 novembre 2006 suite à une déclaration tardive de franchissement de seuil régularisée le 12 novembre 2004 (décision et information AMF n°204C1366).

L'évolution de l'actionnariat de la Société au cours des trois dernières années reflète un désengagement progressif des sociétés de capital risque ayant investi au démarrage de la Société, au profit, principalement, de fonds d'investissement institutionnels.

3.3.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

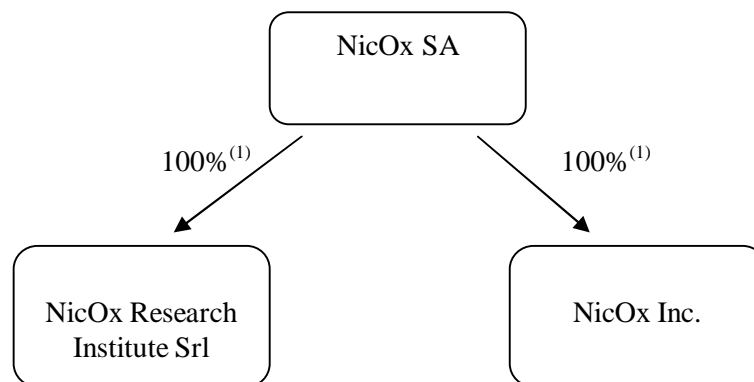
Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

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

3.3.4 Engagement de conservation de titres

Néant.

3.3.5 Organigramme du Groupe NicOx au 31 décembre 2005



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

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

L'activité de NicOx Research Institute, Srl s'organise dans le cadre du centre de recherche ouvert en Italie, près de Milan, 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.

Dans le cadre d'un contrat de prestation de services en date du 20 juillet 2000 à effet du 1^{er} octobre 1999, NicOx Research Institute Srl fournit à la Société divers services liés aux programmes de recherche et développement définis par la Société. Ces services sont rémunérés moyennant le paiement par la Société des coûts liés à ces prestations, augmentés de 5%. Le contrat prévoit que la propriété intellectuelle résultant des activités de recherche de NicOx Research Institute Srl appartient à la Société. Par ailleurs, selon amendement n°1 en date du 14 novembre 2005 à effet du 1^{er} janvier 2005, les parties sont convenues que le coût des services rendus par NicOx Research Institute Srl ne sera pas soumis à la rémunération de 5% prévue audit contrat du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts sont couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.

Par ailleurs, un contrat de prestations de services techniques et de management dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Research Institute Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Research Institute Srl et de l'expertise dont

dispose NicOx SA a été conclu le 2 janvier 2004. Ce contrat se renouvelle annuellement par tacite reconduction. Il peut être résilié moyennant un préavis de 90 jours avant sa date anniversaire.

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

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

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

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

Au 31 décembre 2005, les soldes intermédiaires de gestion significatifs pour NicOx Research Institute Srl sont les suivants :

Chiffre d'affaires de NicOx Srl	4 674 433
Résultat d'exploitation	(202 634)
Résultat courant avant impôts	(199 318)
Résultat après impôts	(19 926)

L'activité de NicOx, Inc. implantée aux Etats-Unis à Princeton (New Jersey), a été mise en sommeil depuis juin 2003, afin de réduire les dépenses opérationnelles du Groupe. La Société assure désormais la coordination des activités de développement des produits, des affaires et de communication aux Etats -Unis à partir de ses entités européennes.

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

L'activité des filiales de la Société est entièrement dépendante de la Société. Tableau de synthèse des relations mère-filiales :

Valeurs en consolidation (sauf dividendes)	Filiale ou sous-groupe 1 NicOx Srl	Filiale ou sous-groupe 2 NicOx Inc.	Autres filiales	Société cotée NicOx SA	Total consolidé
Actif immobilisé (y compris écarts d'acquisition)	1 245 207	-	-	388 225	1 633 432
Endettement financier hors groupe	8 127 ⁽¹⁾	-	-	31 604	39 731
Trésorerie au bilan	43 682	1 592	-	42 539 662	42 584 936
Flux de trésorerie liés à l'activité	293	(2 136)	-	(9 137 174)	(9 139 017)
Dividendes versés dans l'exercice et revenant à la société cotée	0	0	-	0	0

(1) Crédit bail

3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Les actions de la Société sont cotées sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, compartiment C segment Next Economy, (anciennement Nouveau Marché d'Euronext - code Euroclear 7413) depuis le 3 novembre 1999. NicOx est incluse dans l'échantillon des valeurs composant l'indice SBF 250 depuis le 4 janvier 2004, et dans le nouvel indice CAC Small 90 depuis le 21 février 2005.

En janvier 2002, la Société a décidé de rejoindre le segment New Economy, un compartiment de marché créé par Euronext et qui regroupe les sociétés liées au secteur des nouvelles technologies. L'adhésion de la Société à ce segment comporte des recommandations et lui impose un certain nombre d'obligations en matière de liquidité, de communication et de principes comptables.

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur l'Eurolist d'Euronext depuis août 2004.

Volume des transactions et évolution des cours de l'action sur l'Eurolist d'Euronext :

Mois	Cours de l'action en €			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	En nombre de titres
Septembre 2004	2,92	3,48	3,21	524 013
Octobre 2004	3,19	4,13	3,90	1 621 232
Novembre 2004	3,41	4,10	3,75	672 196
Décembre 2004	3,33	4,35	3,83	1 644 632
Janvier 2005	3,95	4,76	4,15	1 358 574
Février 2005	3,86	4,45	4,16	1 594 582
Mars 2005	3,95	4,26	4,09	1 542 459
Avril 2005	3,87	5,13	4,36	2 832 930
Mai 2005	3,97	4,45	4,11	1 485 125
Juin 2005	3,82	4,11	3,95	1 407 876
Juillet 2005	3,71	4,64	4,18	2 339 445
Août 2005	4,08	4,39	4,30	643 357
Septembre 2005	4,02	4,39	4,11	1 045 093
Octobre 2005	3,72	4,12	3,92	1 247 164
Novembre 2005	2,88	4,00	3,65	4 434 541
Décembre 2005	3,28	3,69	3,45	2 027 562
Janvier 2006	3,37	3,59	3,48	1 126 667
Février 2006	3,24	3,65	3,44	1 181 854

Source : Euronext Paris

Il est précisé qu'aucune action de la Société sous forme nominative ne fait l'objet d'un nantissement.

3.5 DIVIDENDES

NicOx n'a pas distribué de dividendes au titre des cinq 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 PRESENTATION DE NICOX

Résumé

NicOx SA, société anonyme de droit français, constituée en février 1996, est cotée sur l'Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C segment Next Economy) depuis le 3 novembre 1999. NicOx est une société biopharmaceutique visant à développer des nouveaux médicaments grâce à sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique (NO) dans le but de créer de nouvelles molécules protégées par brevet. La stratégie du Groupe consiste donc à devenir une société biopharmaceutique indépendante, pleinement intégrée, disposant de capacités de recherche, développement, commercialisation et promotion des ventes. NicOx vise à atteindre cet objectif stratégique au travers d'une combinaison d'investissements ciblés dans des programmes de Recherche et Développement internes, ce dans les domaines thérapeutiques des maladies cardiométaboliques, du traitement de la douleur et de l'inflammation, mais également au travers de partenariats, d'accords de co-développement (tout en conservant des droits de commercialisation sélectionnés pour des produits spécifiques) ainsi que d'éventuelles prises de licence et d'acquisitions dans les deux domaines thérapeutiques cités ci-dessus.

Le composé phare de NicOx, HCT 3012, un analgésique anti-inflammatoire, vient récemment d'entrer en phase 3 aux Etats-Unis pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le programme de développement de HCT 3012 vise à démontrer l'efficacité du composé ainsi qu'une absence d'effets indésirables sur la tension artérielle. L'effet sur la tension artérielle constitue une préoccupation pour tous les anti-inflammatoires actuellement homologués pour le traitement de l'arthrose. Le composé phare du Groupe dans le domaine cardiométabolique, NCX 4016, a fait l'objet d'une étude de phase 2 pour le traitement symptomatique de l'AOMI de stade 2, ainsi que de deux études de phase 2a chez des patients diabétiques. Le développement futur de NCX 4016 est actuellement en cours d'évaluation. Le Groupe dispose de trois autres composés en cours de développement clinique au travers de partenariats : NCX 1510, NCX 1020 et NCX 1000. Ces trois composés sont actuellement, ou entreront sous peu, en phase 2 de développement. Le développement de deux autres composés, NCX 701 en début de phase 2, et HCT 1026 en fin de phase 1, pour lesquels des partenaires sont recherchés, est actuellement en suspens.

Le portefeuille clinique actuel de NicOx est résumé ci-dessous :

1 - Programmes principaux:

- HCT 3012 Un large programme clinique de phase 2 comprenant plus de 2 700 patients a été finalisé dans le traitement de la douleur aiguë et chronique. NicOx a initié récemment aux Etats-Unis la première étude de phase 3 (évaluant l'efficacité et la sécurité) dans le traitement de l'arthrose suite à ses rencontres avec la FDA (« Food and Drug Administration ») américaine. Les discussions avec la FDA se poursuivent pour ce qui concerne les données sur la sécurité à long terme qui seront requises pour l'homologation de HCT 3012 aux Etats-Unis.
- NCX 4016, Une étude de phase 2 chez des patients souffrant d'AOMI (stade 2) a été menée à bien en suite de l'obtention de résultats positifs lors d'une étude de phase 2a. Dans cette étude de phase 2 portant sur 442 patients, NCX 4016 n'a pas satisfait son critère d'évaluation principal après 6 mois de traitement, lequel était le changement du périmètre maximal de marche par comparaison avec le placebo. Cependant, une amélioration significative sur la base de ce critère a été observée dans un sous-groupe prédéfini de patients diabétiques. Ces données, ainsi que les résultats encourageants obtenus dans deux études de phase 2a portant sur d'autres paramètres chez des patients diabétiques, sont actuellement évaluées avant toute prise de décision concernant le développement futur de NCX 4016.

2 – Programmes en partenariat:

- Le NCX 1510, en co-développement avec Biolipox, a finalisé de manière concluante deux essais cliniques de phase 2a dans le traitement de la rhinite allergique.
- Le NCX 1020 est en phase 2a de développement avec Topigen pour le traitement des Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO). Aux termes de cet accord, conclu en octobre 2005, Topigen est responsable du développement futur du NCX 1020.
- Le NCX 1000, en co-développement avec Axcan pour le traitement de l'hypertension portale, fera

prochainement l'objet d'une étude de phase 2 (preuve de concept). Une série d'études de phase 1 a été finalisée.

3 – Autres programmes:

- Le NCX 701 cible le traitement de la douleur aiguë. Un premier essai clinique de phase 2a (sous IND, Etats-Unis) a été finalisé de manière concluante pour la douleur dentaire postopératoire.
- Le HCT 1026 est en cours de développement pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Un programme complet de phase 1 a été finalisé. Une étude pilote ouverte de phase 2 dans l'ostéopénie a été menée à bien. Il n'est pas, à l'heure actuelle, envisagé de poursuivre le développement dans cette indication.

NicOx finalise actuellement la sélection du ou des prochain(s) programme(s) relatif(s) aux composés candidats de son portefeuille préclinique devant faire l'objet d'un développement clinique.

NicOx a conclu trois collaborations avec des partenaires dans des domaines de recherche différents. Ces partenariats continueront de représenter une part importante de l'activité de la Société.

Ces collaborations sont les suivantes:

Accord avec Pfizer portant sur un composé donneur de NO dans le domaine de l'ophtalmologie. Pfizer a récemment exercé son option pour une licence mondiale exclusive sur une classe spécifique de composés NicOx brevetés et a sélectionné un candidat au développement, lequel développement sera entièrement financé par Pfizer.

Accord avec Merck portant sur des composés donneurs de NO dans un domaine thérapeutique non divulgué. Cette collaboration a été étendue en novembre 2005. NicOx et Merck mèneront conjointement un programme déterminé d'études. Merck a exercé son option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation au cours du deuxième trimestre 2005.

Accord avec Ferrer portant sur des stéroïdes topiques donneurs de NO dans le domaine de la dermatologie. Cette collaboration est actuellement centrée sur l'identification d'un composé phare pour le développement. NicOx et Ferrer ont étendu leur collaboration en septembre 2005 afin d'inclure les Etats-Unis dans le territoire de licence.

La stratégie de recherche de NicOx consiste à se concentrer sur les domaines où la technologie de libération d'oxyde nitrique peut apporter les bénéfices les plus importants associés au risque le plus faible, et dont le plan de développement est le moins risqué. L'expérience acquise a amené la Société à concentrer ses activités de recherche dans le domaine cardiométabolique. NicOx vise à améliorer les composés actuellement leaders dans leur domaine thérapeutique et, plus généralement, des classes de médicaments grâce à la libération d'oxyde nitrique, le but étant de développer de nouveaux candidats-médicaments soit par NicOx seule soit dans le cadre d'un accord de partenariat avec un licencié.

Les principales dates concernant la Société sont les suivantes :

Février 1996	Constitution de la Société ;
Décembre 1998	Accord de licence avec Astra (devenue AstraZeneca) concernant les AINS donneurs de NO ;
Novembre 1999	Introduction en Bourse de NicOx et cotation à la Bourse de Paris. Produit net : €27,4 millions ;
Mai 2001	Augmentation de capital – Produit net: €55,4 millions.
Juin 2001	Accord de licence avec Biolipox concernant le co-développement de certains composés NicOx dans le domaine respiratoire.
Avril 2002	Accord avec Axcan pour le co-développement de NCX 1000.
Février 2003	Communiqué de presse conjoint avec AstraZeneca sur les résultats de l'étude STAR avec AZD3582 (HCT 3012). Critère d'évaluation principal non satisfait (l'action NicOx perd 80% de sa valeur).
Août 2003	Accord avec Merck concernant une collaboration de recherche portant sur des composés NicOx donneurs de NO dans un domaine thérapeutique non divulgué.

Septembre 2003	Résiliation du contrat de licence à l'initiative d'AstraZeneca sur les AINS donneurs de NO. Tous les droits sont restitués à NicOx sans frais.
Avril 2004	Accord avec Ferrer concernant le développement de stéroïdes donneurs de NO en dermatologie.
Août 2004	Accord avec Pfizer portant sur les composés donneurs de NO dans le domaine de l'ophtalmologie.
Septembre 2004	Placement privé – Produit net : €24,2 M.
Décembre 2004	Discussions positives avec la FDA concernant le programme de phase 3 concernant HCT 3012.
Octobre 2005	Accord avec Topigen concernant le développement de NCX 1020 dans la BPCO. Extension de la collaboration de recherche avec Merck.
Novembre 2005	<ul style="list-style-type: none"> - NCX 4016 ne satisfait pas à son critère d'évaluation principal dans le traitement symptomatique de l'AOMI de stade 2, lors d'une étude de phase 2. - Effets significatifs observés dans un sous-groupe prédéfini de patients diabétiques. - NicOx sélectionne PRA pour mener le programme d'études de phase 3 concernant HCT 3012. La première étude doit démarrer avant la fin de l'année 2005. - Les discussions se poursuivent avec la FDA sur les données requises relatives à la sécurité à long terme. - Pfizer sélectionne un composé phare candidat au développement dans le cadre de l'accord de licence en ophtalmologie.
Décembre 2005	La première étude de phase 3 avec HCT 3012 démarre aux Etats-Unis.

4.1.1 Stratégie

L'objectif de NicOx est de devenir une société pharmaceutique indépendante et intégrée disposant de capacités de recherche, développement, ventes et marketing ciblant des médecins spécialistes dans des domaines thérapeutiques sélectionnés. La R&D continuera de se concentrer sur l'exploitation de la libération d'oxyde nitrique en vue de créer de nouvelles molécules visant à améliorer le potentiel thérapeutique de molécules dont l'activité pharmacologique est connue. L'orientation thérapeutique de la Société concerne les pathologies cardiométaboliques et inflammatoires, et NicOx vise à construire un portefeuille de produits autour de ses composés phares dans ces domaines, HCT 3012 et NCX 4016.

Les objectifs de NicOx sont les suivants :

- *Maximiser le retour sur investissement au travers d'un développement clinique ciblé.* Avec l'objectif de commercialiser avec succès des médicaments, seule ou avec des partenaires, NicOx se concentre sur ses deux composés candidats les plus avancés et les plus prometteurs : HCT 3012 et NCX 4016. NicOx assurera le développement de HCT 3012 pour l'arthrose au travers d'études cliniques de phase 3 et ce jusqu'à l'enregistrement si nécessaire. NicOx évalue actuellement le développement futur de NCX 4016 suite à la finalisation de trois études de phase 2 en 2005. Une décision sera prise au cours des premiers six mois de 2006 concernant la poursuite de son développement et pour quelles indications. Les autres programmes cliniques ne faisant pas l'objet d'un partenariat (NCX 701 et HCT 1026) sont mis en attente et des opportunités de les sous-licencier ou de financer leur développement par d'autres moyens sont activement recherchées.
- *Partenariats et maintien des droits significatifs de commercialisation du produit.* NicOx cherche à conclure des accords de partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques portant sur des produits destinés au vaste marché des médecins généralistes et, lorsque c'est possible, vise à conserver des droits de co-promotion et co-commercialisation dans des secteurs sélectionnés. En ce qui concerne les produits ciblant les médecins spécialistes, NicOx recherche des accords sous lesquels elle maintiendrait un part plus importante des droits de commercialisation. Dans un même temps, NicOx continuera de rechercher des partenaires pour conclure des accords de licence portant sur des composés à un stade de développement précoce de recherche dans des indications thérapeutiques majeures.
- *Construire la structure d'une Société pharmaceutique pleinement intégrée.* Au travers des stratégies

ciblées décrites ci-dessus de développement interne et au travers de partenariats, NicOx vise à commercialiser seule des produits de son portefeuille pour lesquels elle prévoit une mise sur le marché directe. NicOx mettra en œuvre les moyens d'acquérir des composés et/ou des sociétés et/ou d'obtenir des licences sur des composés dans des domaines thérapeutiques sélectionnés, ce afin de procurer à la Société un portefeuille R&D et marketing équilibré.

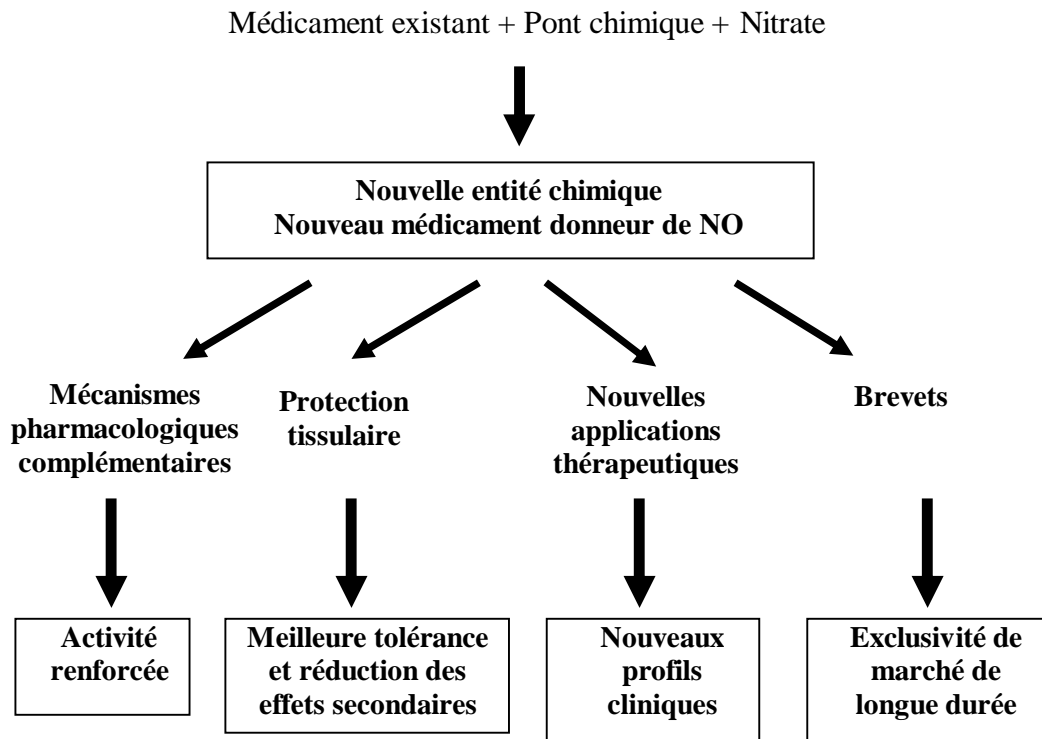
4.1.2 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique

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

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

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 donatrices 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 maîtrisant les propriétés de l'oxyde nitrique tout en conservant une structure chimique proche du médicament d'origine avec cependant un profil pharmacologique amélioré. NicOx recherche donc de nouvelles versions de médicaments conventionnels disposant d'un ratio thérapeutique risque/bénéfice supérieur à celui des composés d'origine.

4.1.4 Portefeuille de produits

NicOx (et ses partenaires) disposent actuellement de sept composés en développement clinique, et de plusieurs nouveaux candidats en développement préclinique.

Le tableau ci-dessous décrit les composés candidats principaux de la Société qui sont actuellement en développement clinique, ainsi que leur phase de développement au vu des programmes établis :
Composés en développement clinique:

Candidats médicaments	Traitement ou indication	Etat (au 31 décembre 2005)
HCT 3012	Signes et symptômes de l'arthrose	Phase 3
NCX 4016	AOMI stade II (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs)	Phase 2
NCX 701	Douleur aigüe	Phase 2a (en suspens)
NCX 1510	Rhinite allergique	Phase 2a Développement par Biolipox
NCX 1020	BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive)	Phase 2a Développement par Topigen
HCT 1026	Maladie d'Alzheimer	Fin de Phase 1 (en suspens)
NCX 1000	Hypertension portale	Entrée en Phase 2a Développé en collaboration avec Axcan

HCT 3012

HCT 3012 est un composé analgésique et anti-inflammatoire (COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator, donneur d'oxyde nitrique inhibiteur des COX) destiné au traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Les propriétés anti-inflammatoires des AINS (Anti-Inflammatoires Non-Steréidiens) sont le résultat de la capacité de ces composés à inhiber la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et l'inflammation.

La cyclo-oxygénase est une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines. Dans le corps humain, il en existe deux types : COX-1, présente dans tout le corps, qui existe de façon constitutive dans de nombreux tissus, dont l'estomac, et COX-2, qui semble être induite aux sites inflammatoires et jouer aussi un rôle dans le fonctionnement de certains tissus, principalement au niveau du rein.

Les AINS suppriment l'activité de la cyclo-oxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandines dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés.

L'effet clinique des AINS, sur la douleur chronique et aiguë, est bien documenté. Les AINS constituent le principal traitement de la douleur musculo-squelettique d'intensité modérée à sévère.

Lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire (comme par exemple dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde), les AINS sont largement utilisés.

L'introduction des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, ont représenté un accomplissement par rapport au profil de sécurité gastrique. En effet, comparés aux AINS conventionnels, les COX-2 démontrent une baisse de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux ainsi qu'une baisse des complications associées aux ulcères. Cependant, des arguments récents ont démontré une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, qui a souligné l'importance d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour le traitement de l'arthrose. Selon le Prescription Pulse de décembre 2005, publié par UBS Investment Research, le marché global des inhibiteurs de la COX-2 et des NSAIDs s'élèverait à USD 12,3 milliards, dont USD 6,4 milliards uniquement pour le marché américain (1). Les retraits du rofécoxib (VIOXX, ventes estimées à USD 2,7 milliards en 2004 (1) et du valdécoxib (Bextra, ventes estimées à USD 1,3 milliards en 2004 (1)) ont entraîné une augmentation de l'utilisation des AINS non sélectifs. L'arthrose, ainsi qu'un certain nombre de conditions inflammatoires chroniques, est souvent co-morbide avec l'hypertension et il est estimé que jusqu'à 40% des patients arthrosiques sont hypertendus (3).

Une autre conséquence de l'inhibition des COX par les AINS est un faible effet anti-hémostatique due à la réduction de la formation de thromboxane A2 (4). Chez des patients présentant des risques de complications cardiovasculaires, un problème significatif des inhibiteurs de COX-2 est l'absence de l'effet attribué aux AINS non-sélectifs sur la production du thromboxane A2 et l'agrégation plaquettaire.

Il est reporté largement à travers la littérature que dans l'ensemble, les AINS pourraient entraîner une élévation de la tension artérielle et contrecarrer les effets des médicaments antihypertenseurs (5)-(11).

De plus, même si ces complications sont moins fréquentes que les complications gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients déficients rénaux (12).

Les préoccupations concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs des COX, dont la favorisation de la coagulation sanguine, l'augmentation de la tension artérielle, et la rétention de fluide, ont été maximales lors du retrait du VIOXX du marché en Septembre 2004 (13). Il en a résulté une baisse brutale des ventes de cette classe de composés.

En conséquence des effets secondaires décrits ci-dessus, des efforts conséquents ont été consacrés au développement d'inhibiteurs de COX qui seraient mieux tolérés; parmi eux, le composé innovant HCT3012, un composé analgésique et anti-inflammatoire (COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator, donneur d'oxyde nitrique inhibiteur des COX) (14)-(17). La position de la Société concernant le développement de HCT 3012 repose sur les éléments suivants :

- HCT 3012 semble entraîner une légère diminution de la tension artérielle systolique alors que les AINS, dont le naproxène, ont tendance à augmenter la tension artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus.
- HCT 3012 stimule des facteurs protecteurs du système gastro-intestinal, il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale soit meilleure par comparaison avec les AINS conventionnels.

Stade de développement. Dans des études de phase 2 positives chez plus de 2 700 patients, HCT 3012 a montré une efficacité équivalente aux AINS conventionnels (le naproxène et le rofécoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2), ainsi qu'une sécurité et tolérabilité gastrique améliorée, par rapport au naproxène. Sont considérés significatifs les résultats obtenus à l'issue d'une analyse synthétique des études de phase 2 et dans le cadre de l'étude de phase 2 OASIS, selon lesquels que le rofécoxib (inhibiteur COX-2), et dans une moindre mesure le naproxène, entraînent une augmentation de la tension artérielle systolique, effet particulièrement marqué chez les patients hypertendus après six mois de traitement. A l'inverse, HCT 3012 a montré une réduction de la tension artérielle systolique par référence au placebo. Les différences de tension artérielle systolique entre les groupes traités par le HCT 3012 et par le rofécoxib sont également statistiquement significatives.

En janvier 2004, un panel américain de consultants indépendants (US Clinical Advisory Board), après avoir évalué les résultats d'ensemble du programme de phase 2, a recommandé la poursuite du développement clinique de HCT 3012 en vue de son enregistrement dans le traitement de l'arthrose. En décembre 2004, NicOx a annoncé une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA, et a donc décidé de poursuivre le développement

clinique de HCT 3012. NicOx travaille avec ses conseillers cliniques à la mise en place du programme de phase 3 le plus approprié suite aux récents développements dans le domaine des AINS et aux discussions complémentaires avec les autorités réglementaires.

NicOx a sélectionné PRA, l'une des plus importantes CRO (« Contract Research Organization ») à l'échelle mondiale, en vue de l'initiation du programme de phase 3. Sur la base des récentes discussions avec la FDA (« U.S. Food and Drug Administration »), NicOx estime que son programme de phase 3 sera adéquat pour répondre aux exigences des autorités réglementaires américaines concernant la démonstration de l'efficacité de HCT 3012 dans le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. En parallèle, des discussions avec la FDA se poursuivent pour ce qui concerne les données sur la sécurité à long terme requises et nécessaires à l'homologation de HCT 3012, et notamment sur une éventuelle étude de grande ampleur portant sur les effets cardiovasculaires. NicOx a également présenté son programme pour la mesure de la tension artérielle et est satisfaite des recommandations de la FDA concernant les types de mesures nécessaires pour générer des données qui pourraient potentiellement être traduites dans la future notice du médicament. Le design de l'entier programme de phase 3 est actuellement en cours de discussion avec les autorités réglementaires américaines et européennes.

La première étude de phase 3 a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005, et les résultats sont attendus avant la fin de l'année 2006. Cette étude porte sur des patients atteints d'arthrose du genou, elle concernera 120 centres d'études cliniques et approximativement 820 patients. Elle vise à démontrer que HCT 3012 a une activité supérieure au placebo, est aussi efficace que le naproxène pour soulager les signes et symptômes de l'arthrose, et n'a pas d'effets néfastes sur la tension artérielle.

NCX 4016

Le NCX 4016, un dérivé donneur de NO de l'aspirine, est actuellement en phase 2 de développement clinique pour le traitement symptomatique de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) chez les patients au stade 2 selon la classification de Leriche Fontaine. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est l'appellation utilisée pour décrire les manifestations pathologiques causées par l'ischémie liée à l'athérosclérose affectant les principales artères des jambes. Les deux caractéristiques majeures de cette pathologie sont d'une part des douleurs en marchant et d'autre part des épisodes aigus d'instabilité et/ou d'ischémie. L'AOMI chronique est fréquemment associée à une athérosclérose évolutive et il a été démontré que les patients présentant la forme symptomatique (claudicatio intermittens) pouvaient être classés dans la catégorie de malades risquant de développer des manifestations cliniques de complications cardiovasculaires. Le raisonnement scientifique qui sous tend le développement du NCX 4016 dans l'indication AOMI est fondé sur un corpus de données provenant d'études précliniques et de phase 1 montrant que le NCX 4016 dispose d'un large spectre anti-inflammatoire au niveau vasculaire conjugué à des activités anti-thrombotiques opérant sur des cibles multiples du mécanisme d'ischémie-reperfusion. Ces propriétés s'accompagnent d'un excellent profil de sécurité et de tolérabilité gastro-intestinale.

Il existe aujourd'hui peu d'options pour le traitement des symptômes de l'AOMI (Trental©-pentoxyfiline / Aventis et Pletal© – cilostazol / Otsuka). Par ailleurs, le Plavix et l'aspirine sont souvent prescrits sans qu'il n'y ait d'indication particulièrement homologuée pour cette application. Pour certains de ces traitements l'efficacité et la facilité d'utilisation ne sont pas optimales. Tous ces facteurs pris en considération rendent le marché de l'AOMI très attrayant. Des estimations indiquent que son potentiel pourrait atteindre les USD 1,8 milliards en 2011 (18).

Stade de développement. Des données expérimentales sur des modèles animaux ont confirmé les mécanismes d'action du NCX 4016 pour le rétablissement d'une libération normale d'oxyde nitrique dans des conditions où l'endothélium vasculaire ne fonctionne pas correctement. Ce dysfonctionnement contribue au développement d'un certain nombre de pathologies telles que l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

A ce jour, 11 études cliniques de phase 1, comprenant plus de 305 volontaires sains (hommes et femmes), parmi lesquels 194 ont été exposés à une ou plusieurs doses, ont été menées sur le NCX 4016. Les doses utilisées ont atteint 1600 mg par jour pendant une période de 21 jours.

Parmi ces études, trois études endoscopiques de sécurité gastrique ont été effectuées, confirmant

l'excellente tolérabilité gastrique de NCX 4016 en monothérapie et en co-administration avec des inhibiteurs de COX-2 ou de l'aspirine.

En janvier 2004, les résultats d'une première étude de phase 2a chez des patients souffrant d'AOMI ont été annoncés. NCX 4016 avait satisfait de manière statistiquement significative son critère d'évaluation principal défini par le rétablissement de la fonction endothéliale. Cette étude clinique de phase 2a a été menée chez 44 patients atteints d'AOMI (stade 2 selon la classification de Leriche-Fontaine) dont la capacité à marcher était compromise en raison de douleurs des membres inférieurs (claudicatio intermittens). Les patients ont reçu pendant un mois des doses de NCX 4016 (800 mg bid) ou d'aspirine (100 mg qd). A la fin de l'étude, NCX 4016 a satisfait de manière statistiquement significative son critère d'évaluation principal défini par le rétablissement de la fonction endothéliale altérée par l'exercice physique et évaluée par l'intermédiaire de la vasodilatation dépendante du flux sanguin (« Flow Mediated Dilation »). A contrario, l'aspirine n'a produit aucun effet. Le périmètre de marche, défini dans cette étude comme la distance parcourue jusqu'à la première sensation douloureuse (« Initial Claudication Distance ») a été retenu comme critère d'évaluation secondaire. Son évaluation a été effectuée à l'aide d'un test d'effort standard sur tapis roulant. Une amélioration clinique notable a pu être observée chez les patients traités avec NCX 4016 par rapport à ceux ayant reçu de l'aspirine. De plus, le profil de sécurité et de tolérabilité générale s'est révélé excellent.

Suite à la finalisation de cette étude, NicOx a mené une étude de phase 2 multicentrique, menée en Europe, d'une durée de 6 mois, randomisée, parallèle, contre placebo, portant sur 442 patients atteints d'AOMI et dont le critère d'évaluation principal était le changement du périmètre maximal de marche (distance de claudication intermittente absolue). En novembre 2005, le premier résultat de l'étude a montré une différence non significative de la distance de claudication absolue entre NCX 4016 et le placebo. Cependant, dans un sous-groupe prédéfini de patients diabétiques (environ 30% de la population étudiée), il a été montré un bénéfice statistiquement significatif du NCX 4016 par comparaison avec le placebo dans la distance de marche absolue. Cette différence était encore plus prononcée chez les patients plus sévèrement atteints. D'autres analyses prédéfinies sont en cours au moment de l'édition de ce document.

Des données prometteuses concernant NCX 4016 avaient été préalablement observées dans des études pilotes de phase 2 chez des patients atteints de diabète de type 2, où NCX 4016 a démontré un bénéfice statistiquement significatif par comparaison avec l'aspirine en terme de taux d'albumine dans les urines de la nuit ($p < 0,025$), une augmentation statistiquement significative de la sensibilité à l'insuline en comparaison avec la valeur de base ($p < 0,05$), une augmentation statistiquement significative du volume systolique et une réduction significative de la résistance vasculaire périphérique (mesurées par échocardiographie) par rapport à la valeur de base. Le traitement avec NCX 4016 a aussi été efficace dans la prévention de l'hyperréactivité plaquettaire induite par l'hyperglycémie chez des patients atteints de diabète de type 2, effet non observé avec l'aspirine, ainsi que de la formation, induite par l'hyperglycémie, d'agrégats de plaquettes/leucocytes et d'expression de COX-2 dans les monocytes sanguins.

Au moment de l'édition de ce document, NicOx évaluait le développement futur de NCX 4016.

NCX 701

Le NCX 701 est un dérivé donneur de NO du paracétamol en développement pour le traitement de la douleur aiguë. Le paracétamol, également connu sous un autre nom générique, acétaminophène, est un médicament vendu avec et sans ordonnance pour le traitement de la douleur aiguë et chronique et de la fièvre. NicOx estime que le NCX 701, s'il était autorisé, serait initialement vendu sur ordonnance.

NCX 701 vise un marché aujourd'hui occupé par des analgésiques non-opioides tels que le Tylenol® (acétaminophène / Johnson & Johnson), l'Ultram® (tramadol / Johnson & Johnson), et aussi certains produits en combinaison tels que le Percocet® (hydrocodon - APAP / Endo). Le marché mondial des analgésiques s'élevait à USD 17 milliards en 1999, et pourrait atteindre USD 30,5 milliards en 2008 (19).

Utilisation du paracétamol dans le traitement de la douleur. 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. Bien que le paracétamol soit efficace pour soulager la douleur et la fièvre, il n'a pas d'effet anti-inflammatoire. L'incidence des lésions gastro-intestinales liée 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.

Il a été montré dans des modèles animaux que le NCX 701 réduisait de manière significative la toxicité hépatique du paracétamol (20). 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 grâce à la contribution de l'oxyde nitrique (21). Par conséquent, NCX 701 est susceptible de disposer d'un profil d'activité unique dans ce domaine thérapeutique.

Stade de développement. Quatre essais cliniques de phase 1 réalisés avec une formulation orale du NCX 701 et incluant 108 volontaires, ont permis de tester des doses allant jusqu'à 2500 mg. Les résultats ont permis de mettre en évidence la tolérabilité et la sécurité générale du NCX 701 ainsi qu'une absorption satisfaisante. En juin 2003, NicOx a annoncé l'obtention de résultats d'efficacité clinique positifs de phase 2 pour 100 patients pour le NCX 701 dans la douleur dentaire post-opératoire. Dans le cadre de cette étude conduite sous IND octroyé par les autorités réglementaires américaines, NCX 701 a atteint, dès la plus faible dose testée, l'ensemble des cinq objectifs principaux relatifs à la sécurité et à l'efficacité analgésique, par comparaison avec le paracétamol et le placebo. Ces critères d'efficacité étaient définis notamment par le soulagement de la sensation douloureuse, la diminution de l'intensité douloureuse, la combinaison des critères de soulagement et d'intensité de la douleur, la durée du soulagement et la rapidité d'action sur la perception douloureuse. NicOx entend rencontrer une autorité réglementaire en vue de mettre en place un plan de développement du NCX 701 jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. A ce jour, NicOx n'envisage pas de conduire seule de nouvelles études cliniques.

NCX 1510

NCX 1510 est le dérivé donneur de NO d'un médicament anti-histaminique en co-développement avec Biolipox (voir paragraphe 4.1.7). Son profilage est en cours dans le traitement topique nasal de la rhinite allergique associée à des manifestations inflammatoires.

L'allergie est une réaction immunologique à des substances présentes dans l'environnement auxquelles les individus sains ne répondent pas. La prévalence de cette pathologie est en forte augmentation au cours des dernières décennies. Certains mécanismes immunologiques associés à cette pathologie sont communs avec les réactions inflammatoires.

La rhinite allergique est une condition clinique commune qui affecte approximativement 30% des adultes et jusqu'à 40% des enfants dans les sociétés industrielles, mais son impact est souvent sous-estimé (22). Les symptômes, tels que congestion nasale, démangeaisons et fatigue peuvent avoir un effet majeur sur la qualité de vie des patients. L'impact économique de la rhinite allergique ressort d'études portant tant sur le coût direct des traitements médicamenteux (par exemple, en 2002, USD 6 milliards ont été dépensés pour des médicaments délivrés sous ordonnance (22)) que sur les coûts indirects (tels que 3,5 millions de journées de travail perdues et 2 millions de journées d'écoles manquées chaque année aux Etats-Unis (22)). Ces chiffres soulignent l'ampleur des besoins médicaux non satisfaits et l'intérêt que peuvent présenter de nouveaux traitements améliorés destinés à compléter les thérapies symptomatiques actuellement utilisées.

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

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

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

La responsabilité de la poursuite du développement de NCX 1510 incombe à Biolipox, en exécution du contrat de licence juin 2001 (voir paragraphe 4.1.7).

NCX 1020

NCX 1020 est un dérivé donneur de NO du budésonide, en phase 2a de développement clinique. Le budésonide est un stéroïde utilisé dans le traitement chronique de l'asthme en raison de son activité anti-inflammatoire. NCX 1020 est le premier représentant d'une nouvelle classe de nitrostéroïdes inhalables destinés au traitement des affections respiratoires sévères telles que l'asthme ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Selon le programme « Global Initiative For Asthma » plus de 300 millions de personnes sont asthmatiques et cette pathologie serait à l'origine de plus de 180 000 décès par an (23). De plus, selon cette même source, la prévalence de l'asthme est en pleine croissance, avec une augmentation de 50% par décennie. En 2003, le marché mondial des thérapies antiasthmatiques était estimé à environ USD 11,8 milliards (24). Selon AstraZeneca (25), le marché global des thérapies respiratoires/inflammatoires est estimé à USD 30 milliards. Les médicaments combinant un corticostéroïde anti-inflammatoire avec un agoniste bêta-adrénergique bronchodilatateur représentent le segment le plus dynamique de ce marché (26). L'approche de NicOx avec un stéroïde donateur d'oxyde nitrique consiste à proposer un seul agent thérapeutique combinant une broncho-dilatation avec une activité anti-inflammatoire.

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un terme qui désigne un ensemble de pathologies des voies respiratoires qui se caractérisent par une gêne persistante lors de l'expulsion d'air (ou exhalation) des poumons. La BPCO est l'une des pathologies dont la prévalence croît le plus rapidement. Ainsi, aux Etats-Unis il est estimé que 32 millions de personnes en souffrent (27) (environ 8 millions présentant une bronchite chronique et 2 millions un emphysème (27)). La BPCO constitue la quatrième cause de mortalité aux Etats-Unis (27).

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 adjacents. NicOx estime que la donation de l'oxyde nitrique en combinaison avec un stéroïde pourrait améliorer l'efficacité des stéroïdes dans le traitement de l'asthme et d'autres maladies respiratoires. Les données, publiées dans différentes revues scientifiques de portée internationale (28)-(30), issues de plusieurs modèles animaux ont montré que le NCX 1020 disposait d'un large profil d'activité pharmacologique. NCX 1020 a notamment démontré une activité anti-inflammatoire nettement plus importante que celle du budésonide. De surcroît, et contrairement au budésonide et aux stéroïdes conventionnels, NCX 1020 a fait preuve d'une activité broncho-relaxante marquée dans différents modèles animaux d'affection respiratoire aiguë et chronique.

Stade de développement. Une étude de phase 1 finalisée avec succès à la mi-2003 a confirmé la tolérabilité et la sécurité générale du NCX 1020 administré par inhalation, à doses croissantes, et ce sans effets secondaires sur la fonction pulmonaire, chez 30 volontaires sains, par comparaison avec le placebo. Cette étude, conduite au Royaume-Uni, était randomisée, en double aveugle, menée en groupes parallèles, avec différentes doses de NCX 1020 et placebo. En mars 2005, des résultats d'une étude de phase 2a, menée par le « Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science » du King's College London, ont été communiqués. Ces résultats montraient une tendance de son activité et un profil pharmacocinétique prometteur du NCX 1020 chez des patients atteints d'asthme et indiquaient que le NCX 1020 présenterait une activité accrue pour contrer la bronchoconstriction (constriction des muscles entourant les voies respiratoires) ainsi qu'un potentiel de réduction des effets systémiques par comparaison avec les corticostéroïdes en inhalation existants. L'étude était

randomisée, en double aveugle, et comportait trois bras. 12 patients asthmatiques ont reçu par inhalation une dose de chacun des composés étudiés : NCX 1020 (600 mcg), budésonide (400 mcg) et placebo aux 1er, 4ème et 7ème jours. Cette étude a été menée au Royaume Uni dans le « Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science » du King's College London.

Le développement de NCX 1020 dans la BPCO sera poursuivi par Topigen sous les termes de l'accord d'Octobre 2005 avec NicOx (voir paragraphe 4.1.7).

HCT 1026

HCT 1026 est un dérivé donneur de NO du flurbiprofène. Il a montré une activité et un profil de tolérabilité excellents dans des modèles animaux de neurodégénérescence et maladie d'Alzheimer. Les mécanismes qui sous-tendent le profil d'activité et de sécurité du HCT 1026 sont basés sur la donation d'oxyde nitrique et l'inhibition multiple de divers médiateurs inflammatoires tels que les prostanoïdes, cytokines et les radicaux libres, semble-t-il au travers d'une inhibition des facteurs de transcription nucléaire alliée à une activité anti-inflammatoire et potentiellement anti-amyloïdienne.

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente des pertes de capacité intellectuelle chez les personnes âgées, notamment en raison d'un dysfonctionnement de la mémoire. L'incidence de la maladie d'Alzheimer est estimée, au niveau mondial, à 10% chez les personnes âgées de plus de 65 ans et entre 25 et 35% de la population âgée de plus de 85 ans (31). Aux Etats-Unis, 4,5 millions de personnes souffriraient de la maladie d'Alzheimer, et il est estimé qu'en 2050, 11,3 à 16 millions d'individus pourraient être atteints de cette maladie (31). Cette maladie est d'ores et déjà la quatrième cause de mortalité dans la population âgée de plus de 65 ans vivant dans les pays occidentaux industrialisés (32). Cette population connaît une croissance rapide, liée au vieillissement de la population et certains auteurs (33) prévoient un triplement des taux de prévalence sur les 30 à 40 prochaines années. En 2003, Lehman Brothers estimait les ventes mondiales en médicaments spécifiques à la maladie d'Alzheimer à USD 2,1 milliards soit une augmentation de 20% sur 2002 (24). La maladie se caractérise par une évolution progressive et l'apparition graduelle de changements neuropathologiques spécifiques ainsi qu'une diminution progressive du nombre de cellules cholinergiques. Bien que les mécanismes à l'origine de cette dégénérescence ne soient pas complètement élucidés, des études récentes ont mis en avant l'importance, dans le processus neurodégénératif, de l'inflammation chronique avec augmentation de la cyclo-oxygénase et accroissement des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et la déposition de plaques bêta-amyloïdes.

Différentes études épidémiologiques cliniques ont permis de constater l'efficacité potentielle de l'utilisation des AINS dans la réduction du risque et le délai d'apparition des symptômes associés. Cependant, les effets secondaires sérieux, tels qu'ulcères et dysfonctionnement rénal, liés à l'utilisation chronique des AINS, limitent leur usage. L'oxyde nitrique est capable de prévenir ou réparer les lésions du tractus gastro-intestinal. De plus, les études expérimentales permettent de penser que l'oxyde nitrique pourrait disposer d'effets neuro-protecteurs potentiellement au travers de l'inhibition des mécanismes d'apoptose des neurones. Le HCT 1026 a montré la propriété de réduire significativement la déposition de plaques bêta-amyloïdes dans le cerveau d'un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Les dépôts de plaques bêta-amyloïdes se trouvaient réduits en taille et, signe de leur toxicité réduite, il a été constaté une réduction de la présence de marqueurs de l'inflammation dans les régions circonvoisines aux dépôts. Aucun signe d'effets secondaires, tels que des changements significatifs du comportement, furent observés pendant la période de traitement. La prise de poids, habituellement affectée de manière négative par les lésions gastro-intestinales, s'est révélée normale.

Stade de développement. De précédentes études de phase 1 et 2 menées chez plus de 200 sujets ont permis d'établir que le HCT 1026 possède une excellente tolérabilité générale tout en maintenant une inhibition active de la synthèse des prostaglandines. Des études de phase 1 initiales avec analyses endoscopiques ont démontré que le HCT 1026 disposait d'une tolérabilité gastrique supérieure à celle du flurbiprofène. De nouveaux résultats ont été communiqués lors du congrès « Digestive Disease Week » en mai 2003 (34) montrant une réduction dose dépendante de 60-80% des ulcères gastro-duodénaux en comparaison avec le flurbiprofène, après 7 jours d'administration. En mai 2003, NicOx annonçait que HCT 1026 avait obtenu des résultats pharmacocinétiques positifs en phase 1. Cette étude, qui portait sur des volontaires sains, a montré une pénétration de la barrière hémato-encéphalique et la présence de doses efficaces du médicament dans le liquide céphalo-rachidien après une administration par voie orale répétée. Ces nouvelles données, conjuguées à celles

précédemment obtenues, démontrent que HCT 1026 est un agent anti-inflammatoire sûr et efficace capable d'atteindre le cerveau. Ces données confèrent également à HCT 1026 un titre de candidat prometteur pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et autres désordres chroniques neuro-inflammatoires.

Depuis 2005, NicOx a complété une étude pilote comparant les formulations en comprimé et sachet de HCT 1026 qui montre que le comprimé entraîne une meilleure biodisponibilité du composé, permettant à la formulation en comprimé d'être utilisée dans les futures études. Une étude pilote ouverte portant sur le HCT 1026 dans le traitement de l'ostéopénie a été finalisée, cette étude a montré une réduction significative des marqueurs de résorption osseuse après traitement, démontrant l'efficacité de la libération d'oxyde nitrique dans le traitement de pathologies osseuses. Actuellement, NicOx n'envisage pas de conduire seule de nouvelles études cliniques.

NCX 1000

Le NCX 1000 est un dérivé donneur de NO de l'acide ursodéoxycholique (UDCA), en cours de co-développement avec Axcan (voir Paragraphe 4.1.7) pour le traitement de l'hypertension portale. L'UDCA, un acide biliaire synthétique, est utilisé pour traiter les patients qui ont des affections hépatiques chroniques telles que l'hépatite et la cirrhose.

En général, les affections hépatiques chroniques évoluent progressivement d'un stade inflammatoire à la fibrose puis en cirrhose et enfin en défaillance hépatique. 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 (35). Parmi les complications sévères de la cirrhose, on compte les hémorragies digestives par rupture de varices, ascites et hémorragies dues à une hypertension portale (36). La cirrhose, en tant que dégénérescence d'une maladie chronique du foie, se place parmi les 15 premières causes de mortalité dans le monde (37). 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 hypertension portale et/ou une cirrhose (38) (40). Selon le American Liver Foundation (ALF), 25 millions d'américains sont ou ont été atteints de maladies du foie ou de maladies biliaires. En outre, 25 000 Américains décèdent chaque année de maladies chroniques du foie et de cirrhoses, étant précisé que 300 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour cause de cirrhoses (39). Il est estimé que 70 à 80% des patients infectés avec le virus de l'hépatite C développeront la forme chronique de la maladie (41). La cirrhose est la principale cause d'hypertension portale aux Etats-Unis (42). Il est établi qu'environ 20% des patients chroniques développeront une cirrhose sur une période de 15 à 20 ans (43).

Plusieurs études réalisées dans des modèles expérimentaux de cirrhose ont démontré que le NCX 1000 entraînait une diminution de la pression portale en réduisant la résistance intra-hépatique et non par une action directe sur la vascularisation du foie. Par ailleurs, le NCX 1000 dispose d'autres effets bénéfiques sur le foie, notamment en réduisant la formation de tissus cicatriciels (fibroses) et la mort programmée des cellules hépatiques (apoptose) dans des modèles animaux. Ces études ont fait l'objet de deux articles édités dans la revue américaine "Proceedings of National Academy of Sciences" (44)(45). Le contenu de ces articles suggère que l'addition d'une structure libérant de l'oxyde nitrique améliore de façon significative le potentiel pharmacologique de l'ursodiol (UDCA). Prises dans leur ensemble, ces données précliniques suggèrent que le NCX 1000, en libérant de l'oxyde nitrique dans la microcirculation hépatique, pourrait constituer une approche novatrice dans le traitement de l'hypertension portale, sans toucher la pression artérielle systémique.

Stade de développement. Une IND déposée aux Etats-Unis en décembre 2002, a été octroyée en janvier 2003. La première étude de phase 1, portant sur 16 sujets, a été finalisée en avril 2003. Elle consistait en l'administration orale de doses croissantes et a permis de démontrer une bonne tolérabilité et sécurité. Suite à la finalisation du programme de phase 1 et à une évaluation satisfaisante de la sécurité et de la pharmacocinétique, une étude de phase 2a aux fins de preuve du concept est prévue et devrait débuter au début de l'année 2006. Elle sera menée par Axcan, partenaire pour le développement de NCX 1000.

4.1.5 Programme de Recherche

Grâce à sa technologie, NicOx a développé, dans différentes classes thérapeutiques, d'autres composés libérant de l'oxyde nitrique. Elle concentre aujourd'hui ses recherches sur trois axes principaux.

A. Identification et caractérisation de nouveaux candidats médicaments au développement dans des domaines où les bénéfices de l'oxyde nitrique apportent une valeur ajoutée thérapeutique significative. Les thérapies cardiométaboliques et inflammatoires ont été identifiées comme étant des cibles « clés » sur la base d'une grande quantité de données provenant de la recherche élémentaire et de la recherche clinique, lesquelles montrent qu'un apport exogène d'oxyde nitrique a un effet bénéfique sur le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation tissulaire.

B. Ciblage de nouvelles classes thérapeutiques où la libération d'oxyde nitrique entraînera l'amélioration du profil des composés principaux de cette classe.

C. Profilage de composés en développement avec pour objectif de satisfaire aux exigences réglementaires et commerciales, en particulier lorsque l'accumulation de données scientifiques homogènes fournit une base solide à l'amélioration du potentiel de prescription, l'élargissement d'indications thérapeutiques ou au renforcement de la protection par brevet.

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- Nouveaux antihypertenseurs disposant de propriétés protectrices des organes.

De récentes recommandations de sociétés scientifiques accréditent l'idée que des besoins thérapeutiques restent insatisfaits en matière de prise en charge de la pression artérielle. De nouveaux traitements plus puissants devraient contribuer à une réduction du nombre d'événements graves tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'insuffisance rénale. Dans ce contexte, de nouveaux antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. Par exemple, un dérivé nitré de l'enalapril, NCX 899, a démontré, dans des modèles d'insuffisance cardiaque, une activité supérieure à celle du composé de référence. Le fait de cibler les maladies cardiovasculaires au travers d'approches multiples combinant la libération d'oxyde nitrique aux mécanismes spécifiques d'agents antihypertenseurs sélectionnés devrait contribuer à la création d'une valeur ajoutée thérapeutique (46).

- Nouveaux agents de réduction des lipides avec un délai d'action amélioré.

Plusieurs essais cliniques ont permis de démontrer que les statines, agents hypocholestérolémiants, réduisent l'incidence des maladies coronaires cardiaques et autres événements sérieux comme l'attaque cérébrale. NicOx s'est appuyé sur le fait qu'une partie de leurs propriétés, au-delà de la réduction des lipides, est attribuable à la stimulation de la synthèse de l'oxyde nitrique dans les cellules de l'endothélium. Partant de ce constat, NicOx a modifié la structure chimique de statines très fréquemment utilisés afin d'améliorer les effets bénéfiques de l'oxyde nitrique.

De fait, ces nouveaux composés, tout en conservant leur capacité à diminuer le taux de lipides, disposent d'effets anti-inflammatoires prononcés qui ont été mis en évidence dans des modèles prédictifs de leur potentiel thérapeutique pour le traitement des désordres cardiovasculaires tels que le syndrome coronaire aigu et les pathologies vasculaires périphériques. A titre d'exemple, les dérivés nitrés de l'atorvastatine ou de la pravastatine représentent une nouvelle génération prometteuse de traitements destinés au traitement de l'artériosclérose et des événements cliniques cardiovasculaires qui lui sont associés.

- Thérapie innovante du glaucome.

Le vieillissement de la population entraîne une augmentation de l'incidence des maladies oculaires (comme par exemple le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie du diabétique). Il est connu que l'oxyde nitrique joue un rôle critique dans le maintien de la pression intraoculaire (facteur de risque principal dans le développement du glaucome) et dans la prévention du dysfonctionnement endothélial des vaisseaux oculaires. Grâce à ces éléments, NicOx a identifié de nouvelles entités chimiques qui ont démontré des résultats très intéressants dans des modèles de pathologies oculaires.

- Renforcement de l'efficacité dans la douleur aiguë et chronique

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

donneurs d'oxyde nitrique, comportant des propriétés anti-oxydantes, ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladie. De plus, il a été démontré que l'oxyde nitrique améliorait les effets de la gabapentine, traitement de référence dans la douleur neuropathique. Un composé test, NCX 8001, s'est d'ailleurs montré efficace dans des modèles de douleur neuropathique avec notamment un profil supérieur à celui du composé de référence. L'ensemble de ces données a amené NicOx à explorer de manière plus avancée le potentiel des médicaments donneurs d'oxyde nitrique dans le traitement de la douleur neuropathique, un domaine dans lequel le besoin médical reste élevé.

- (1) *Prescription Pulse*, décembre 2005, UBS Investment Research
- (2) *Annual Reports 2004 from Merck & Pfizer Pharmacia*
- (3) Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. *Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Manag Care*. 2002 Oct; 8(15 Suppl):S383-91
- (4) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*; 1998;38:97-120
- (5) Mc Mahon FG. *A double-blind comparison of transdermal clonidine and oral captopril in essential hypertension*. *Clin Ther*. 1990 Mar-Apr;12(2):88-100
- (6) Pope JE, Anderson JJ and Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure*. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-484
- (7) Chrischilles EA and Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. *J Gerontol*. 1993 May;48(3):M91-96
- (8) Johnson AG et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. *Br J Clin Pharmacol*. 1993 May;35(5):455-459
- (9) Johnson AG, Nguyen TV and Day RO. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300
- (10) Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):1-18
- (11) Grover SA, Coupal L and Zowall H. *Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?* *Hypertension*. 2005 Jan;45(1):92-97
- (12) Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. *The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations*. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 1):S56-62
- (13) www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp
- (14) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. *Eur J Pharmacol* 1994a;257:249-55
- (15) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. *Gastroenterology* 1994b;107:173-9
- (16) Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, del Soldato P, Calignano A, Cirino G and Wallace JL. *NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:69-79
- (17) Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and anti-thrombotic agents*. *TIPS* 1999;20:319-23
- (18) *IMS – NPA December 2003*.
- (19) *Pharmaceutical & Biotechnology Stock Guide – Cheuvreux – Mars 2003*.
- (20) Fiorucci S., Antonelli -E., Mencarelli A., Palazzetti B., Alvarez Miller L., Muscara M., del Soldato P., Sanpaolo L., Wallace- J.L., Morelli A. (2002) *A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway*. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(3), 589-99
- (21) Al Swayehd O.A., Futter L.E., Clifford R.H., Moore P.K. (2000) *Nitroparacetamol exhibits anti-inflammatory and anti-nociceptive activity* *Br J Pharmacol*, 2000, 130 (7), 1453-6
- (22) *Biolipox Press Release- January 21st, 2004*
- (23) *Scrip N° 2931, Mars 2004*
- (24) *Lehman Brothers – Pharma Pipelines 2003*
- (25) *Annual Report 2003 from AstraZeneca*
- (26) *Annual Report 2003 from NicOx*
- (27) www.emedicine.com Paul Kleinschmidt. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema*.
- (28) Tallet D., Del Soldato P. Oudart N., Burgaud JL. *NO-steroids: potent anti-inflammatory drugs with bronchodilating activity in vitro*. *BBRC*, 2002; 290: p.125-130
- (29) Burdsall J., Smith JA., Del Soldato P., Hawkey C. *Release of nitric oxide from six nitrosteroids by tissue esterases*. Presented at Digestive Disease Week, San Francisco, USA, 19-22 May 2002. Published in *Gastroenterology Supplement*, April 2002, Vol 122 (4); A-433: T1209
- (30) Tallet D., Del Soldato P., Burgaud JL., Oudart N. *Inhibition by NO-salbutamol and NO-budesonide of the bronchoconstriction by methacholine in guinea-pigs perfused bronchioles*. Presented at 5th World Congress on Inflammation, Edinburgh, UK; 22-26 September 2001. Published in: *Inflammation Research*, Vol.50, suppl.3, 2001; A048, S200
- (31) www.alz.org
- (32) *Decisions Resources: Cardium Study, 47 February 2003*
- (33) *Reuters: CNS outlook to 2008 citing DeKosky et al.2001*
- (34) Fiorucci S., Santucci L., Sardina M., Santus G., Fransioni A., Del Soldato P., Morelli A. *Effect of HCT 1026, a nitric oxide (NO) releasing derivative of flurbiprofen on gastrointestinal mucosa: a double blind placebo-controlled endoscopic study*. Presented at the Digestive Disease Week 2003, Orlando, USA, 17-22 May 2003. Published in the DDW abstract book, 2003; A-721:T1326
- (35) 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.
- (36) Kleber G, Ansari H, Sauerbruch T. *Prophylaxis of first variceal bleeding*. *Baillieres Clin Gastroenterol*

- 1992;6:563-80.
- (37) Mathers CD, Sadana R, Salomon JA, Murray CJL, Lopez AD. *Healthy life expectancy in 191 countries, 1999*. Lancet, 2001, 357 (9269): 1685-1691
- (38) *The Hepatitis Information Network. Update on Liver Disease & Inflammatory Bowel Diseases.*
- (39) American Liver Foundation (ALF)
- (40) Frost & Sullivan. *New Generation Drugs Offer Hope to Hepatitis C Patients. Published: Monday, 24 September 2001.*
- (41) *www.emedicine.com* S Mukherjee and VK Dhawan. *Hepatitis C.*
- (42) *www.emedicine.com* J Carale and S Mukherjee. *Portal Hypertension.*
- (43) VJ Desmet, M Gerber, JH Hoofnagle, M Manns and PJ Scheuer. *Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. Hepatology 1994; 19(6): 1513-1519*
- (44) Fiorucci S., Mencarelli A., Palazzetti B., Del Soldato P., Morelli A., Ignarro L.J. *A NO-derivative of ursodeoxycholic acid protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98: p.2652-2657.
- (45) Fiorucci S., Antonelli E., Morelli O., Mencarelli A., Casini A., Mello T., Palazzetti B., Tallet D., Del Soldato P., Morelli A. *NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 17;98(15):8897-902.
- (46) Iwanaga Y., Gu Y., T. Dieterle, C. Presotto, P. Del Soldato, K. L. Peterson, E. Ongini, G. Condorelli and J. Ross Jr. *A nitric oxide-releasing derivative of enalapril, NCX 899, prevents progressive cardiac dysfunction and remodelling in hamsters with heart failure.* FASEB J, 2004, 18, 587-588.

4.1.6 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 candidats médicaments avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources. NicOx concentre ses activités de recherche et développement futures dans ses domaines thérapeutiques principaux que sont les pathologies cardiovasculaires et métaboliques, la douleur et l'inflammation. En 2005, la société a renforcé ses capacités de développement grâce à un certain nombre de recrutements permettant d'appliquer sa stratégie dans ses domaines principaux d'activité. Un nouveau poste de Directeur de la Recherche et du Développement a été créé. Le Dr Ali Raza a été recruté à ce poste et a pour responsabilité de superviser les fonctions de la « Research », « Intellectual Property », « Regulatory Affairs » et « Drug safety », « Drug Development » et « Clinical Development ». De plus, un certain nombre de nouveaux recrutements ainsi qu'une promotion interne ont été effectués. Parmi eux, les postes suivants :

- Staffan Strömberg a été recruté au poste de Vice Président, "Drug Development", responsable de tous les domaines du développement préclinique et de la formulation et de la fabrication des composés.
- Maarten Beekman a été recruté au poste de Vice Président, "Clinical Development", responsable de tous les aspects des études cliniques chez l'homme.
- Ennio Ongini, promu au poste de Vice Président, "Research", responsable de l'ensemble des activités de recherche du Groupe, est basé à l'Institut de Recherche de NicOx à Bresso (Milan);
- Un certain nombre de postes de niveau directeur et manager visant à améliorer les capacités de Recherche et Développement.

(voir section 6.1.5 Comité de direction, pour les biographies)

La Société a constitué des équipes de projet composées de fonctions croisées responsables de la conception de la stratégie et de l'exécution de tous les aspects des programmes pour diverses entités moléculaires en développement.

NicOx externalise la majorité de sa recherche préclinique et essais cliniques de ses candidats médicaments auprès d'un réseau d'instituts de recherche et d'organismes de recherche clinique renommés et de CRO (« Contract Research Organizations ») spécialisées. Parmi celles-ci, PRA a été sélectionnée pour conduire un certain nombre d'études de phase 3 dans le cadre du programme concernant HCT 3012 dans le traitement de l'arthrose.

Cette approche permet à NicOx de travailler avec des instituts de recherche et développement réputés, sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et développement représentait en 2005 66% des dépenses globales de recherche et développement.

Le centre de recherche de NicOx au Nord de Milan (Italie) renforce ses capacités internes de recherche et développement et complète son réseau international de collaborations avec les universités et les centres de recherche les plus renommés. Les activités "brevets" de NicOx sont gérées par le centre de recherche de Milan. Ces laboratoires permettent à NicOx d'intensifier la découverte et la caractérisation de nouveaux composés donneurs de NO et de mieux profiler les candidats médicaments de son portefeuille.

L'ensemble des essais cliniques de la Société est géré et dirigé par les responsables de projet à partir des bureaux de Sophia-Antipolis. De plus, un comité de conseil pour le développement clinique (« Clinical Advisory Board ») qui regroupe des leaders d'opinions et des spécialistes cliniques est régulièrement sollicité pour apporter à NicOx son expertise et guider ses choix de développement clinique avant validation par les autorités réglementaires.

Un résumé des dépenses de Recherche et Développement de NicOx au cours des années 2004 et 2005 est présenté ci-dessous:

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2004	11 479	73 %
2005	17 976	79 %

4.1.7 Accords de Collaboration

a) Biolipox AB

Au mois de juin 2001, le Groupe a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox AB (« Biolipox »), société de recherche suédoise. Cet accord porte sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires. Cet accord de collaboration repose sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique ainsi que sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Cet accord n'a pas généré de revenus au cours des exercices clos au 31 décembre 2004 et 2005. Les coûts de développement cliniques sont supportés par Biolipox. L'accord prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un développement conjoint et d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. Faisant suite à l'obtention des résultats positifs lors de la phase de recherche, cet accord a été étendu, dans le même domaine thérapeutique, en janvier 2003 à de nouveaux composés. En 2004, l'accord a de nouveau été amendé pour notamment modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser au Groupe.

Le composé NCX 1510, issu de la recherche NicOx, est le premier composé à avoir été sélectionné dans le cadre de cet accord pour entrer dans un développement clinique dans le domaine respiratoire. Suite à la finalisation positive du programme de phase 1, Biolipox a initié les essais cliniques de phase 2 sur ce composé en janvier 2004 dans l'indication de la rhinite allergique. En juin 2004, le composé NCX 1510 a satisfait à son principal critère d'évaluation dans le cadre d'une étude pilote de phase 2 dont les résultats ont démontré, d'une part une réduction statistiquement significative par rapport au placebo des symptômes de la rhinite allergique, et d'autre part une efficacité équivalente à celle du traitement systémique de référence. Les résultats de la seconde étude clinique du composé NCX 1510 ont été annoncés par Biolipox en février 2005 démontrant un début d'action de seulement 5-10 minutes dans un modèle validé de rhinite allergique. Au 31 décembre 2005, Biolipox évalue les possibilités de partenariats commerciaux et de développement du composé NCX 1510.

b) Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx et Axcan Pharma Inc. (« Axcan »), une société canadienne cotée au Nasdaq, ont conclu un accord de co-développement et de licence sur le composé NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. Selon les termes de cet accord, Axcan bénéficie d'une licence exclusive pour la commercialisation du composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assortie d'une option pour une licence exclusive sur les Etats -

Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de Phase 2a (preuve du concept), ainsi que de droits de co-exclusivité sur la France, partagés avec le Groupe. En rémunération des droits accordés, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 millions au titre de la licence, suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND (« Investigational New Drug ») sur le composé NCX 1000. Axcan s'est également engagée à verser des montants qui seront facturés lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, et ce jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires. Le montant total (hors premier versement de USD 2 millions mentionné ci-dessus) que le Groupe pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou non, avec un minimum de €2 543 000 et un maximum de €14 410 000 (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants futurs libellés en dollars US). En outre, NicOx percevra des redevances qui se monteront à 12 % des ventes nettes d'Axcan dans les territoires licenciés, pendant toute la durée de validité du brevet. Lors de la commercialisation, le Groupe aura également le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. Dans le cas où le composé NCX 1000 ne franchirait pas le premier objectif de développement, représenté par la validation des études de la Phase 2a, le montant initial de USD 2 millions serait imputable sur un nouveau projet de développement à définir dans les 2 ans qui suivent l'échec. Le contrat prévoit que NicOx mènera le projet de développement sur la phase préclinique et la Phase 1, et qu'Axcan mènera le projet de développement sur les phases suivantes. Les deux partenaires partageront certains coûts relatifs au développement du composé NCX 1000 jusqu'à la fin des études de Phase 2. Les essais de Phase 3 et les procédures d'enregistrement seront réalisés par Axcan dans les territoires licenciés. Le Groupe fournira le principe actif tout au long de la durée du programme de développement.

En décembre 2002, le Groupe a déposé une IND sur le composé NCX 1000 et obtenu l'accord des autorités en janvier 2003. Conformément au contrat, et comme mentionné ci-dessus, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 millions. Ce montant est étalé comptablement sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations à la date de clôture. En 2005, NicOx a comptabilisé en produit de recherche et développement un montant de €340 000. Au 31 décembre 2005, une étude clinique de phase 2a de type « preuve de concept » est en cours de préparation par Axcan.

c) Merck & Co., Inc.

En août 2003, le Groupe a initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes de l'accord, NicOx a fourni à Merck des molécules donneuses d'oxyde nitrique brevetées. Merck est en charge de l'évaluation pharmacologique de ces composés dans un domaine thérapeutique non divulgué. Cet accord n'a pas généré de revenus au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2004.

Selon les termes du contrat, NicOx a accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Dans le cas où Merck exercerait l'option d'une telle licence, et en cas de signature d'un nouvel accord, Merck s'est engagé à verser au Groupe un paiement initial, des paiements intermédiaires conditionnés à la réussite d'étapes de développement préalablement identifiées ainsi que des redevances assises sur les ventes futures des médicaments qui seraient mis sur le marché. Merck prendrait en charge le financement, au niveau mondial, des coûts futurs de développement et de commercialisation des composés sélectionnés. Merck a exercé son option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de \$ 1 million à NicOx (855 000 euros) au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par le Groupe. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005. Au 31 décembre 2005, des études précliniques supplémentaires sont en cours pour identifier de nouveaux potentiels candidats au développement. La conclusion d'un éventuel accord de licence, suite à l'exercice de l'option par Merck, est subordonnée à l'obtention de résultats positifs dans le cadre du nouveau programme de recherche et à un accord sur les termes d'un nouveau contrat. Ce processus devrait aboutir au cours de l'année 2006.

d) Ferrer Grupo

En avril 2004, le Groupe a signé un accord de licence et de co-développement avec Ferrer Grupo

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

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

Suite à l'analyse des différents composés couverts par l'accord de licence et co-développement, le composé NCX 1022 initialement évalué dans le cadre de cet accord n'a finalement pas été retenu comme composé stéroïdien principal. Au 31 décembre 2005, les travaux de sélection du composé stéroïdien principal destiné à entrer en développement clinique étaient toujours en cours.

e) Pfizer Inc.

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

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

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de €2 millions en décembre 2005 intégralement reconnus en chiffre d'affaires en 2005. Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant de €33 millions, si la collaboration se traduit par le développement d'un produit commercialisable. En outre, le Groupe percevra, sur les ventes de produits issus de la collaboration, des redevances conformes aux pratiques de l'industrie pharmaceutique.

En mars 2006, NicOx a conclu un nouvel accord allouant à Pfizer des droits exclusifs pour

l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans l'entier domaine de l'ophtalmologie. Pfizer effectuera des paiements pour un montant de €23 millions (US \$27,4 millions) au cours de la première année de la collaboration, dont €15 millions sous la forme d'une prise de participation au capital de NicOx. De plus, NicOx pourrait potentiellement recevoir des paiements liés au franchissement d'étapes de développement dans le domaine de l'ophtalmologie excédant € 300 millions (US \$357,3 millions), ainsi que des royalties sur chaque produit commercialisé issu de cet accord.

NicOx a consenti à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie, Pfizer effectuera un paiement initial de €8 millions (€5 millions au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et € 3 millions au titre du financement de la recherche). De plus, NicOx recevra €3 millions au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer prendra également une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 millions, moyennant le paiement d'une prime de 4,9% au delà du cours de l'action au moment de l'acquisition des actions NicOx. Cette prise de participation, subordonnée à l'approbation de l'assemblée des actionnaires de NicOx, interviendra au cours de l'année 2006.

Pfizer se voit accorder une option d'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche dans le domaine de l'ophtalmologie. L'accord prévoit des paiements potentiels liés au franchissement d'étapes de plus de €300 millions dans le domaine de l'ophtalmologie, desquels €102 millions résulteraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce programme. Dans l'éventualité où les deux sociétés identifieraient une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, Pfizer disposerait d'un droit d'option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir des paiements additionnels liés au franchissement d'étapes pouvant atteindre €194,3 millions si Pfizer exerçait cette option. Des royalties d'un montant conforme à la pratique de l'industrie seraient payées par Pfizer pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés. Les deux sociétés conduiront le programme de recherche sous la direction d'un comité de développement paritaire et Pfizer gèrera et financera le développement clinique subséquent des composés sélectionnés.

Le 2 mars 2006, NicOx a annoncé avoir obtenu des résultats précliniques très prometteurs dans le cadre de la collaboration conclue avec Pfizer en août 2004 laquelle porte, comme dit ci-dessus, sur le développement de traitements plus efficaces du glaucome. Le composé NicOx s'est avéré significativement plus efficace que le composé de référence dans un modèle *in vivo* validé de pression intraoculaire anormalement élevée et s'est révélé supérieur au composé de référence dans deux autres modèles validés.

f) Topigen Pharmaceuticals Inc.

En octobre 2005, le Groupe a signé avec Topigen Pharmaceuticals, Inc. (« Topigen »), un accord de licence et de développement portant sur le composé de NicOx NCX1020, en phase 2a de développement pour le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives et d'autres pathologies respiratoires.

Selon les termes du contrat, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation sur le NCX 1020 pour l'Amérique du Nord, avec une option pour l'obtention des droits pour le reste du monde à une date ultérieure. Topigen gèrera et financera toutes les activités de développement jusqu'à l'enregistrement du médicament. A la signature de l'accord le Groupe a reçu un paiement initial de €2 millions intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005. NicOx pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux (hors premier versement de €2 millions mentionné ci-dessus) que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 millions et un maximum de €52, 9 millions. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

4.1.8 Produits de recherche et développement / clients

L'information relative aux produits de recherche et développement figure dans les paragraphes 2.19, 3 et 5.1 des annexes des comptes consolidés présentés dans le chapitre 5.3 du présent document. L'information relative aux clients figure dans le paragraphe 10 des annexes des comptes consolidés présentés dans le chapitre 5.3 du présent document.

4.1.9 Concurrence

NicOx intervient dans un domaine très compétitif et qui évolue très rapidement. Elle développe des médicaments donneurs d'oxyde nitrique dérivés de médicaments existants. 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 sélectifs de la COX-2 récemment lancés sur le marché.

NicOx pourrait avoir à faire face 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 (information de source interne), au moins trois sociétés de développement pharmaceutiques travaillent dans le domaine des médicaments nitrés : Novokin, Inc. (Canada), Medinox, Inc. (États-Unis) et NitroMed, Inc. (États-Unis), laquelle avait signé en janvier 2003 un accord de collaboration de recherche concernant le développement de composés donneurs d'oxyde nitrique avec une filiale de Merck & Co., Inc. Cet accord, qui était basé sur le développement de dérivés donneurs d'oxyde nitrique d'AINS sélectifs de la COX-2, a été mentionné comme résilié dans le rapport annuel de NitroMed déposé auprès de la « *Securities and Exchange Commission* » en novembre 2004 (formulaire 10K). Novokin est en développement précoce de certains dérivés d'AINS ayant des propriétés de libération d'oxyde nitrique. Ces composés diffèrent des composés NicOx de part leur structure. Par ailleurs, à la connaissance de la Société (information de source interne), au moins cinq sociétés ont centré leur activité de recherche et développement de médicaments autour des implications thérapeutiques de l'oxyde nitrique : Nitrox (Etats-Unis), OxoN Medica (Etats-Unis), ArgiNOx (Etats-Unis), Vasopharm BIOTECH GmbH (Allemagne) et Renopharm (Israel) dont l'activité déclarée est le développement de dérivés nitrés de produits naturels.

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.

4.1.10 Propriété intellectuelle

a) Brevets:

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

Tous les produits en développement du portefeuille de la Société sont couverts de par le monde par des brevets enregistrés, des brevets sous accord de licence ou des demandes de brevets. Au 31 décembre 2005, le portefeuille de brevet de la Société comprend 654 brevets délivrés et 498 demandes de brevets. Aux Etats-Unis, le portefeuille de la Société comprend 26 brevets délivrés et 47 demandes de brevets en cours

d'examen. 27 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et enregistrés dans les principaux pays européens. 34 demandes de brevets sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Chaque brevet délivré et chaque demande de brevet couvrent plusieurs produits. NicOx détient des brevets délivrés portant sur des produits d'une large gamme de dérivés AINS donneurs d'oxyde nitrique. Elle détient également des demandes de brevet portant sur des produits qui couvrent une gamme de classes de médicaments dont les stéroïdes, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que des antihypertenseurs, des composés anti-ulcère et des inhibiteurs de la HMG-CoA reductase.

Afin d'obtenir un brevet garantissant la plus large protection possible, NicOx commence par soumettre une demande de brevet prioritaire aux Etats-Unis ou en Europe, 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) et, en fonction de l'importance de l'invention, dans des pays n'adhérant pas au PCT tels que, par exemple, l'Argentine. Dans les trente mois du premier dépôt (établi par la date de la demande prioritaire), et après examen PCT, la Société 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, Hong Kong, la Norvège, Israël, la Corée, la Nouvelle-Zélande, la Pologne, le Mexique et la Russie. Les brevets délivrés par l'OEB couvrent la plupart des pays de l'Union européenne et sont systématiquement validés par des brevets distincts dans chaque pays.

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.

Au cours de l'exercice 2004, 112 brevets ou demandes de brevets relatifs aux AINS donneurs d'oxyde nitrique ont été transférés à NicOx par AstraZeneca. La Société a également acquis les droits sur un brevet portant sur un procédé de production d'un corticostéroïde donateur d'oxyde nitrique et sur un brevet portant sur de l'acide salicylique donneur d'oxyde nitrique.

L'un des concurrents de NicOx, NitroMed, Inc., détient plusieurs brevets américains. Le brevet américain N° 6.297.260 porte sur des composés contenant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de nitrogène dioxyde liés à un AINS conventionnel. La formule générale objet des revendications, à savoir les AINS liés à un groupe de dioxyde nitrique, couvre certains des AINS donneurs d'oxyde nitrique de NicOx. La Société a obtenu de la part de cabinets d'avocats américains réputés, des consultations desquelles il ressort que le brevet de NitroMed serait invalidé par les brevets et publications antérieurs de NicOx. Néanmoins, en cas d'action judiciaire intentée par NitroMed à l'encontre de la Société il ne peut être garanti que NicOx gagnerait une telle action ni que toute licence nécessaire pour commercialiser ses NO-AINS serait disponible à des conditions acceptables, ce qui pourrait avoir des conséquences sur son activité et sa situation financière.

En mai 2003, Merck et NitroMed ont engagé, auprès de l'Office Européen des Brevets, un recours en annulation concernant le brevet européen N° 904 110 attribué à NicOx relatif à la réduction de toxicité de médicaments grâce à l'utilisation de composés organiques comportant un groupe nitrate ou de composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique. Aucun des produits du portefeuille de NicOx n'est couvert par le brevet objet de ce recours. La Société conteste devant l'Office Européen des Brevets les recours en annulation déposés par Merck et NitroMed. La décision devrait intervenir fin 2006.

b) Marques commerciales:

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

4.1.11 Principaux établissements

NicOx organise et coordonne ses activités à partir de son siège social du Parc International d'activités de Valbonne Sophia-Antipolis (France), dans des locaux d'une superficie de 762 m² dont le bail d'une durée de 9 ans a été signé le 7 avril 2001 (entrée en vigueur : 1er mai 2001). S'agissant du centre de recherche de NicOx

à Milan), trois baux de 6 ans ont été signés les 17 février 2001 (entrée en vigueur : 1er mai 2001) et 1er mars 2003 pour des locaux d'une superficie respectivement de 241 m², 798 m² et 297 m². NicOx a également constitué une filiale à Princeton dans le New Jersey. Cette filiale dispose de locaux d'une superficie d'environ 200 m² aux termes d'un bail de 5 ans signé le 11 décembre 2000 (entrée en vigueur : 15 février 2001). Afin de réduire ses dépenses opérationnelles, NicOx a décidé d'assurer la coordination des activités de développement des produits, des affaires et de communication aux Etats-Unis à partir de ses entités européennes, et par conséquent a fermé ses bureaux américains au cours du premier semestre 2003. Ces locaux font actuellement l'objet d'une sous-location à un tiers. Le bail de ces locaux expire le 28 février 2006. NicOx ne dispose pas de site de fabrication.

4.1.12 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 pour l'évaluation des Médicaments (EMA), 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 en général plusieurs années à compter de la date du dépôt de la demande pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits, et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques suit, pour l'essentiel, les mêmes exigences réglementaires dans les pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation suit cinq étapes : (1) recherche, (2) 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.

4.1.13 Assurances et couverture des risques

Assurances

À ce jour, NicOx considère que la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son groupe. Il est précisé que les chiffres ci-après ont été arrondis.

- Assurances concernant les essais cliniques

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. Le niveau de couverture diffère d'une étude à l'autre. Le niveau maximum de couverture varie de €250 000 à environ €5 000 000 par patient (USD 6 000 000), et de €2 500 000 à €50 000 000 par étude. En 2005, le coût global des primes payées au titre des assurances cliniques s'est élevé à €36 268.

- Assurances des locaux

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

L'assurance des locaux du siège prévoit une indemnisation maximale de € 183 000 en cas d'incendie, de catastrophe naturelle, de vandalisme, d'émeutes et d'attentats de €61 000 en cas de dégât des

eaux, de €30 000 en cas de vol et de €9 000 en cas de dommages électriques. En 2005, la prime annuelle s'est élevée à € 1 899.

NicOx Research Institute Srl a souscrit des polices d'assurances séparées pour ses bureaux et pour son laboratoire. La police d'assurance relative aux bureaux prévoit l'indemnisation des risques d'incendie, catastrophe naturelle, etc, pour un montant maximal de €470 000 et l'indemnisation des vols dans la limite de €57 000. La prime annuelle pour l'assurance des locaux, au titre de 2005, s'est élevée à € 2 830. La police d'assurance relative aux laboratoires prévoit une indemnisation maximale de €950 000 en cas d'atteinte aux bâtiments, de €1 000 000 pour les sinistres relatifs aux mobiliers et équipements et de €58 000 pour couvrir les vols. La prime annuelle de cette police, au titre de 2005, s'est élevée à € 20 089.

L'assurance des locaux de NicOx, Inc. prévoit une indemnisation maximale totale de \$ 2 000 000, qui inclut, notamment, une indemnisation de \$ 100 000 en cas d'incendie. La prime annuelle de cette police, au titre de 2005, s'est élevée à \$ 1 080. Il est précisé que le bail des locaux de NicOx Inc expire le 28 février 2006 et ne sera pas renouvelé.

- Assurance des matériels informatiques

NicOx SA a souscrit une police d'assurances spécifique portant sur son matériel informatique assuré pour une valeur globale de €300 000. En 2005, la prime annuelle s'est élevée à €840.

- Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense devant les juridictions civiles et pénales des dirigeants (incluant les administrateurs) du groupe, dont le montant des garanties était fixé à €10 000 000 en 2005. Au titre de 2005, la prime annuelle s'est élevée à € 81 839. Au 1^{er} janvier 2006, la Société a souscrit une extension complémentaire de sa police principale portant le montant des garanties à € 15 000 000. La prime annuelle globale au titre de la responsabilité civile des dirigeants pour l'année 2006 s'élèvera à €100 000.

- Décès, invalidité

Les salariés de NicOx SA bénéficient d'une couverture invalidité et décès dont le coût s'élève à 2,65% des salaires, financée pour 58,6% par l'employeur et pour 41,4% par les salariés. L'indemnité en cas de décès ou d'invalidité absolue et définitive est égale au minimum à 300% du salaire de base, plafonné à 4 fois le plafond de sécurité sociale. Ce montant est majoré en cas de charges de famille.

NicOx Research Institute Srl a conclu, pour ses salariés ayant le titre de « Directeur », une assurance prévoyant le versement de 5 fois le salaire brut annuel en cas de décès ou d'invalidité définitive. La prime annuelle au titre de ce contrat est de € 16 048 en 2005.

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.

Couverture des risques

La Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées dans un serveur général situé dans un local sécurisé et climatisé, muni d'un détecteur d'incendie avec signal sonore. Un extincteur est situé à proximité de ce local. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri anti-atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. Tous les contrats signés par la Société depuis juin 2001 ont été scannés et sont conservés à l'extérieur, sous forme d'une copie informatique. La Société confie le stockage des matériaux relatifs à ses essais cliniques à une société spécialisée. La Société n'a pas souscrit de police d'assurance spécifique pour couvrir une perte d'exploitation en cas de sinistre majeur, étant rappelé qu'à ce jour la Société n'a pas d'activité de commercialisation.

4.2 FACTEURS DE RISQUES

4.2.1 Développements cliniques à un stade encore précoce - Risque commercial

À ce jour, le Groupe n'a pas encore achevé le développement ou commercialisé un seul nouveau médicament incorporant sa technologie de libération d'oxyde nitrique. Le Groupe n'a pas d'expérience dans la conduite et la gestion des essais cliniques de Phase III ou dans le processus d'obtention d'autorisations réglementaires finales. Le Groupe ne pense pas demander les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation d'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2008 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette demande.

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

- ses produits peuvent ne pas être efficaces ou être 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.

Les risques énoncés ci-dessus sont réels et importants, spécifiques au secteur d'activité et au stade de développement du Groupe, mais difficilement quantifiables. Afin de se prémunir dans la mesure du possible contre ces risques, le Groupe développe simultanément plusieurs candidats médicaments, et a recruté du personnel qualifié, expérimenté dans le développement clinique de phase avancée, et dans les processus d'obtention d'autorisations réglementaires.

4.2.2 Risques liés aux essais cliniques et précliniques

La responsabilité de la Société pourrait être engagée vis-à-vis des patients participant aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Pour se prémunir contre ce risque, la Société souscrit une police d'assurance pour chaque essai clinique sur l'Homme 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. Le niveau de couverture diffère d'une étude à l'autre de €250 000 à €5 000 000 par patient, et de €2 500 000 à €50 000 000 par étude.

Pour toute obtention d'autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation d'un produit, le Groupe doit réaliser des essais précliniques et cliniques complets sur l'Homme pour 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. Cinq composés du Groupe sont en développement clinique, dont trois dans le cadre d'accord de collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques : un composé est en phase 3, trois sont en phase 2 de développement et un en phase 1. Toutefois, il ne peut être garanti que la Société ou ses partenaires obtiendront les autorisations requises pour procéder à des essais complémentaires sur les candidats médicaments actuellement en développement clinique, ni pour procéder à des essais cliniques sur ses autres candidats médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement préclinique.

De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par le Groupe 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 les patients et les sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence avec d'autres laboratoires pharmaceutiques pour le recrutement de patients, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé, la capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés et la conformité aux normes réglementaires.

Il est fréquent que les résultats favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs. En outre, les essais cliniques peuvent produire des données de sécurité et d'efficacité d'un produit insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire. De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs. Le Groupe, ses collaborateurs ou les autorités réglementaires, peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques si elles considèrent que les sujets participants aux essais sont exposés à des risques de santé non acceptables ou si le Groupe 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.

Les risques développés ci dessus sont réels, importants mais difficiles à quantifier. Afin de se prémunir dans la mesure du possible contre ces risques, le Groupe développe simultanément plusieurs candidats médicaments et a recruté du personnel qualifié, expérimenté dans les développements cliniques de phases avancées, et dans les processus d'obtention d'autorisations réglementaires.

4.2.3 Risques liés aux nouveaux composés chimiques

Chaque molécule synthétisée par le Groupe 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. Chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis pour que ses propriétés chimiques et pharmacologiques soient explorées et étudiées en détail. Il ne peut donc être garanti, avant d'avoir atteint un stade de développement clinique suffisamment avancé, 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.

Les risques décrits ci-dessus sont réels et importants, mais difficiles à quantifier. Afin de se prémunir dans la mesure du possible contre ces risques, le Groupe développe simultanément plusieurs candidats médicaments, et travaille avec un réseau d'experts scientifiques internationaux de haut niveau pour chaque programme de développement, ce qui lui permet une validation externe de ses choix de développement et une analyse sur les risques scientifiques associés à chacun des programmes poursuivis.

4.2.4 Historique des pertes d'exploitation ; pertes futures (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5. Patrimoine-Situation financière-Résultats)

Le Groupe a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1996. Au 31 décembre 2005, les pertes cumulées s'élevaient à € 86,3 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, le Groupe estime que ses dépenses opérationnelles devraient croître de manière significative avec l'augmentation des activités de recherche, développement, précliniques et cliniques, ainsi que des activités administratives et des activités liées aux brevets. En particulier, des pertes d'exploitation importantes sont prévisibles dans la mesure où :

- le Groupe a un candidat médicament qui est entré en phase 3 de développement clinique au cours du dernier trimestre 2005,
- un candidat médicament, ne faisant pas l'objet d'une collaboration avec un partenaire pharmaceutique est en phase 2 de développement clinique,
- des candidats médicaments additionnels pourraient être sélectionnés pour entrer en développement clinique,
- le Groupe investit dans la recherche,

- certains candidats médicaments pourraient être amenés à un stade de développement plus avancé par le Groupe avant de conclure un accord de collaboration avec une société pharmaceutique pour leur développement et leur éventuelle commercialisation.

Le Groupe 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.

Le Groupe ne peut garantir qu'elle deviendra rentable et, si elle devient rentable, cela ne sera pas, au plus tôt, avant la commercialisation d'un de ses principaux candidats médicaments qui ne devrait pas intervenir avant 2009.

Le Groupe gère ce risque au travers de la mise en place et le suivi régulier du budget de recherche et développement, et de la maîtrise des frais généraux.

4.2.5 Fluctuation des revenus (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5. Patrimoine-Situation financière-Résultats)

Dans le passé, les résultats opérationnels du Groupe 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 du Groupe proviennent, et devraient continuer de provenir pour les prochaines années :

- de paiements liés à la conclusion d'accords de licence ou à la réalisation d'objectifs de développement provenant de sociétés pharmaceutiques dans le cadre des contrats de collaboration en vigueur,
- de paiements prévus dans le cadre de contrats de collaboration,
- de subventions publiques ou privées, de crédit d'impôt, et
- de 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 provenant en particulier des accords de collaborations est incertaine. En conséquence, le Groupe pense que les comparaisons trimestre par trimestre des résultats opérationnels ne sont pas un indicateur de sa performance financière future.

Sauf pour ce qui concerne le paiement annuel de €3 millions que NicOx doit percevoir, dans le cadre de l'accord signé avec Pfizer en mars 2006, pendant la durée du programme de recherche et au titre du financement de la recherche, le Groupe ne devrait pas percevoir pas de nouveau paiement échelonné avant la réalisation de l'une des étapes suivantes:

- la fin de la Phase 2a de son composé NCX 1000,
- la réussite du premier essai de phase 2 de son composé NCX 1020 dans l'indication COPD, ou la poursuite du développement clinique sur ce composé après la fin de cette étude par son partenaire Topigen,
- la soumission d'une demande d'autorisation d'essai clinique (IND) à la FDA pour débiter le développement clinique du premier produit sélectionné par Pfizer au titre du contrat conclu en août 2004,
- la sélection par Pfizer d'une classe de composés dans le cadre de l'accord conclu en mars 2006.

Ces paiements peuvent même ne pas avoir lieu si les objectifs de développement de ces composés ne sont pas atteints.

Le risque mentionné ci-dessus est important mais difficilement quantifiable. La Société assure un suivi rigoureux des différentes sources de revenu énumérées ci-dessus, mais la Société ne peut garantir que les paiements indiqués seront réalisés.

4.2.6 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains (voir paragraphe 4.5 politique d'investissement et perspectives d'avenir et chapitre 5.Patrimoine-Situation financière-Résultats)

Actuellement, les activités du Groupe 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 candidats médicaments 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.

Le Groupe ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits ni que des financements complémentaires seront disponibles à des conditions acceptables. Au cas où le Groupe 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 le Groupe 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.

Ce risque est important et difficilement quantifiable.

4.2.7 Concurrence et évolution technologique rapide

Les marchés sur lesquels intervient le Groupe sont bien établis, très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. Du fait de sa technologie qui s'applique à un grand nombre d'indications thérapeutiques et de l'importance des marchés pharmaceutiques ciblés, notamment dans le domaine cardiovasculaire et inflammatoire, le Groupe est en concurrence avec des sociétés pharmaceutiques plus importantes ayant des programmes de développement dans ces mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits pharmaceutiques, et disposant en outre, de ressources financières, humaines et autres nettement supérieures à celles du Groupe. Le Groupe est également en concurrence avec d'autres sociétés biotechnologiques ayant développé une technologie autour de l'oxyde nitrique telles que par exemple Nitromed, Nitrox et Medinox aux Etats-Unis et Novokin au Canada (voir paragraphe 4.1.9 Concurrence). 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,
- pourront soutenir la concurrence de produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux 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 du Groupe 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 du Groupe sont commercialisés avec succès, ils pourront tarder à être reconnus par le marché et le Groupe peut ne pas être en mesure de compenser ses coûts avec les revenus. Le Groupe ne peut être certain du niveau de la demande de ses produits. Pour faire accepter par le marché les produits du Groupe par préférence à des médicaments alternatifs déjà existants, il sera nécessaire de consacrer des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. À ce jour, le Groupe n'a pas entrepris d'activité marketing significative et ne dispose actuellement que de ressources financières, humaines et autres limitées à cet effet.

Ce risque n'est pas quantifiable. Le Groupe n'a pas de moyen de se prémunir contre ce type de risque.

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

Le Groupe ne peut garantir l'obtention d'autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses candidats médicaments. Les candidats médicaments 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 d'évaluation des Médicaments (EMA), 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 nécessite des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. Une fois l'agrément obtenu pour les candidats médicaments, 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 du Groupe,
- limiter les produits potentiels, qui doivent être commercialisés, à certaines indications,
- imposer des contraintes financières sur les activités du Groupe, 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 du Groupe.

Le Groupe 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.

Ce risque est important mais n'est pas quantifiable. Bien que le Groupe respecte scrupuleusement la réglementation applicable, elle n'a pas de moyen de se prémunir contre ce type de risque.

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

Le succès commercial du Groupe dépend très largement de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. En effet si le ou les brevets relatifs à un composé en développement venaient à être invalidés, le développement de ce composé serait certainement interrompu, soit en conséquence d'une interdiction judiciaire, soit parce que ce composé aurait perdu sa valeur commerciale. De la même manière, à l'avenir, si le ou les brevets d'un produit qui aurait atteint le stade de la commercialisation venaient à être invalidés, la commercialisation de ce produit serait directement impactée voire interrompue. Au 31 décembre 2005, la Société détenait 654 brevets accordés et 498 demandes de brevets et les dépenses de brevets de la Société se sont élevées à 1,5 million d'euros en 2005. 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, le Groupe ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables,
- que les demandes de brevets déposées seront accordées,
- 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 n'obtient pas gain de cause dans un contentieux, des tiers pourront 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 serait 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, voire de plusieurs années, par rapport aux dépôts de brevets et de découvertes. Par conséquent, le Groupe 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, le Groupe peut avoir à obtenir des licences adéquates sur ces brevets ou à 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 du Groupe, NitroMed, Inc., détient plusieurs brevets américains. Le brevet américain n° 6.297.260 porte sur des composés contenant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de nitrogène dioxyde liés à un AINS conventionnel. La formule générale objet des revendications, à savoir les AINS liés à un groupe de

dioxyde nitrique, couvre certains des AINS donneurs d'oxyde nitrique de NicOx. Le Groupe a obtenu de la part de cabinets d'avocats américains réputés des consultations desquelles il ressort que le brevet de NitroMed serait invalidé par les brevets et publications antérieurs de NicOx. Néanmoins, en cas d'action judiciaire intentée par NitroMed à l'encontre de la Société il ne peut être garanti que NicOx gagnerait une telle action ni que toute licence nécessaire pour commercialiser ses NO-AINS 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.

Ce risque n'est pas quantifiable. Bien que la Société fasse des efforts conséquents pour obtenir et protéger ses brevets et contrôler ses collaborations avec le réseau de chercheurs et d'institutions impliqués dans ses développements, la Société ne peut garantir que ce type de risque ne se réalisera pas.

4.2.10 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

Le succès du Groupe dépend de certains dirigeants et scientifiques clefs, notamment les membres du Comité de direction, dont le départ pourrait nuire à la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, la croissance continue du Groupe 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 est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. Le Groupe propose par conséquent des rémunérations attractives à ses dirigeants et scientifiques clefs, incluant des options de souscription d'actions et des indemnités de rupture de contrat de travail. Cependant le Groupe ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'attirer et de retenir ce personnel clef ce qui pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs. Ce risque n'est pas quantifiable.

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. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables ni que ces accords produiront les résultats espérés. Même si la Société cherche à obtenir des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces clauses peuvent ne pas apporter une protection suffisante.

Lorsque le Groupe conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, même si elle pense que ce produit pourrait être un succès. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, le Groupe devrait alors soit poursuivre le développement de ces produits elle-même, soit rechercher de nouveaux partenaires. En 1999, Bayer AG a décidé de ne pas continuer

l'accord conclu avec NicOx sur le NCX 4016 (NO-aspirine). En septembre 2003, AstraZeneca a décidé de mettre un terme à sa collaboration avec NicOx portant sur le développement de deux composés du portefeuille de produits du Groupe. Si le Groupe ne peut maintenir ses accords en vigueur, 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 le Groupe ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le cours de ses actions.

De plus, pour son programme actuellement en développement clinique de phase 3 et dans le cas d'une future commercialisation de celui-ci ou de tout autre composé, NicOx dépend de tiers pour la fabrication de ces composés. Le Groupe ne dispose pas d'infrastructures ni 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. Le procédé de fabrication de ces produits est complexe et nécessite une expertise en matière de production qui implique des processus chimiques complexes et dangereux que seules quelques sociétés maîtrisent. En cas de limitations ou de rupture de production de ces composés, le Groupe pourrait être contraint de retarder le développement clinique ou la commercialisation de ses produits. De plus, la fabrication de médicaments intégrant le concept d'oxyde nitrique du Groupe 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 le Groupe 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 du Groupe à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentielles peut être affectée de manière significative si, par exemple, le Groupe 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.

Le Groupe 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 du Groupe. Ainsi, pour son programme actuellement en développement clinique de phase 3, le Groupe ne dispose pas en interne de l'expertise ni des ressources humaines nécessaires à de tels essais cliniques, et par conséquent sous-traite la plupart des activités cliniques prévues pour ce programme à une société externe spécialisée dans de tels développements. Par ailleurs, les contrats conclus avec des sous-traitants, notamment pour la réalisation d'essais cliniques, comportent fréquemment des clauses limitatives de responsabilité au bénéfice desdits sous-traitants, de sorte que le Groupe ne pourrait obtenir la réparation de son entier préjudice en cas de défaillance de ces tiers dans l'exécution de leurs obligations. La concurrence pour l'accès à ces collaborateurs/sous-traitants est forte et il ne peut être garanti que le Groupe sera en mesure de maintenir ses relations à des conditions acceptables. Les collaborateurs extérieurs peuvent généralement mettre un terme à tout moment à cette collaboration. En conséquence, le Groupe 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 du Groupe.

Les risques énoncés ci-dessus sont réels et importants, mais difficiles à quantifier. Le Groupe n'a pas de moyen de se prémunir contre les risques liés aux accords de collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques. Le Groupe apporte une attention toute particulière à la sélection des collaborateurs scientifiques (chercheurs et organismes de recherche clinique) et à la surveillance des travaux de recherche et développement réalisés avec ces prestataires. Le Groupe apporte également une attention de premier ordre en ce qui concerne le choix des sociétés de fabrication de ses composés et cherche à référencer plusieurs sources d'approvisionnement afin d'éviter le risque qu'un de ces fournisseurs fasse défaut.

4.2.12 Responsabilité du fait des produits et assurance

L'activité du Groupe 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. Le Groupe ne peut 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 le Groupe à des responsabilités importantes qui pourrait la contraindre à ne pas pouvoir commercialiser tout ou partie de ses produits ce qui aurait un effet négatif significatif sur l'activité du Groupe.

Ce risque n'est pas quantifiable. La Société a souscrit plusieurs polices d'assurances (voir détail des assurances souscrites par la Société au paragraphe 4.1.13 Assurances et couverture des risques) afin de se prémunir contre ce type de risque.

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

Le succès du Groupe 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 du Groupe, il n'existe actuellement aucun produit incluant la technologie de libération d'oxyde nitrique du Groupe 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.

Ce risque n'est pas quantifiable. Le Groupe n'a pas de moyen de se prémunir contre ce type de risque.

4.2.14 Fluctuation des cours

Tout événement concernant le Groupe, ses concurrents ou le marché en général, et le secteur des biotechnologies et pharmaceutique en particulier, peut avoir un effet négatif sur le cours de l'action de la Société. Le cours de l'action 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.

Ce risque n'est pas quantifiable. Le Groupe n'a pas de moyen de se prémunir contre ce type de risque.

4.2.15 Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement du Groupe impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs. Bien que parfaitement contrôlées et concernant des quantités limitées de produits dangereux, ces activités créent un risque de contamination de l'environnement. A ce jour ces activités sont concentrées dans le centre de recherche de Milan en Italie et le Groupe a pris les mesures nécessaires afin d'éviter tout risque de contamination. Ce centre de recherche est situé dans un parc technologique dans lequel plusieurs sociétés spécialisées sont en charge des questions de

sécurité et de respect de l'environnement. Ces sociétés dispensent au personnel du laboratoire de la filiale des formations spécifiques dans ces domaines. Ainsi en ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, la Société fait appel à une société externe pour la récupération et la destruction de ces substances selon une procédure spécifique qui a été diffusée à l'ensemble des employés du centre de recherche. En ce qui concerne les produits radioactifs, le Groupe utilise un prestataire externe spécialisé agréé qui assure la récupération et l'élimination de ces matières selon des procédures très précises. Pour ces substances radioactives, la Société fait également appel à un expert qualifié pour assurer le suivi des quantités stockées et utilisées, leur traçabilité et également le suivi sanitaire des employés en contact avec ces matières. Le Groupe est soumis à la loi et les réglementations italiennes relatives au stockage, à l'utilisation et l'élimination des produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe considère que ses activités et ses procédures sont conformes aux normes légales et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle résultant du stockage, de l'utilisation ou de l'élimination de ces produits dangereux ne peut être complètement écarté. La responsabilité de la Société pourrait alors être recherchée et le montant de cette responsabilité pourrait excéder les limites de sa police d'assurance. La survenance de ce risque pourrait avoir des conséquences négatives sur l'activité et la situation financière du Groupe.

La Société fait également appel à un prestataire de services pour le stockage de ses dérivés nitrés destinés à être utilisés lors d'essais précliniques et cliniques. Le prestataire de services, situé à Valbonne (06) dispose de toutes les autorisations pour stocker ce type de produits.

Au titre de 2005, la Société a engagé une somme de €48 800 pour le stockage de ses composés par un prestataire spécialisé agréé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

4.2.16 Risques de marché

L'information relative au risques de marché (devise, taux d'intérêt, liquidité, crédit, juste valeur et actions) figure dans le paragraphe 18 - Objectifs et politiques de gestion des risques financiers des annexes des comptes consolidés présentés dans le chapitre 5.3 du présent document.

4.3 PROCÉDURES EN COURS

En mai 2003, Merck et NitroMed ont engagé, auprès de l'Office Européen des Brevets, un recours en annulation concernant le brevet européen N°904110 attribué à NicOx relatif à la réduction de toxicité de médicaments grâce à l'utilisation de composés organiques contenant un groupe nitrate ou de composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique. Aucun des produits du portefeuille actuel de NicOx n'est couvert par le brevet objet de ce recours. La Société conteste devant l'Office Européen des Brevets les recours en annulation déposés par Merck et NitroMed. La décision de l'Office Européen des Brevets devrait intervenir fin 2006. Aucune provision n'a été enregistrée au titre de ce litige.

En février 2004, la Société a engagé devant la Cour de Milan une procédure judiciaire à l'encontre d'un ancien Conseil en propriété industrielle arguant, à titre principal, qu'il avait, entre 1997 et 2003, appliqué de manière injustifiée une surcote sur des coûts externes, ce alors que la Société lui versait par ailleurs des honoraires et lui payait des frais pour le traitement administratif des dossiers. Le défendeur, de son côté, sollicite le paiement de factures d'un montant de € 334 268 lesquelles sont d'ores et déjà enregistrées dans la comptabilité de la Société, de sorte qu'aucune provision n'a été enregistrée au titre de ce litige.

En novembre 2004, un ancien salarié de la filiale italienne de la Société a assigné NicOx SA et sa filiale NicOx Research Institute Srl en sollicitant leur condamnation conjointe et solidaire à lui verser une indemnisation au titre de son licenciement qu'il estime injustifié, faisant valoir qu'il a été privé du bénéfice de la procédure applicable aux licenciements disciplinaires. A ce titre, une provision pour risques de €350 000 a été enregistrée au 31 décembre 2005 correspondant à la totalité des demandes chiffrées dans cette

procédure. Par ailleurs, ce salarié réclame la rémunération d'une activité inventive, cette dernière demande n'étant pas chiffrée. Le calendrier de procédure n'est pas fixé à ce jour dans cette affaire, à l'exception d'une audience en vue de l'examen des pièces convoquée pour le 28 mars 2006.

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 :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Recherche et Développement.....	44	40	51
Autres services.....	16	16	21
Total.....	60	56	72

Au 31 décembre 2005, le Groupe employait 72 personnes (69 personnes en contrat à durée indéterminée et 3 personnes en contrat à durée déterminée), (41 en France dont 1 à temps partiel, et 31 en Italie), dont 51 personnes en recherche et développement et 21 personnes à la Direction et dans les services administratifs. Au cours de l'exercice 2005, le Groupe a recruté 16 personnes, il y a eu 6 départs dont un licenciement. Les charges de personnel s'élèvent respectivement à €5 250 000, €5 002 000 et €6 301 429 en 2003, 2004 et 2005. Le rapport charges de personnel/effectif total pour les 3 derniers exercices est respectivement de €87 500 en 2003, €89 321 en 2004 et €87 520 en 2005. Au titre de l'exercice 2005, le montant des dépenses au titre de la formation s'est élevé à €49 525.

En vertu de la loi no 98-461 du 13 juin 1998 d'orientation et d'incitation relative à la réduction du temps de travail et de la loi no 2000-37 du 19 janvier 2000 relative à la réduction négociée du temps de travail, la société NicOx SA avait conclu, le 20 juillet 2001, un accord de réduction du temps de travail. Cet accord a été dénoncé en janvier 2003 et des négociations ont abouti à la signature d'un nouvel accord qui est entré en vigueur le 1er janvier 2004. Il prévoit une organisation du travail modulée en fonction des populations concernées : un forfait de 218 jours pour les cadres des groupes 8 à 11 de la convention collective de l'industrie pharmaceutique et, pour les autres salariés, une durée hebdomadaire fixée à 37 heures, compensée par l'attribution de 12 jours de congé supplémentaires dont la moitié est fixée par l'employeur et le solde à la discrétion des salariés.

Compte tenu de l'effectif de la Société, la représentation du personnel chez NicOx se compose de deux délégués, l'un pour le collège cadre, l'autre pour le collège employés, l'un et l'autre candidat libre. Des réunions sont organisées chaque mois entre les délégués du personnel et la direction. Les dernières élections se sont tenues le 24 juin 2005.

4.5 POLITIQUE D'INVESTISSEMENT ET PERSPECTIVES D'AVENIR

D'un point de vue stratégique le Groupe concentre ses ressources sur la poursuite du développement des candidats médicaments les plus avancés de son portefeuille de produits, notamment le composé HCT 3012 qui est entré en phase 3 de développement clinique pour le traitement de l'arthrose au cours du dernier trimestre 2005, et le composé NCX 4016 en développement pour les affections cardiovasculaires, actuellement en phase 2. Afin de maximiser le retour sur investissements de son portefeuille de produits en développement, NicOx cherche également à conserver dans le cadre des accords de partenariat et de co-développement avec ses partenaires pharmaceutiques, des droits commerciaux sur les produits de spécialités pharmaceutiques de son portefeuille de candidats médicaments. Cette stratégie vise à permettre au Groupe de commercialiser elle-même ses futurs médicaments, lorsque ceux-ci auront obtenus les autorisations nécessaires à leur mise sur le marché.

Parallèlement, afin de consolider son leadership technologique et préparer sa croissance future, Le Groupe concentre ses travaux de recherche et développement dans les domaines thérapeutiques suivants : désordres inflammatoires, douleur et maladies cardiovasculaires.

En termes d'organisation, tout en renforçant sa structure par le recrutement de personnel qualifié, NicOx continuera de 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. Le Groupe prévoit de continuer à développer en interne son expertise dans le domaine de la synthèse chimique, de l'analyse et de la caractérisation pharmacocinétique de ses composés. Ces activités 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 deux derniers exercices clos au 31 décembre 2004 et 2005 respectivement à 73% (soit €11, 5 millions), et 79% (soit 17,9 millions) du total des dépenses opérationnelles.

D'un point de vue financier, le Groupe anticipe une augmentation significative et continue de ses dépenses de recherche et développement avant une éventuelle mise sur le marché de son premier produit. Le Groupe ne pense pas demander les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation d'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2008 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette demande. Cette augmentation attendue des dépenses s'explique par la stratégie du Groupe de maximiser le retour sur investissement de son portefeuille de produits en poursuivant elle-même le plus en avant possible l'avancement des programmes de développement sur ses candidats médicaments les plus prometteurs de son portefeuille de produits et notamment suite à l'entrée en phase III au cours du dernier trimestre 2005 de son composé HCT 3012. Le montant des dépenses du Groupe pourrait toutefois différer de façon significative en fonction de l'avancement des études cliniques sur ses candidats médicaments, de sa situation financière et des conditions du marché.

En ce qui concerne les dépenses de développement pour les composés faisant actuellement l'objet d'un partenariat avec un groupe pharmaceutique, les conditions de financement des programmes de développement varient selon les accords signés (voir également le paragraphe 3 des annexes des comptes consolidés). Ainsi, dans le cadre du contrat avec la société Axcan, certaines dépenses de recherche et développement relatives au composé NCX 1000 seront partagées entre les deux partenaires, et cela jusqu'à la fin des études de phase II. Les essais de phase III et les procédures d'enregistrement seront réalisés par Axcan dans les territoires licenciés. L'accord signé avec Biolipox prévoit que les coûts de développement cliniques des composés sélectionnés sont supportés intégralement par Biolipox. En ce qui concerne l'accord signé avec la société Merck, suite à l'exercice de l'option exclusive de licence en 2005, et en cas de signature d'un accord de licence, développement et commercialisation, Merck prendra en charge le financement, au niveau mondial, des coûts futurs de développement et de commercialisation des composés sélectionnés. Le contrat signé avec la société Ferrer prévoit que Ferrer financera le processus de développement des composés sélectionnés jusqu'à l'enregistrement. Dans le cadre du contrat signé en août 2004 avec la société Pfizer, suite à l'exercice de l'option de licence en 2005 et à la sélection d'un composé principal candidat au développement, Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Dans le cadre de l'accord signé en mars 2006 avec Pfizer, NicOx recevra €3 millions au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord et ce pendant la durée du programme de recherche. Dans le cas où Pfizer exercerait son option pour une licence exclusive mondiale, Pfizer financera l'intégralité du développement des composés sélectionnés. Enfin, en ce qui concerne l'accord signé en 2005 avec la société Topigen, Topigen financera l'intégralité des dépenses de développement du composé objet de l'accord jusqu'à l'enregistrement du médicament. Dans l'éventualité où NicOx conclurait de nouveaux accords de collaborations sur certains de ses produits, elle estime que les partenaires choisis devraient prendre en charge une partie, 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.

En termes de revenus, les paiements à la réalisation d'objectifs de développement dans le cadre des contrats de licence et de développement avec des partenaires pharmaceutiques devraient constituer la principale source de revenus du Groupe dans les années à venir. Les accords de collaboration signés avec les sociétés, Biolipox, et Ferrer n'ont pas générés de revenus depuis leur signature. Dans le cadre de l'accord signé avec Axcan, le montant total des futurs paiements à la réalisation d'objectifs de développement que la

Société pourrait percevoir varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou non, avec un minimum de €2,5 millions et un maximum de €14,4 millions (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants futurs libellés en dollars US). En outre, en cas de commercialisation d'un médicament, le Groupe percevra des redevances qui se monteront à 12% des ventes nettes d'Axcan dans les territoires licenciés, pendant toute la durée de validité du brevet. Lors de la commercialisation, le Groupe aura également le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. L'accord signé avec Biolipox prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. Suite à l'exercice de l'option exclusive de licence en 2005 par Merck et en cas de signature d'un accord de licence, développement et commercialisation, Merck s'est engagé à verser à NicOx un paiement initial, des paiements intermédiaires conditionnés à la réussite d'étapes de développement préalablement identifiées ainsi que des redevances assises sur les ventes futures des médicaments qui seraient mis sur le marché. Selon les termes de l'accord avec Ferrer, NicOx pourra recevoir des paiements échelonnés à la réalisation d'objectifs de développement, et en cas de commercialisation d'un médicament, NicOx recevra des royalties sur les ventes réalisées dans les territoires licenciés, ainsi qu'une rétribution en fonction de l'atteinte de certains objectifs commerciaux. L'accord signé en août 2004 avec Pfizer prévoit que NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant total de €33 millions, et des redevances sur les ventes de médicaments si la collaboration se traduit par le développement de produits commercialisables. L'accord signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir, si la collaboration se traduit par le développement commercial réussi de produits, des paiements d'étape d'un montant €300 millions dans le domaine de l'ophtalmologie et de €194,3 millions si une indication autre que l'ophtalmologie était développée, outre des redevances sur les ventes de ces produits. Enfin, selon les termes de l'accord avec Topigen, NicOx pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux que le Groupe pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 millions et un maximum de €52,9 millions. De plus, en cas de commercialisation du composé, le Groupe recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

En accord avec sa stratégie, le Groupe cherche à conclure des accords de collaboration avec d'autres partenaires ce qui pourrait générer des revenus supplémentaires. Il ne peut toutefois être donné aucune garantie sur ce point. La date des paiements liés à la réalisation d'objectifs de développement ne peut être prévue avec certitude. Ces paiements peuvent même ne pas avoir lieu si les objectifs de développement des produits ne sont pas atteints. En outre, il est peu vraisemblable que ces paiements, même s'ils sont versés dans les délais prévus, couvrent l'intégralité des dépenses de recherche et développement de l'ensemble des projets de la Société. Le Groupe ne recevra aucune redevance sur les ventes de produits en développement, avant l'obtention des approbations réglementaires nécessaires et la mise sur le marché de ces produits. Le Groupe ne pense pas demander les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation d'un de ses candidats médicaments avant au minimum 2008 ni être en mesure d'en commercialiser un avant au moins une année supplémentaire après cette demande.

Le Groupe prévoit des pertes au moins jusqu'en 2009 et peut-être au-delà. L'importance des pertes futures ainsi que le délai nécessaire à la Société pour réaliser des bénéfices sont incertains. L'adéquation entre les besoins futurs en capitaux du Groupe, le calendrier et le montant des investissements et ses capitaux disponibles dépend de nombreux facteurs, notamment de sa trésorerie disponible et/ou de sa capacité de lever des fonds, de l'avancement et de l'ampleur des programmes de recherche et développement du Groupe, de sa capacité à développer et à conserver des partenaires stratégiques et des accords de collaboration, du développement et de la commercialisation de nouveaux composés issus de ses programmes ou collaborations, de ses développements technologiques, du dépôt de demandes de brevets et de leur obtention ainsi que de l'obtention et du maintien des brevets et autres droits de la propriété intellectuelle.

4.6 ÉVÉNEMENTS RÉCENTS DEPUIS LA CLÔTURE DE L'EXERCICE

- 2 mars 2006

NicOx conclut un nouvel accord majeur avec Pfizer concernant des composés donneurs de NO en ophtalmologie.

- 2 mars 2006

Excellents résultats précliniques d'un composé NicOx dans le cadre de la collaboration avec Pfizer pour le traitement du glaucome.

Les conditions financières du Groupe au 31 décembre 2005 sont décrites au Chapitre 5 « Patrimoine—Situation financière—Résultats ». Le Groupe n'a pas connu de changements significatifs de sa situation financière ou commerciale depuis le 31 décembre 2005.

4.7 PRINCIPALES FILIALES ET SOCIÉTÉS AFFILIÉES

Voir paragraphe 3.3.5

CHAPITRE 5 PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE - RÉSULTATS

5.1 SÉLECTION DE DONNÉES FINANCIÈRES CONSOLIDÉES

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

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières consolidées de NicOx SA et ses filiales (le « Groupe »), établies selon les normes comptables françaises, pour chacun des deux exercices depuis l'exercice clos le 31 décembre 2004.

	2005	2004
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Chiffre d'affaires	6 528	1 182
Coût des ventes	(1 775)	(2 234)
Frais de recherche et développement	(16 201)	(9 245)
Frais administratifs et commerciaux	(4 888)	(4 290)
Perte opérationnelle	(16 336)	(14 587)
Produits financiers nets	1 056	1 011
Perte avant impôts	(15 280)	(13 576)
Charge d'impôt sur le résultat	(228)	(207)
Perte nette	(15 508)	(13 783)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société mère	(15 508)	(13 783)
- Aux minoritaires.	-	-
Résultat par action	(0,48)	(0,43)
Résultat dilué par action	(0,48)	(0,43)
Eléments du bilan		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35 476	23 335
Instruments financiers courants	35 476	23 335
Total de l'actif	50 785	61 313
Total des capitaux propres	39 035	54 038
Total des dettes courantes	11 586	7 150

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

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

Présentation générale

La Société NicOx SA, constituée en février 1996, est une société de recherche et de développement pharmaceutique. Les résultats financiers historiques du Groupe 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 NicOx SA a levé €33,2 millions. En mai 2001, la Société NicOx SA a réalisé une nouvelle augmentation de capital par appel au marché pour un montant brut de €59,33 millions. En septembre 2004, la Société NicOx SA a effectué une levée de fonds par voie de placement privé pour un montant brut global de €26 millions. Ces apports de fonds ont facilité l'accélération du développement de certains produits et ont permis de renforcer l'infrastructure du Groupe. Avec €42,6 millions de trésorerie disponible au 31 décembre 2005, le Groupe va poursuivre sa croissance avec l'objectif de devenir une société pharmaceutique intégrée leader dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments libérant de l'oxyde nitrique. Le Groupe estime que ses dépenses opérationnelles devraient augmenter de manière significative et continue du fait de sa stratégie consistant à assurer lui-même plus en avant le développement clinique de ses candidats médicaments les plus prometteurs et notamment suite à l'entrée en phase 3 au cours du dernier trimestre 2005 de son composé HCT 3012.

La stratégie du Groupe 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 contrôle efficace 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 du Groupe dépendent des activités de recherche et de développement et où le montant annuel des revenus provenant des contrats de recherche et des accords de développement peuvent varier au cours des prochains exercices. De plus, les résultats des exercices précédents ne sont pas nécessairement représentatifs des résultats futurs du Groupe.

Commentaires sur les résultats

Les commentaires sur les résultats 2004 versus 2003 figurent dans le document de référence 2004 aux pages 66 et 67.

Exercices clos les 31 décembre 2005 et 2004

Chiffres d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe a atteint €6,5 millions en 2005, contre €1,2 million en 2004. Cette augmentation significative en 2005 provient de la reconnaissance intégrale en chiffre d'affaires sur l'exercice des paiements suivants :

- €2 millions correspondant au paiement de la société Pfizer reçu en novembre 2005 suite à l'exercice de l'option de licence mondiale et exclusive prévue au contrat signé en août 2004.
- €2 millions correspondant au paiement initial de la société Topigen reçu en novembre 2005 suite à la signature de l'accord de licence et développement.
- €0,9 million correspondant au paiement de la société Merck suite à l'extension en novembre 2005 de l'accord de collaboration signé en août 2003.

Ces montants acquis par le Groupe au travers d'un engagement ferme de ses cocontractants, ont été

reconnus immédiatement en chiffre d'affaires du fait que le Groupe n'est pas impliqué dans les développements futurs des composés objets des accords de collaboration mentionnés ci dessus.

NicOx a également reconnu en chiffre d'affaires les sommes suivantes :

- € 0,3 million correspondant à l'étalement sur l'année 2005 du paiement de licence et d'option d'USD 2 millions reçus de la société Axcan pour partie en décembre 2002 et le solde en janvier 2003,
- €1,3 million des paiements initiaux de €2 millions relatifs à l'accord de recherche signé en août 2004 avec la société Pfizer, dont €1 million ont été réglé à la signature du contrat et €1 million en mars 2005.

Ces sommes initialement comptabilisées en produits constatés d'avance sont étalées à compter de février 2003 pour Axcan et de septembre 2004 pour Pfizer, sur les périodes d'implication active du Groupe dans les programmes de recherche et de développement prévues aux contrats, lesquelles font l'objet de révisions périodiques.

Charges opérationnelles.

Les charges opérationnelles consolidées ont augmenté de €7 millions au cours de l'exercice, pour atteindre €22,8 millions en 2005 contre €15,8 millions en 2004. Cette augmentation résulte principalement de la hausse des dépenses de recherche et développement.

Les dépenses de recherche et de développement se sont élevées à €17,9 millions en 2005, contre €11,5 millions en 2004 (dont €1,8 million affectés au coût des ventes en 2005 et €2,2 millions en 2004). Cette augmentation de 57 % concerne exclusivement les dépenses de développement et s'explique principalement par l'entrée en phase 3 du composé HCT 3012 en 2005 et par la finalisation au cours du dernier trimestre de l'exercice d'une large étude de phase 2 sur le composé NCX 4016. Cette progression des dépenses de développement provient principalement de l'accroissement des dépenses de collaborations externes avec les organismes de recherche clinique impliqués dans les travaux de développement cliniques sur les deux composés du portefeuille de produits de NicOx mentionnés ci-dessus, des dépenses relatives à la fabrication de ces composés, et du renforcement des équipes internes pour diriger l'avancement de ces activités. Au 31 décembre 2005, le Groupe employait 19 personnes dans le département recherche et 32 dans le département développement, contre 17 salariés dans le département recherche et 23 dans le département développement au 31 décembre 2004.

NicOx a refacturé en 2005 à ses partenaires Axcan et Topigen, certaines dépenses de recherche et de développement à l'euro l'euro, en exécution des accords de collaboration pour un montant total de €0,5 million. Dans les comptes consolidés IFRS, ces produits (constatés en chiffre d'affaires dans les comptes sociaux français) n'entrent pas dans le champ d'application de la norme IAS 18 et ont donc directement été déduits des frais de recherche et développement.

Enfin les subventions publiques, y compris le crédit d'impôt recherche, de €0,2 million et 0,1 million reçues respectivement en 2005 et 2004 sont comptabilisées en déduction des dépenses de recherche et développement. Au 31 décembre 2005, le Groupe disposait d'une créance d'un montant de €1 million au titre du crédit d'impôt recherche.

Les frais généraux et administratifs se sont élevés à €3,5 millions en 2005, contre €2,9 millions en 2004. Les frais généraux et administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier, et aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Ces frais incluent également les dépenses de structures (loyers, charges locatives et frais de maintenance), à l'exclusion de celles relatives aux activités de recherche et développement, les honoraires juridiques et comptables, et les autres charges administratives externes.

Les frais commerciaux se sont élevés à €1,4 million en 2005 et en 2004. Ces frais correspondent aux dépenses relatives aux activités de business development et de communication.

Perte opérationnelle

La perte opérationnelle s'établit à € 16,3 millions en 2005 contre € 14,6 millions en 2004. Cette augmentation limitée de la perte opérationnelle, malgré la forte progression des dépenses opérationnelles s'explique par l'augmentation significative du chiffre d'affaires comptabilisé en 2005.

Autres résultats

Le résultat financier net se monte à € 1,1 million en 2005 contre 1 million en 2004 et provient essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie et des instruments financiers courants du Groupe.

La charge d'impôt comptabilisée par le Groupe en 2005 concerne principalement sa filiale italienne et s'est élevée à €0,2 million, pratiquement identique à celle comptabilisée en 2004.

Perte nette

La perte nette a augmenté de € 1,7 million en 2005 pour atteindre € 15,5 millions contre € 13,8 millions en 2004. Cette faible progression de la perte nette consolidée, nonobstant l'augmentation significative des dépenses opérationnelles sur l'exercice, résulte de l'importante augmentation du chiffre d'affaires reconnu sur la période.

Trésorerie et ressources en capitaux

Le Groupe a financé jusqu'à présent le développement de ses activités par des placements privés d'actions, par les paiements reçus dans le cadre de ses contrats de licence et de recherche et développement conclus avec des partenaires pharmaceutiques, et par les offres au public d'actions à l'occasion de son introduction en bourse en novembre 1999, d'un appel au marché en mai 2001 et d'un placement privé en septembre 2004. Depuis sa création en février 1996, la Société NicOx SA a reçu un montant brut global de €8,3 millions provenant des placements privés d'actions avant l'introduction en bourse, un montant de €33,2 millions provenant du produit brut de l'offre d'actions au public en novembre 1999, et des montants de €59,3 millions et de €26 millions suite aux augmentations de capital en numéraire réalisées pour l'une par appel au marché, pour l'autre par placement privé intervenues respectivement en mai 2001, et en septembre 2004.

Le Groupe a également reçu des paiements dans le cadre des contrats de licence et développement pour un montant global de €20,9 millions.

Le Groupe enregistre des pertes nettes depuis sa création et son déficit cumulé s'élevait à €86,3 millions au 31 décembre 2005. 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 de la Société NicOx SA. Le Groupe prévoit des pertes au moins jusqu'en 2009 et peut-être au-delà.

Les dettes enregistrées par le Groupe sont principalement des dettes courantes. Au 31 décembre 2005, les dettes courantes du Groupe s'élevaient à € 11,6 millions, dont € 7,9 millions vis-à-vis des fournisseurs et de collaborateurs externes, € 1,6 million vis-à-vis des salariés et assimilés, € 1,1 million de dettes fiscales, € 0,6 million de produits constatés d'avance relatifs à des paiements reçus dans le cadre de certains contrats de licence et développement, et € 0,4 million de provisions pour risques et charges.

Le Groupe n'a pas contracté d'emprunt et les engagements de location financement au 31 décembre 2005 s'élevaient à €0,04 million.

Au 31 décembre 2005, les instruments financiers courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à €42,6 millions, contre €51,7 millions au 31 décembre 2004. Ces sommes

sont principalement utilisées pour couvrir les dépenses de recherche et développement, les frais relatifs au développement des relations avec des sociétés pharmaceutiques afin de favoriser de nouveaux partenariats, les frais généraux et administratifs et les frais liés à la communication.

Le taux net d'utilisation de la trésorerie par les activités opérationnelles, défini par référence au tableau des flux de trésorerie, représente la trésorerie moyenne consommée par le Groupe pour ses activités, en excluant les activités d'investissement et de financement. Le taux net d'utilisation de la trésorerie du Groupe a atteint €8 millions en 2005 contre € 13,4 millions en 2004. Cette diminution s'explique essentiellement d'une part par l'augmentation significative des paiements relatifs aux contrats de licence et développement reçus par le Groupe pour un montant global de €5,9 millions en 2005 contre seulement € 1 million en 2004, et d'autre part par le remboursement reçu de l'Etat français d'une partie de la créance de crédit d'impôt recherche pour un montant de €1,8 million en 2005 contre €1,2 million en 2004. Le Groupe anticipe que son taux d'utilisation de la trésorerie augmentera et continuera d'augmenter de manière significative en raison de sa stratégie consistant à poursuivre lui-même plus en avant le développement clinique de ses composés, et notamment en raison de l'entrée en phase III au cours du dernier trimestre 2005 de son candidat médicament HCT 3012.

En termes de revenus, les paiements à la réalisation d'objectifs de développement dans le cadre des contrats de licence et de développement avec des partenaires pharmaceutiques devraient constituer la principale source de revenus du Groupe dans les années à venir. Les accords de collaboration signés avec les sociétés, Biolipox, et Ferrer n'ont pas générés de revenus depuis leur signature. Dans le cadre de l'accord signé avec Axcan, le montant total des futurs paiements à la réalisation d'objectifs de développement que le Groupe pourrait percevoir varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou non, avec un minimum de €2,5 millions et un maximum de €14,4 millions (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants futurs libellés en dollars US). En outre, en cas de commercialisation d'un médicament, le Groupe percevra des redevances qui se monteront à 12% des ventes nettes d'Axcan dans les territoires licenciés, pendant toute la durée de validité du brevet. Lors de la commercialisation, le Groupe aura également le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. L'accord signé avec Biolipox prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. Suite à l'exercice de l'option exclusive de licence en 2005 par Merck et en cas de signature d'un accord de licence, développement et commercialisation, Merck s'est engagé à verser à NicOx un paiement initial, de paiements intermédiaires conditionnés à la réussite d'étapes de développement préalablement identifiées ainsi que des redevances assises sur les ventes futures des médicaments qui seraient mis sur le marché. Selon les termes de l'accord avec Ferrer, NicOx pourra recevoir des paiements échelonnés à la réalisation d'objectifs de développement, et en cas de commercialisation d'un médicament, le Groupe recevra des royalties sur les ventes réalisées dans les territoires licenciés, ainsi qu'une rétribution en fonction de l'atteinte de certains objectifs commerciaux. L'accord signé en août 2004 avec Pfizer prévoit que le Groupe pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant total de €33 millions, et des redevances sur les ventes de médicaments si la collaboration se traduit par le développement de produits commercialisables. L'accord signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir, si la collaboration se traduit par le développement commercial réussi de produits, des paiements d'étape d'un montant € 300 millions dans le domaine de l'ophtalmologie et de €194,3 millions si une indication autre que l'ophtalmologie était développée, outre des redevances sur les ventes de ces produits. Enfin, selon les termes de l'accord avec Topigen, le Groupe pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 millions et un maximum de €52, 9 millions. De plus, en cas de commercialisation du composé, le Groupe recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, le Groupe recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

Le Groupe pense qu'aucun de ces produits ne sera mis sur le marché avant 2009. Le calendrier d'obtentions des autorisations réglementaires ne peut être garanti.

L'adéquation entre les besoins futurs en capitaux du Groupe, le calendrier et le montant des investissements et ses capitaux disponibles dépend de nombreux facteurs, notamment de sa trésorerie

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

Le Groupe anticipe la possibilité d'une augmentation significative et continue de ses dépenses de recherche et développement avant une éventuelle mise sur le marché de son premier produit. Le Groupe estime que cette première mise sur le marché n'interviendra pas, au plus tôt, avant 2009. Cette augmentation attendue des dépenses s'explique par la stratégie du Groupe de maximiser le retour sur investissements de son portefeuille de produits en poursuivant lui-même le plus en avant possible l'avancement des programmes de développement sur ses candidats médicaments les plus prometteurs de son portefeuille de produits et notamment suite à l'entrée en phase 3 au cours du dernier trimestre 2005 de son composé HCT 3012. Le montant des dépenses du Groupe pourrait toutefois différer de façon significative en fonction de l'avancement des études cliniques sur ses candidats médicaments, de sa situation financière et des conditions du marché. Dans le cadre du contrat avec Axcan, certaines dépenses de recherche et développement relatives au composé NCX 1000 seront partagées entre les deux partenaires, et cela jusqu'à la fin des études de phase 2. Les essais de phase 3 et les procédures d'enregistrement seront réalisés par Axcan dans les territoires licenciés. L'accord signé avec Biolipox prévoit que les coûts de développement cliniques des composés sélectionnés sont supportés intégralement par Biolipox. En ce qui concerne l'accord signé avec la société Merck, suite à l'exercice de l'option exclusive de licence en 2005, et en cas de signature d'un accord de licence, développement et commercialisation, Merck prendra en charge le financement, au niveau mondial, des coûts futurs de développement et de commercialisation des composés sélectionnés. Le contrat signé avec la société Ferrer prévoit que Ferrer financera le processus de développement des composés sélectionnés jusqu'à l'enregistrement. Dans le cadre du contrat signé avec la société Pfizer, suite à l'exercice de l'option de licence en 2005 et à la sélection d'un composé principal candidat au développement, Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Dans le cadre de l'accord signé en mars 2006 avec Pfizer, NicOx recevra € 3 millions au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord et ce pendant la durée du programme de recherche. Dans le cas où Pfizer exercerait son option pour une licence exclusive mondiale, Pfizer financera l'intégralité du développement des composés sélectionnés. Enfin, en ce qui concerne l'accord signé en 2005 avec la société Topigen, Topigen financera l'intégralité des dépenses de développement du composé objet de l'accord jusqu'à l'enregistrement du médicament. Dans l'éventualité où le Groupe conclurait de nouveaux accords de collaborations sur certains de ses produits, il anticipe que les partenaires choisis prendront en charge une partie, 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, le Groupe continuera à supporter l'intégralité de leurs coûts de développement.

5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2005.

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG Audit

PricewaterhouseCoopers Audit

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

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG Audit

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

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2005

Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société NicOx relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2005, 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. Ces comptes ont été préparés pour la première fois conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne. Ils comprennent à titre comparatif les données relatives à l'exercice 2004 retraitées selon les mêmes règles.

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 17 des notes annexes qui expose l'incertitude relative au litige opposant la société et sa filiale italienne à un ancien salarié de celle-ci.

II. Justification des appréciations

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

Principes comptables

La note 2.8 des notes annexes expose le traitement comptable retenu et appliqué aux frais de recherche et développement engagés par la société.

La note 2.19 des notes annexes expose les règles et méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement.

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

Estimations comptables

La note 3 des notes annexes mentionne les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces jugements et estimations, à revoir, par sondages, les calculs effectués par la société, à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes aux états financiers donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société. Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

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

III. Vérification spécifique

Par ailleurs, nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

À l'exception de l'incidence éventuelle des faits exposés ci-dessus, nous n'avons pas d'autres observations à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Sophia Antipolis, le 9 mars 2006

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG Audit

Philippe Willemin

Anis Nassif

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2005	2004
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	6 528	1 182
Coût des ventes.....		(1 775)	(2 234)
Frais de recherche et développement.....	5.2	(16 201)	(9 245)
Frais administratifs et commerciaux.....		(4 888)	(4 290)
Perte opérationnelle.....		(16 336)	(14 587)
Produits financiers nets.....	5.3	1 056	1 011
Perte avant impôts.....		(15 280)	(13 576)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(228)	(207)
Perte nette		(15 508)	(13 783)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société mère.....		(15 508)	(13 783)
- Aux minoritaires.....		-	-
Résultat par action.....	7	(0,48)	(0,43)
Résultat dilué par action.....	7	(0,48)	(0,43)

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

BILAN CONSOLIDE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2005	2004
(en milliers d'€)			
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	1 444	1 539
Immobilisations incorporelles.....	9	190	235
Subventions publiques à recevoir.....	10	266	781
Autres actifs financiers.....		148	136
Impôts différés.....	6	13	47
Total actif non courant.....		2 061	2 738
Actif courant			
Créances clients.....	11	2 172	2 668
Subventions publiques à recevoir.....	10	708	1 848
Autres actifs courants.....	12	1 724	1 245
Charges constatées d'avance.....		1 535	1 090
Instruments financiers courants.....	13	7 109	28 389
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	14	35 476	23 335
Total actif courant.....		48 724	58 575
TOTAL ACTIF		50 785	61 313
PASSIF			
Capitaux propres attribuables aux actionnaires de l'entité mère.....			
Capital apporté.....	15	6 429	6 429
Autres réserves.....	15, 16.1, 16.2	32 606	47 609
Intérêts minoritaires.....		-	-
Total capitaux propres.....		39 035	54 038
Dettes non courantes			
Provisions pour risques et charges.....	17	61	53
Impôts différés.....	6	83	69
Location financement.....	19.2	20	3
Total des dettes non courantes.....		164	125
Dettes courantes			
Provisions pour risques et charges.....	17	354	388
Location financement.....	19.2	20	6
Dettes fournisseurs.....		7 931	2 929
Produits constatés d'avance.....	18	558	2 231
Dettes fiscales et sociales.....		2 709	1 589
Autres dettes.....		14	7
Total des dettes courantes.....		11 586	7 150
TOTAL PASSIF		50 785	61 313

NicOx S.A.
COMPTES CONSOLIDÉS - 31 DECEMBRE 2005
TABEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉ

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2005	2004
(en milliers d'€)			
Perte nette (*)		(15 508)	(13 783)
Élimination des éléments non monétaires :			
Amortissement des immobilisations incorporelles	5.2	107	99
Amortissement des immobilisations corporelles	5.2	392	315
Variation des provisions pour risques et charges		(25)	250
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		(14)	59
Charges et produits calculés liés aux options de souscription d'actions et assimilés		545	569
Gain et perte latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers courants et équivalents de trésorerie	5.3	790	(424)
Impôts différés	6	48	(20)
Variation du besoin en fonds de roulement :			
Créances clients	11	517	(1 719)
Subventions publiques	10	1 647	991
Charges constatées d'avance		(445)	(467)
Dettes fournisseurs		5 002	(463)
Dettes fiscales et sociales		639	300
Produits constatés d'avance		(1 673)	826
Autres		(4)	12
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		(7 982)	(13 455)
Flux de trésorerie utilisé par les activités d'investissement :			
Acquisition d'instruments financiers courants		-	(7 051)
Cession d'instruments financiers courants	13	20 490	-
Acquisition d'immobilisations incorporelles	9	(63)	(47)
Acquisition d'immobilisations corporelles	8	(281)	(304)
Autres actifs à long terme		(7)	(1)
Flux de trésorerie net lié aux opérations d'investissement		20 139	(7 403)
Flux de trésorerie généré par les activités de financement :			
Produits d'émission d'actions		-	24 276
Rachat et vente d'actions propres		(32)	76
Augmentation (diminution) d'emprunts de locations financement		16	35
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement		(16)	24 387
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	14	12 141	3 529
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice		23 335	19 806
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice		35 476	23 335
(*) dont impôt payé / reçu		(180)	(227)
(*) dont produit de cession d'instruments financiers courants et équivalents de trésorerie		1 734	428

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

	Capital apporté		Autres réserves				Intérêts minoritaires	Total des capitaux propres
	Actions ordinaires Nombre	Montant	Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé		
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)								
Au 1 janvier 2004.....	22 701 900	4 540	92 389	(119)	522	(54 431)	(5)	- 42 896
Emission d'actions ordinaires ..	9 443 998	1 889	22 388	-	-	-	-	- 24 277
Paiements en actions	-	-	-	-	569	-	-	- 569
Actions propres.....	-	-	-	76	-	-	-	- 76
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	(13 783)	-	- (13 783)
Ecart de conversion	-	-	-	-	-	-	(3)	- (3)
Au 31 décembre 2004.....	32 145 898	6 429	114 777	(43)	1 091	(68 214)	(2)	- 54 038
Paiements en actions	-	-	-	-	544	-	-	- 544
Actions propres.....	-	-	-	(38)	-	5	-	- (33)
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	(15 508)	-	- (15 508)
Ecart de conversion	-	-	-	-	-	-	(6)	- (6)
Au 31 décembre 2005.....	32 145 898	6 429	114 777	(81)	1 635	(83 717)	(8)	- 39 035

1. NATURE DE L'ACTIVITÉ

NicOx S.A., société anonyme de droit français, créée en février 1996, et admise à la cote d'Eurolist d'Euronext (segment Next Economy) depuis le 3 novembre 1999, est une société pharmaceutique émergente, spécialisée dans la recherche et le développement de composés donneurs d'oxyde nitrique présentant un profil d'efficacité et de tolérabilité supérieurs dans les domaines thérapeutiques suivants : inflammation, douleur et cardiovasculaire. NicOx cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels la Société entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité. Le siège social du Groupe est situé en France au 2455, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Principes de préparation des états financiers

Les comptes consolidés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales (« le Groupe ») ont été établis selon le principe du coût historique, à l'exception des actifs et passifs suivants évalués à leur juste valeur : les autres actifs financiers ayant une durée supérieure à un an, les instruments financiers courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie, et les dettes et créances à long terme. Les états financiers consolidés sont présentés en euro et toutes les valeurs sont arrondies au millier le plus proche (€000) sauf indication contraire.

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

Interprétations et amendements aux normes publiées entrant en vigueur en 2005

Les amendements et interprétations suivants sont d'application obligatoire pour l'exercice 2005 :

- IFRIC 1, Variations des passifs existants relatifs au démantèlement, à la remise en état et similaires (entrée en vigueur à compter du 1er septembre 2004)
- IFRIC 2, Parts détenues par les membres d'entités coopératives et instruments similaires (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2005)
- SIC 12 (Amendement), Consolidation – Entités ad hoc (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2005)
- IAS 39 (Amendement), Transition et comptabilisation initiale des actifs financiers et passifs financiers (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2005).

Après analyse de ces amendements et interprétations, la direction a conclu qu'ils ne s'appliquaient pas aux activités du Groupe.

Normes, interprétations et amendements aux normes déjà publiées, non encore entrés en vigueur

Les nouvelles normes, interprétations et amendements à des normes existantes applicables aux périodes comptables ouvertes à compter du 1er janvier 2006 ou postérieurement et qui n'ont pas été adoptés par anticipation par le Groupe sont :

- IAS 19 (Amendement), Avantages du personnel (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006).

Cet amendement introduit une option alternative pour la comptabilisation des écarts actuariels. Il peut imposer des obligations supplémentaires pour la comptabilisation de régimes interentreprises lorsque les informations disponibles sont insuffisantes pour les comptabiliser comme des régimes à prestations définies. Cet amendement prévoit également la présentation de nouvelles informations. Le Groupe n'ayant pas constaté d'écarts actuariels et n'ayant pas de participation à un régime interentreprises, l'adoption de cet amendement

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

n'aura d'impact que sur la forme et le niveau de détail des informations présentées en annexe aux états financiers. Le Groupe appliquera cet amendement aux exercices démarrant le 1er janvier 2006.

- IAS 39 (Amendement), Couverture de flux de trésorerie au titre de transactions intra-groupe futures (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006).

Cet amendement permet de désigner comme un élément couvert le risque de change relatif à une transaction intragroupe future hautement probable, si : (a) la transaction est libellée dans une devise autre que la monnaie fonctionnelle de l'entité concluant cette transaction ; et (b) le risque de change affectera le résultat consolidé. Le Groupe n'a pas de transactions intragroupes avec des pays hors zone euro.

- IAS 39 (Amendement), Option juste valeur (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006)

Cet amendement modifie la définition des instruments financiers classés comme étant en juste valeur en contrepartie du compte de résultat et restreint la possibilité de désigner des passifs financiers dans cette catégorie. Le Groupe, qui devrait être à même de respecter les nouveaux critères de désignation des instruments financiers à leur juste valeur en contrepartie du compte de résultat, estime que cet amendement ne devrait pas avoir d'impact significatif sur la classification de ses instruments financiers. Il appliquera cet amendement à compter de l'exercice ouvert le 1er janvier 2006.

- IAS 39 et IFRS 4 (Amendement), Garanties financières (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006)

Selon cet amendement, les garanties financières émises autres que celles déjà désignées par le Groupe comme étant des contrats d'assurance, doivent être initialement comptabilisées à leur juste valeur et postérieurement évaluées au plus élevé des deux montants suivants : (i) solde non amorti des commissions reçues et reportées ou (ii) dépenses requises pour dénouer l'engagement à la date de clôture. Après examen de cet amendement à IAS 39, la direction a conclu qu'il ne s'appliquait pas au Groupe.

- IFRS 1 (Amendement), Première adoption des IFRS et IFRS 6 (Amendement), Prospection et évaluation de ressources minérales (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006).

Compte tenu de ses activités, le Groupe n'est pas concerné par ces amendements.

- IFRS 6, Prospection et évaluation de ressources minérales (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006)

Compte tenu de ses activités, le Groupe n'est pas concerné par cette norme.

- IFRS 7, Instruments financiers : informations à fournir et amendement complémentaire à IAS 1, Présentation des états financiers – informations sur le capital (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2007).

IFRS 7 introduit de nouvelles informations ayant pour objectif d'améliorer les informations sur les instruments financiers. Des informations quantitatives et qualitatives doivent être fournies sur l'exposition au risque découlant d'instruments financiers, notamment des informations minima spécifiques sur le risque de crédit, le risque de liquidité et le risque de marché, y compris une analyse de la sensibilité au risque de marché. IFRS 7, qui est applicable par toutes les entreprises présentant leurs états financiers en IFRS, remplace IAS 30, Informations à fournir dans les états financiers des banques et des institutions financières assimilées, et se substitue aux informations devant être fournies en application d'IAS 32, Instruments financiers : informations à fournir et présentation. L'amendement à IAS 1 introduit des informations nouvelles sur le capital d'une entreprise et sur sa façon de le gérer. Après avoir évalué l'impact d'IFRS 7 et de l'amendement à IAS 1, le Groupe a conclu que les notes aux états financiers ne seraient pas modifiées de façon substantielle. Le Groupe appliquera IFRS 7 et l'amendement à IAS 1 à compter de l'exercice ouvert le 1er janvier 2007.

- IFRIC 4, Déterminer si un accord contient un contrat de location (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006).

Aux termes d'IFRIC 4, c'est la substance qui doit déterminer si un accord contient ou constitue un contrat de location. Selon IFRIC 4, il est nécessaire d'évaluer : (a) si l'exécution de l'accord est subordonnée à l'utilisation d'un ou de plusieurs actifs spécifiques (l'actif) ; et (b) si l'accord comporte un droit d'utilisation de l'actif. La direction procède actuellement à l'évaluation de l'impact d'IFRS 4 sur les activités du Groupe.

- IFRIC 5, Droits aux intérêts émanant de fonds de gestion dédiés au démantèlement, à la remise en état et à la

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

réhabilitation de l'environnement (entrée en vigueur à compter du 1er janvier 2006).
Compte tenu de ses activités, le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.

- IFRIC 6, Passifs résultant de la participation à un marché spécifique : déchets d'équipements électriques et électroniques (entrée en vigueur à compter du 1er décembre 2005).
Compte tenu de ses activités, le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.

2.2. Conformité aux normes comptables

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

2.3 Périmètre de consolidation

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

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Siège Social	Participation	Méthode de Consolidation
NicOx S.r.l.	1999	Via Ariosto 21 – Bresso MI 20091 – Italie	100 %	Intégration Globale
NicOx Inc.	2000	502 Carnegie Center – suite 104 – Princeton New Jersey – USA (Delaware)	100 %	Intégration Globale

2.4. Première application des normes IFRS

NicOx présente pour la première fois au 31 décembre 2005 des comptes annuels selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne et en vigueur au 31 décembre 2005.

Application rétrospective des normes IFRS

Selon les dispositions prévues par la norme IFRS 1, NicOx a appliqué de façon rétrospective au 1er janvier 2004 les méthodes comptables retenues au 31 décembre 2005. Les principales options retenues quant au retraitement rétrospectif des actifs et des passifs selon les normes IFRS sont les suivantes :

- Paiements basés sur des actions :
Pour les plans dénoués en actions, NicOx a choisi d'appliquer les dispositions transitoires d'IFRS 2 qui permettent de limiter son application aux plans octroyés après le 7 novembre 2002 dont les droits ne sont pas encore acquis au 1er janvier 2005. Les impacts chiffrés de la première application de la norme IFRS 2 sont décrits dans les notes 13 et 14.1.
- Instruments financiers
NicOx a appliqué l'exemption IFRS 1 permettant de désigner, à la date de transition, un instrument financier comme un actif financier à la juste valeur par le biais du compte de résultat. NicOx a choisi d'appliquer de façon anticipée les normes IAS 32 & 39 de manière rétrospective. NicOx n'a pas utilisé l'exemption de retraitement de l'information comparative pour IAS 39.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

Les autres exemptions facultatives de la norme IFRS 1, listées ci-dessous n'ont pas été utilisées par NicOx.

- Regroupements d'entreprises
- Juste valeur ou réévaluation en tant que coût présumé.
- Avantages du personnel
- Montant cumulé des différences de conversion
- Instruments financiers composés
- Actif et passif de filiales, d'entreprises associées et de co-entreprises
- Désignation d'instruments financiers comptabilisés antérieurement
- Contrats d'assurance
- Variation des passifs relatifs au démantèlement, à la remise en état et similaire inclus dans le coût d'une immobilisation corporelle
- Contrats de location

Rapprochement du référentiel antérieur Normes Françaises aux normes IFRS

La question du classement des OPCVM en équivalents de trésorerie fait l'objet de nombreux débats depuis plusieurs mois. Récemment, l'AMF a pris position sur le sujet, suite à cette position, certaines OPCVM ont été reclassées d'équivalents de trésorerie en instruments financiers courants. Ce reclassement s'est traduit par une diminution de la trésorerie de €20 914 000 au 1 janvier 2004 et de €28 389 000 au 31 décembre 2004 par rapport à la communication financière sur la transition précédemment faite par la Société.

A titre d'information comparative, le Groupe présente ci après l'impact de la transition du référentiel antérieur *Normes Françaises* aux normes IFRS sur sa situation financière, sa performance financière et ses flux de trésorerie au 1 janvier et 31 décembre 2004.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES
TABLEAU DE CONVERSION AUX NORMES IFRS – 1ER JANVIER 2004

	Notes	Normes françaises 1 ^{er} janvier 2004	Effets de la transition	IFRS 1 ^{er} janvier 2004
ACTIF				
Actif non courant				
Immobilisations corporelles	(c)	1 464	156	1 620
Immobilisations incorporelles	(c)	278	9	287
Subventions publiques à recevoir	(d) & (f)	-	2 376	2 376
Autres actifs financiers	(d)	154	(21)	133
Impôts différés		-	-	-
Total actif non courant		1 896	2 520	4 416
Actif courant				
Stocks	(e)	992	(992)	0
Créances clients	(d)	1 163	(150)	1 013
Subventions publiques à recevoir	(d) & (f)	0	1 244	1 244
Autres actifs courants		2 113	-	2 113
Charges constatées d'avance		623	-	623
Subventions publiques	(f)	3 801	(3 801)	-
Instruments financiers courants	(a)	-	20 914	20 914
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(a) & (b)	40 093	(20 287)	19 806
Total actif courant		48 785	(3 072)	45 713
TOTAL ACTIF		50 681	(552)	50 129
PASSIF				
Capitaux propres attribuables aux actionnaires de l'entité mère				
Capital apporté		4 540	-	4 540
Autres réserves	(a), (b), (c), (d), (g), (e), (h), (i),	38 969	(613)	38 356
Intérêts minoritaires		-	-	-
Total capitaux propres		43 509	(613)	42 896
Dettes non courantes				
Provisions pour risques et charges	(h)	-	121	121
Impôts différés	(i)	10	31	41
Location financement		35	-	35
Total dettes non courantes		45	152	197
Dettes courantes				
Provisions pour risques et charges	(h)	161	(91)	70
Location financement		9	-	9
Dettes fournisseurs		3 391	-	3 391
Produits constatés d'avance		1 405	-	1 405
Dettes fiscales et sociales		2 161	-	2 161
Total des dettes courantes		7 127	(91)	7 036
PASSIF		50 681	(552)	50 129

TABLEAU DE CONVERSION AUX NORMES IFRS – 1^{ER} JANVIER 2004 (SUITE)

Valeurs mobilières de placements	Note (a)	724
Actions propres	Note (b)	(97)
Immobilisations	Note (c)	165
Actualisation des dettes & créances à long terme	Note (d)	(352)
Stocks	Note (e)	(992)
Provision pour indemnités de fin de carrières	Note (h)	(30)
Impôts différés passifs	Note (i)	(31)
Total des ajustements sur les capitaux propres		<u>(613)</u>

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

BILANS CONSOLIDES IFRS 2004

	Notes	Normes françaises 31 décembre 2004	Effets de la transition	IFRS 31 décembre 2004
ACTIF				
Actif non courant				
Immobilisations corporelles	(c)	1 301	238	1 539
Immobilisation incorporelles	(c)	218	17	235
Subventions publiques à recevoir	(d) & (f)	-	781	781
Autres actifs financiers	(d)	152	(16)	136
Impôts différés		47	-	47
Total actif non courant		1 718	1 020	2 738
Actif courant				
Stocks	(e)	523	(523)	0
Créances clients	(d)	2 899	(231)	2 668
Subventions publiques à recevoir	(d) & (f)	-	1 848	1 848
Autres actifs courants		1 245	-	1 245
Charges constatées d'avance		1 090	-	1 090
Subventions publiques	(f)	2 690	(2 690)	-
Instruments financiers courants	(a)	-	28 389	28 389
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(a) & (b)	50 619	(27 284)	23 335
Total actif courant		59 066	(491)	58 575
TOTAL ACTIF		60 784	529	61 313
PASSIF				
Capitaux propres attribuables aux actionnaires de l'entité mère				
Capital apporté		6 429	-	6 429
Autres réserves	(a), (b), (c), (d), (g), (h), (e) & (i)	47 148	461	47 609
Intérêts minoritaires		-	-	-
Total capitaux propres		53 577	461	54 038
Dettes non courantes				
Provisions pour risques et charges		-	53	53
Impôts différés	(i)	-	69	69
Location financement		3	-	3
Total des dettes non courantes		3	122	125
Dettes courantes				
Provisions pour risque et charges		441	(53)	388
Location financement		6	-	6
Autres dettes		7	-	7
Dettes fournisseurs		2 929	-	2 929
Produits constatés d'avance		2 231	-	2 231
Dettes fiscales et sociales		1 590	(1)	1 589
Total des dettes courantes		7 204	(54)	7 150
PASSIF		60 784	529	61 313

BILANS CONSOLIDES IFRS 2004 (SUITE)

Valeurs mobilières de placements	Note (a)	1 148
Actions propres	Note (b)	(43)
Immobilisations	Note (c)	255
Actualisation des dettes & créances à long terme	Note (d)	(307)
Stocks	Note (e)	(524)
Provision pour indemnité de fin de carrières	Note (h)	0
Impôts différés Passifs	Note (i)	(69)
Total des ajustements sur les capitaux propres		<u>461</u>

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

(a) Les valeurs mobilières de placements détenues par le Groupe au 1er janvier 2004 ont été classées comme des titres réévalués à la juste valeur en résultat selon IAS39. Les variations de juste valeur des valeurs mobilières de placement sont comptabilisées en résultat jusqu'à leur cession. Dans les comptes établis selon les normes françaises, les titres de placement détenus par le Groupe sont comptabilisés au coût historique d'acquisition et une provision est constituée en cas de valeur d'inventaire inférieure au prix d'achat. L'application des normes IFRS se traduit par une augmentation des capitaux propres correspondant aux profits nets latents de €724 000 au 1er janvier 2004 et de €1 148 000 au 31 décembre 2004.

Les valeurs mobilières de placement dont l'échéance conseillée est supérieure à trois mois et qui sont soumises à un risque de changement de valeur ne sont pas considérées comme des équivalents des trésoreries par IAS 7 et ont donc été reclassées en instruments financiers courants. Cet ajustement se traduit par une diminution de la trésorerie d'un montant de €20 914 000 au 1 janvier 2004 et €28 389 000 au 31 décembre 2004.

(b) Conformément à la norme IAS32, les actions propres détenues par le Groupe au 1er janvier 2004 sont imputées sur les capitaux propres à leur coût historique d'acquisition. Les pertes et profits résultant de l'achat et de la vente de ces actions sont également imputés sur les capitaux propres. Dans les comptes établis selon les normes françaises, les actions propres sont rattachées au poste « Disponibilités et valeurs mobilières de placement » dans la mesure où elles sont détenues dans la perspective d'une régulation du cours de bourse. L'application des normes IFRS se traduit par une diminution des capitaux propres à hauteur de €97 000 au 1er janvier 2004 et de €43 000 au 31 décembre 2004.

(c) Les amortissements des immobilisations du Groupe ont été évalués sur la base de la durée attendue d'utilisation de chacune des immobilisations. En comptes établis selon les normes françaises, les durées d'amortissement sont établies sur la base de la durée probable d'utilisation par catégorie de biens. L'impact résultant de cette divergence a généré une augmentation des capitaux propres de €165 000 au 1er janvier 2004 et de €255 000 au 31 décembre 2004.

(d) Les dettes et créances à long terme du Groupe ont été évaluées à leur juste valeur en comptes IFRS. Elles ont été actualisées sur la base du taux effectif moyen pratiqué par les établissements de crédit à la date d'enregistrement des dettes et créances concernées. Dans les comptes établis selon les normes françaises, les dettes et créances à long terme sont valorisées à leur coût historique. L'application des normes IFRS au 1er janvier 2004 se traduit par une diminution des capitaux propres à hauteur de €150 000 pour les créances clients, de €181 000 pour les autres actifs financiers et de €21 000 pour les dépôts et cautionnements. Au 31 décembre 2004, l'impact sur les capitaux propres s'élève à €231 000 pour les créances clients, €60 000 pour les autres actifs financiers et €16 000 pour les dépôts et cautionnement.

(e) Les stocks du Groupe ne répondent pas aux critères de définition des stocks tels qu'établis par la norme IAS2 car ils ne sont pas détenus pour être vendus dans le cours normal de l'activité ou en cours de production à des fins de vente, et ne sont pas non plus destinés à être consommés dans un processus de production ou de prestation de services. En comptes établis selon les normes françaises, les composés nitrés achetés par le Groupe sont considérés comme des matières consommables qui concourent au développement des candidats médicaments et à ce titre sont enregistrés à l'actif comme des stocks. Ils sont évalués à leur valeur d'achat et dépréciés en cas de perspective incertaine de consommation ou en cas d'obsolescence des composés. L'application des normes IFRS se traduit par une diminution des capitaux propres à hauteur de €992 000 au 1er janvier 2004 et de €523 000 au 31 décembre 2004.

(f) Le Groupe détient une créance sur l'Etat au titre du crédit d'impôt recherche pour un montant de €3 801 000 au 1er janvier 2004 et €2 690 000 au 31 décembre 2004 avant actualisation (voir d.). Cette créance a été reclassée vers le poste « actifs financiers non courants » à hauteur de €2 557 000 au 1er janvier 2004, de €841 000 au 31 décembre 2004, et vers le poste « actifs financiers courants » à hauteur de €1 244 000 au 1er janvier 2004, et de €1 849 000 au 31 décembre 2004. Cette créance est affectée au poste « créances fiscales » en comptes établis selon les normes françaises. Ce reclassement n'a pas d'impact sur les capitaux propres.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES

(g) Conformément à la norme IFRS2 le Groupe a valorisé les transactions avec des employés ou des tiers dont le règlement est effectué en options sur actions. Cette valorisation qui porte sur les seules options octroyées avant le 7 novembre 2002 et non exerçables avant le 1er janvier 2005 a été réalisée sur le modèle Black-Scholes. Elle se chiffre à €522 000 au 1er janvier 2004 et €1 091 000 au 31 décembre 2004. Elle n'a pas d'impact sur les capitaux propres.

(h) Selon la norme IAS19, la constitution d'une provision couvrant la totalité des engagements de retraite et avantages assimilés en faveur du personnel est obligatoire en normes IFRS. En comptes établis selon les normes françaises, l'inscription de cette provision au bilan est optionnelle. Le Groupe a inscrit ces engagements au bilan dans les comptes statutaires à partir du 1er janvier 2004 afin de se conformer aux normes internationales. Le montant de cet engagement s'élevait à cette date à €30 000.

(i) L'impact des retraitements sur les impôts différés de la société NicOx SA s'élève à €224 000 (actif) au 1er janvier 2004 et à €86 000 (passif) au 31 décembre 2004. Cet impact n'a pas été retenu compte tenu de l'incertitude des perspectives de recouvrement de l'actif net d'impôt lié à la situation déficitaire du Groupe. L'impact des retraitements sur les impôts différés de la filiale italienne s'élève à €31 000 (passif) au 1er janvier 2004 et à €69 000 (passif) au 31 décembre 2004.

RAPPROCHEMENT DU RÉSULTAT CONSOLIDÉ 2004

	Notes	Normes Françaises	Effets de la transition	IFRS
Chiffre d'affaires	(a)	1 918	(736)	1 182
Coût des ventes	(k)	0	(2 234)	(2 234)
Frais de recherche et développement	(a), (b), (c), (d), (j)	(12 361)	3 116	(9 245)
Frais administratifs et commerciaux	(d) & (j)	(4 172)	(118)	(4 290)
Perte opérationnelle		(14 615)	28	(14 587)
Produits financiers nets	(f), (g) & (h)	470	541	1 011
Perte avant impôt		(14 145)	569	(13 576)
Charge d'impôt sur le résultat	(c) & (i)	(37)	(170)	(207)
Perte nette		(14 182)	399	(13 783)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2005
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

- (a) La refacturation de certains frais de recherche et développement à l'euro l'euro n'entre pas dans le champ d'application d'IAS18. Dans les comptes IFRS ces produits (constatés en chiffre d'affaires dans les comptes français) ont donc directement été déduits des frais de recherche et développement. Ce reclassement d'un montant de €736 000 n'a pas d'impact sur le résultat.
- (b) Dans les comptes IFRS, l'évaluation obligatoire des produits à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir implique en cas de différé de paiement significatif la comptabilisation d'un produit inférieur à celui qui serait déterminé en principes français (la différence entre le nominal du produit et sa valeur actualisée étant comptabilisée en produits financiers sur la durée du différé de paiement). L'impact relatif à ce retraitement sur les frais de recherche et développement en 2004 se traduit par une diminution du résultat à hauteur de €95 000.
- (c) Dans les comptes IFRS, le crédit d'impôt recherche est reconnu comme une subvention d'exploitation et à ce titre est directement déduit des frais de recherche et développement. En comptes établis selon les normes françaises, ce produit est déduit de l'impôt sur les sociétés. Ce reclassement d'un montant de €132 000 n'a pas d'impact sur le résultat 2004.
- (d) Les amortissements des immobilisations du Groupe ont été évalués sur la base de la durée attendue d'utilisation de chacune des immobilisations. En comptes établis selon les normes françaises, les durées d'amortissement sont établies sur la base de la durée probable d'utilisation par catégorie de biens. L'impact résultant de cette divergence se traduit par une augmentation du résultat 2004 de €90 000.
- (e) Les stocks du Groupe ne répondent pas aux critères de définition des stocks tels qu'établis par la norme IAS2 et sont retraités en charges en comptes IFRS. L'impact de ce retraitement se traduit par une augmentation de €469 000 du résultat 2004, et correspond à l'annulation de la variation de stock de l'exercice, nette des dotations et reprises de provisions pour obsolescence.
- (f) Les actions propres détenues par le Groupe sont imputées sur les capitaux propres à leur cours historique ainsi que les pertes et profits résultant de l'achat et de la vente de ces actions conformément à IAS32. L'impact relatif à ce retraitement se traduit par une diminution de €21 000 du résultat 2004.
- (g) Les valeurs mobilières de placements détenues par le Groupe sont classées comme des titres réévalués à la juste valeur en résultat selon IAS39. L'impact relatif aux variations de juste valeur génère une augmentation du résultat 2004 de €424 000.
- (h) L'ensemble des dettes et créances du Groupe a été actualisé à la juste valeur au 31 décembre 2004. Les produits financiers correspondant à la fraction relative à l'exercice 2004 de la différence entre le nominal et la valeur actualisée génère une augmentation du résultat de €139 000.
- (i) L'impact de l'augmentation des impôts différés passifs constatés au titre des retraitements IFRS sur la filiale italienne se traduit par une diminution du résultat 2004 de €38 000.
- (j) Conformément à la norme IFRS2, le Groupe a valorisé les transactions avec des employés ou des tiers dont le règlement est effectué en options sur actions. L'impact de cette valorisation se traduit par une diminution du résultat 2004 de €569 000, dont €119 000 relatifs aux frais administratifs et commerciaux et €450 000 relatifs aux frais de recherche et développement.
- (k) Le coût des ventes correspond aux coûts encourus par le Groupe relatifs à la concession de ses licences pour la protection et le maintien des droits concédés, aux prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, et aux ventes ou aux redevances sur les ventes de médicaments. Cette notion n'existe pas dans les normes françaises. Au 31 décembre 2004, ce reclassement depuis les frais de recherche et développement s'élève à 2 234 000 euros

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Notes annexes au tableau de flux de trésorerie 2004 normes françaises versus IFRS

Il n'y a pas de différence significative entre le tableau de flux de trésorerie présenté selon les normes IFRS et le tableau des flux de trésorerie présenté selon le référentiel comptable antérieur, à l'exclusion du reclassement des instruments financiers courants.

2.5. Principes de consolidation

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

2.6. Conversion des monnaies étrangères

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

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

Lors de la sortie d'une activité à l'étranger, le montant cumulé des écarts de changes différés figurant dans la composante distincte des capitaux propres relatifs à cette activité doit être comptabilisé au compte de résultat.

2.7. Immobilisations corporelles

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

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

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

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

Les valeurs comptables des immobilisations corporelles sont revues pour dépréciation lorsque des événements ou changements dans les circonstances indiquent que la valeur comptable pourrait ne pas être recouvrable. S'il existe un quelconque indice de cette nature et si les valeurs comptables excèdent la valeur recouvrable estimée, les actifs sont dépréciés pour être ramenés à leur valeur recouvrable (note 2.10).

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

2.8. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles acquises séparément

Cette rubrique regroupe des immobilisations incorporelles acquises séparément dont la durée de vie est déterminée. Ces immobilisations incorporelles figurent au bilan à leur coût historique. Il s'agit de logiciels informatiques et de droits d'exclusivité sur un brevet portant sur un composé actuellement en développement. Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels, tels que des brevets, sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante.

L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée d'utilité (soit en 2004 et 2005 : 3 ans pour les logiciels et 5 ans pour le brevet). Cette dernière est revue chaque année et les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective.

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

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en charges de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. Les coûts de développement engagés sur les différents candidats médicaments du portefeuille de produits du Groupe sont comptabilisés en charges jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les frais de développement sont comptabilisés en tant qu'immobilisations incorporelles lorsque l'autorisation de mise sur le marché est obtenue et que les différents médicaments généreront des avantages économiques probables supérieurs aux coûts engagés.

2.9. Autres actifs financiers

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

2.10. Valeur recouvrable des actifs non courants

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe

des indices indiquant une perte de leur valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

2.11. Subventions publiques à recevoir

Cette rubrique correspond à la créance détenue par le Groupe sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche. Les dépenses de recherche et développement engagées par la société-mère du Groupe, NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à la somme de 5% des dépenses de recherche engagées au cours de l'année et de 45 % de l'augmentation des dépenses de l'année comparée à la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. La part à long-terme de cette créance est comptabilisée au poste "autres actifs financiers non courants" et la part à court terme remboursable dans un délai inférieur à une année est enregistrée en "autres actifs financiers courants".

La part à long terme de la créance a été évaluée à sa juste valeur. Elle a été actualisée sur la base du taux effectif moyen pratiqué par les établissements de crédit à la date d'enregistrement de la créance.

2.12. Créances clients

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

2.13. Instruments financiers courants

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

2.14. Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

2.15. Paiements en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération sous la forme de transactions dont le paiement est indexé sur actions (options de souscription d'actions). Certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

de la catégorie employés et assimilés, reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contre partie des services qu'ils rendent au Groupe.

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

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

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

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

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

2.16. Provisions pour risques et charges

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

2.17. Engagement de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les informations actuarielles sont fournies par des consultants externes. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions

économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe font l'objet d'une dette au bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

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

2.18. Evénements postérieurs à la clôture

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

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

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

2.19. Chiffre d'affaires

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

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

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

Le Groupe peut bénéficier de certaines contributions financières de la part de ses partenaires à ses efforts de recherche et développement. Ces contributions sont enregistrées en déduction des frais de recherche et développement

2.20. Coût des ventes

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

2.21. Subventions publiques

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

2.22. Contrats de location

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

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

2.23. Impôts

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

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

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

3. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

Comptabilisation du chiffre d'affaires

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

Frais de recherche et développements supportés

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

des estimations.

Valorisation des options de souscription ou d'achat d'actions consenties au personnel

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

Provision pour risques

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

4. INFORMATION SECTORIELLE ET ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés par le Groupe dans le cadre de ces accords ou indépendamment d'eux sont à un stade précoce d'avancement, et le Groupe ne prévoit pas de commercialisation de ses candidats médicaments avant 2009. En conséquence, le Groupe opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. La majeure partie des actifs et de la perte opérationnelle sur les exercices présentés est localisée en France, à l'exception des immobilisations corporelles, en particulier le matériel de laboratoire, situées majoritairement en Italie.

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

4.1 Biolipox AB

Au mois de juin 2001, le Groupe a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox AB (« Biolipox »), société de recherche suédoise. Cet accord porte sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires. Cet accord de collaboration repose sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique ainsi que sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Cet accord n'a pas généré de revenus au cours des exercices clos au 31 décembre 2004 et 2005. Les coûts de développement cliniques sont supportés par Biolipox. L'accord prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un développement conjoint et d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. Faisant suite à l'obtention des résultats positifs lors de la phase de recherche, cet accord a été étendu, dans le même domaine thérapeutique, en janvier 2003 à de nouveaux composés. En 2004, l'accord a de nouveau été amendé pour notamment modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser au Groupe.

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

seconde étude clinique du composé NCX 1510 ont été annoncés par Biolipox en février 2005 démontrant un début d'action de seulement 5-10 minutes dans un modèle validé de rhinite allergique. Au 31 décembre 2005, Biolipox évalue les possibilités de partenariats commerciaux et de développement du composé NCX 1510.

4.2 Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx et Axcan Pharma Inc. (« Axcan »), une société canadienne cotée au Nasdaq, ont conclu un accord de co-développement et de licence sur le composé NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. Selon les termes de cet accord, Axcan bénéficie d'une licence exclusive pour la commercialisation du composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assortie d'une option pour une licence exclusive sur les Etats-Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de Phase 2a (preuve du concept), ainsi que de droits de co-exclusivité sur la France, partagés avec le Groupe. En rémunération des droits accordés, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 millions au titre de la licence, suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND (« Investigational New Drug ») sur le composé NCX 1000. Axcan s'est également engagée à verser des montants qui seront facturés lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, et ce jusqu'à l'obtention des autorisations réglementaires. Le montant total (hors premier versement de USD 2 millions mentionné ci dessus) que le Groupe pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou non, avec un minimum de €2 543 000 et un maximum de €14 410 000 (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants futurs libellés en dollars US). En outre, NicOx percevra des redevances qui se monteront à 12 % des ventes nettes d'Axcan dans les territoires licenciés, pendant toute la durée de validité du brevet. Lors de la commercialisation, le Groupe aura également le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. Dans le cas où le composé NCX 1000 ne franchirait pas le premier objectif de développement, représenté par la validation des études de la Phase 2a, le montant initial de USD 2 millions serait imputable sur un nouveau projet de développement à définir dans les 2 ans qui suivent l'échec. Le contrat prévoit que NicOx mènera le projet de développement sur la phase préclinique et la Phase 1, et qu'Axcan mènera le projet de développement sur les phases suivantes. Les deux partenaires partageront certains coûts relatifs au développement du composé NCX 1000 jusqu'à la fin des études de Phase 2. Les essais de Phase 3 et les procédures d'enregistrement seront réalisés par Axcan dans les territoires licenciés. Le Groupe fournira le principe actif tout au long de la durée du programme de développement.

En décembre 2002, le Groupe a déposé une IND sur le composé NCX 1000 et obtenu l'accord des autorités en janvier 2003. Conformément au contrat, et comme mentionné ci-dessus, Axcan a versé à NicOx un montant de USD 2 millions. Ce montant est étalé comptablement sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations à la date de clôture. En 2005, NicOx a comptabilisé en produit de recherche et développement un montant de €340 000. Au 31 décembre 2005, une étude clinique de phase 2a de type « preuve de concept » est en cours de préparation par Axcan.

4.3 Merck & Co, Inc.

En août 2003, le Groupe a initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes de l'accord, NicOx a fourni à Merck des molécules donneuses d'oxyde nitrique brevetées. Merck est en charge de l'évaluation pharmacologique de ces composés dans un domaine thérapeutique non divulgué. Cet accord n'a pas généré de revenus au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2004.

Selon les termes du contrat, NicOx a accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Dans le cas où Merck exercerait l'option d'une telle licence, et en cas de signature d'un nouvel accord, Merck s'est engagé à verser au Groupe un paiement initial, des paiements intermédiaires conditionnés à

la réussite d'étapes de développement préalablement identifiées ainsi que des redevances assises sur les ventes futures des médicaments qui seraient mis sur le marché. Merck prendrait en charge le financement, au niveau mondial, des coûts futurs de développement et de commercialisation des composés sélectionnés. Merck a exercé son option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de \$ 1 million à NicOx (855 000 euros) au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par le Groupe. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005. Au 31 décembre 2005, des études précliniques supplémentaires sont en cours pour identifier de nouveaux potentiels candidats au développement. La conclusion d'un éventuel accord de licence, suite à l'exercice de l'option par Merck, est subordonnée à l'obtention de résultats positifs dans le cadre du nouveau programme de recherche et à un accord sur les termes d'un nouveau contrat. Ce processus devrait aboutir au cours de l'année 2006.

4.4 Ferrer Grupo

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

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

Suite à l'analyse des différents composés couverts par l'accord de licence et co-développement, le composé NCX 1022 initialement évalué dans le cadre de cet accord n'a finalement pas été retenu comme composé stéroïdien principal. Au 31 décembre 2005, les travaux de sélection du composé stéroïdien principal destiné à entrer en développement clinique étaient toujours en cours.

4.5 Pfizer, Inc.

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

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de €2 millions en décembre 2005 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. NicOx pourra percevoir des paiements d'étape additionnels pour un montant de €33 millions, si la collaboration se traduit par le développement d'un produit commercialisable. En outre, le Groupe percevra, sur les ventes de produits issus de la collaboration, des redevances conformes aux pratiques de l'industrie pharmaceutique.

4.6 Topigen Pharmaceuticals, Inc.

En octobre 2005, le Groupe a signé avec Topigen Pharmaceuticals, Inc. (« Topigen »), un accord de licence et de développement portant sur le composé de NicOx NCX1020, en phase 2a de développement pour le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives et d'autres pathologies respiratoires.

Selon les termes du contrat, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation sur le NCX 1020 pour l'Amérique du Nord, avec une option pour l'obtention des droits pour le reste du monde à une date ultérieure. Topigen gèrera et financera toutes les activités de développement jusqu'à l'enregistrement du médicament. A la signature de l'accord NicOx a reçu un paiement de €2 millions intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. NicOx pourra percevoir des paiements supplémentaires en cas d'atteinte d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux (hors premier versement de € 2 millions mentionné ci-dessus) que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de €26 millions et un maximum de €52,9 millions. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :		
Ferrer	-	4
Axcan.....	340	511
Merck.....	855	-
Pfizer	3 333	667
Topigen.....	2 000	-
Total chiffre d'affaires	6 528	1 182

5.2. Frais de recherche et développement

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

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées	(18 637)	(12 326)
Contributions de partenaires	480	736
Crédit d'impôt recherche et subventions ⁽¹⁾	181	111
Total des Frais de recherche et développement	(17 976)	(11 479)
Dont part affectée au coût des ventes	(1 775)	(2 234)
Dont part affectée aux frais de recherche et développement	(16 201)	(9 245)

(1) Ces subventions sont constituées du Crédit d'impôt Recherche et d'une subvention accordée par la Communauté Européenne (EICOSANOX). Elles sont décrites respectivement en notes 2.11 et 19.7.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Frais de personnel

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Charges salariales.....	(4 405)	(3 620)
Charges sociales	(1 656)	(1 306)
Retraites ⁽¹⁾	(8)	(23)
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR) ⁽¹⁾	(36)	(76)
Charges liées aux paiements en action.....	(545)	(569)
Autres frais de personnel	(30)	(3)
Total	(6 680)	(5 597)

(1) Voir note 16.3.

Amortissements et dépréciations

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Amortissement des actifs incorporels.....	(107)	(117)
Amortissement des actifs corporels	(392)	(325)
Dépréciation d'actifs	-	-
Total	(499)	(442)

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5.3. Produits financiers nets

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des exercices clos les 31 décembre 2005 et 2004.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie	(790)	424
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie	1 734	428
Effet de l'actualisation des créances et des dettes	109	139
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location - financement	(2)	(2)
Autres produits financiers	5	22
Total produits financiers nets	1 056	1 011

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2005 et 2004 est principalement composée de :

Compte de résultat consolidé

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(180)	(227)
Produit (charge) d'impôt différé	(48)	20
Total de la charge d'impôt consolidée	(228)	(207)

En date du 4 février 2005, NicOx S.A. a reçu un avis de vérification de comptabilité de l'administration fiscale couvrant la période du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2004. Le contrôle fiscal qui a débuté le 3 mars 2005 s'est terminé le 21 juillet 2005 par un avis d'absence de rectification.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Impôts différés

Les sources d'impôts différés sont les suivantes au 31 décembre 2005 et 31 décembre 2004 :

	Bilan consolidé		Compte de résultat	
	Au 31 décembre		Au 31 décembre	
	2005	2004	2005	2004
Actifs d'impôts différés				
Réévaluation des durées d'amortissements sur actifs corporels et incorporels	-	31	(31)	(17)
Ajustements actuariels.....	86	102	(16)	(38)
Autres	-	159	(159)	(154)
Différences fiscales comptables	160	168	(8)	90
Pertes fiscales.....	33 389	28 080	5 309	5 163
Actifs d'impôts différés non reconnus	(33 622)	(28 493)	(5 129)	(5 059)
Total Actifs d'impôts différés	13	47		
Passif d'impôts différés				
Réévaluation des durées d'amortissements sur actifs corporels et incorporels	(68)	(96)	28	34
Location financement	(10)	(16)	6	(4)
Subvention différée	(6)	-	(6)	-
Ajustements actuariels.....	(4)	4	(8)	1
Autres	(1)	23	(24)	6
Total passifs d'impôts différés	(89)	(85)	(4)	37
Passifs d'impôts différés non reconnus	6	16	(10)	(3)
Total Passif d'impôts différés	(83)	(69)		
Charge nette d'impôt différé			(48)	19

Du fait de l'historique des pertes de la société française, la direction estime incertain le recouvrement des impôts différés actifs. En conséquence, le Groupe n'a pas constaté d'impôts différés actifs relatifs à la société française pour un montant de €33 616 000 en 2005 et de €28 479 000 en 2004.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le rapprochement chiffré entre la charge d'impôt et le produit du résultat comptable (perte) multiplié par le taux applicable au Groupe est le suivant pour les exercices clos les 31 décembre 2005 et 31 décembre 2004 :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
Résultat consolidé avant impôt	(15 280)	(13 576)
Taux légal de la Société mère applicable au Groupe ⁽¹⁾	33,83%	34,33%
Charge d'impôt au taux applicable en France.	5 169	4 659
Variations d'impôts différés relatives aux déficits reportables non constatées sur l'exercice	(5 309)	(5 163)
Variations d'impôts différés relatives aux différences temporaires sur actifs non constatés sur l'exercice.....	171	101
Effet des différences permanentes	(229)	295
Impôt forfaitaire annuel et IRAP ⁽²⁾	(104)	(119)
Effet de taux d'impôt différent dans les filiales	(1)	2
Autres	75	18
Charge d'impôt de l'exercice	(228)	(207)

- (1) La variation de taux d'impôt entre les exercices 2005 et 2004 s'explique par la disparition progressive de la contribution additionnelle à l'impôt sur les sociétés qui était 3% en 2004 et de 1,5% en 2005.
(2) L'IRAP est un impôt italien assis sur le résultat opérationnel augmenté de la masse salariale.

7. RESULTAT PAR ACTION

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

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net	(15 508)	(13 783)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	32 145 898	32 145 898
Résultat de base par action (en €)	(0,48)	(0,43)

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de l'exercice attribuable aux actionnaires ordinaires de l'entité mère par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice ajusté des effets des options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif. Au 31 décembre 2005 et 2004, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions n'ont pas d'effet dilutif.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net	(15 508)	(13 783)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	32 145 898	32 145 898
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat ou de souscription d'actions	-	-
Résultat dilué par action (en €).....	(0,48)	(0,43)

L'impact des effets des options d'achats et des bons de souscription d'actions n'a pas été pris en compte dans le calcul du résultat dilué par action du fait de son caractère anti-dilutif.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

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

	Agencements de laboratoire	Equipement informatique	Equip. et agencement de bureau	Mobilier	Véhicules	Total 2005
	(en milliers d'€)					
Valeur comptable brute :						
Au 1 ^{er} janvier.....	1430	381	390	268	195	2664
Acquisitions	182	102	32	10	-	326
Cessions ou mises au rebut	(66)	(86)	-	-	(151)	(303)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	1	9	1	-	11
Au 31 décembre	1546	398	431	279	44	2 698
Amortissements cumulés						
Au 1 ^{er} janvier.....	(454)	(201)	(194)	(110)	(166)	(1 125)
Dotations aux amortissements	(226)	(72)	(46)	(30)	(18)	(392)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	66	62	-	-	146	274
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	(1)	(9)	(1)	-	(11)
Au 31 décembre	(614)	(212)	(249)	(141)	(38)	(1 254)
Valeur nette comptable au 31 décembre	932	186	182	138	5	1 444

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu des contrats de location financement et de contrats de location avec option d'achat est de €159 000 et de €316 000 respectivement aux 31 décembre 2005 et 2004.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au cours de l'exercice 2005, il n'y a pas eu d'acquisitions d'immobilisations corporelles significatives dans le Groupe. Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles se décomposent en résultat comme suit :

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(292)	(220)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(100)	(105)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations corporelles.....	(392)	(325)

9. ACTIFS INCORPORELS

En mars 2002, le Groupe a racheté les droits d'exclusivité sur le brevet portant sur le composé NCX4016, pour un montant de €350 000. Cet accord fait suite au rachat des droits du co-inventeur, contre une redevance égale à 5% du chiffre d'affaires total réalisé au titre de la licence du NCX4016, y compris le chiffre d'affaires résultant des redevances, honoraires et paiements à la réalisation d'objectifs versés auprès des licenciés. Le montant de €350 000 a été enregistré en immobilisation incorporelle compte tenu des perspectives de rentabilité future de la technologie sous-jacente. Il est amorti sur une période de 5 ans correspondant à la durée prévue de développement de ce composé.

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

	Brevets ⁽¹⁾	Logiciels ⁽¹⁾	Total 2005
	(en milliers d'€)		
Valeur comptable brute			
Au 1 ^{er} janvier	350	164	514
Acquisition	-	63	63
Cessions et mises au rebus	-	(16)	(16)
Au 31 décembre	350	211	561
Amortissements cumulés			
Au 1 ^{er} janvier	(193)	(87)	(280)
Dotations aux amortissements	(70)	(37)	(107)
Reprise d'amortissements sur cession	-	16	16
Au 31 décembre	(263)	(108)	(371)
Valeur nette comptable au 31 décembre	87	103	190

⁽¹⁾ Acquis séparément

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(84)	(91)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(23)	(26)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles	(107)	(117)

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

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

	Echéances de recouvrement de la créance					Total
	2005	2006	2007	2008	2009	
	(en milliers d'€)					
Subventions publiques à recevoir ..						
Au 1 ^{er} janvier 2005	1 849	670	-	111	-	2 630
Actualisation des créances.....	-	38	-	7	-	45
Créance constatée au cours de l'exercice	-	-	-	-	148	148
Créance remboursée au cours de l'exercice	(1 849)	-	-	-	-	(1 849)
Au 31 décembre 2005	-	708	-	118	148	974

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

11. CRÉANCES CLIENTS

Au 31 décembre 2005, les créances clients correspondent principalement (à hauteur de 95%) à la valeur actuelle des refacturations de certains frais de recherche et développement à la société Axcan. Les sommes dues par Axcan au titre de ces frais seront payées au moment des paiements échelonnés prévus à compter de la phase 2a du programme de développement du composé NCX1000, le cas échéant par compensation avec les sommes dues par NicOx au titre des frais de développement exposés par Axcan. Ces créances ne portent pas intérêt. Au 31 décembre 2004, les créances clients incluaient une facture de €1 000 000 correspondant au deuxième versement non remboursable relatif à l'accord de recherche, options, développement et licence signé avec la société Pfizer, Inc. ; cette facture a été réglée au cours de l'exercice 2005.

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Créances clients	2 172	2 668

Aucune provision pour dépréciation de créances clients n'a été constatée au 31 décembre 2005.

	Echéancier de recouvrement	
	< à un an	> à un an
	(en milliers d'€)	
Créances clients	109	2 063

12. AUTRES ACTIFS COURANTS

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

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales	1 646	1 183
Autres actifs courants	78	62
Total.....	1 724	1 245

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

13. INSTRUMENTS FINANCIERS COURANTS

Les instruments financiers du Groupe sont composés d'OPCVM valorisés à leur juste valeur, pour lesquels l'échéance conseillée est supérieure à trois mois et qui sont soumis à des risques de changements de valeurs avec des objectifs de performance annualisée supérieure à celle du marché monétaire représenté par l'indice EONIA.

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers courants ⁽¹⁾	7 109	28 389

⁽¹⁾ Au cours de l'exercice 2005, un fond commun de placement détenu en 2004 est arrivé à échéance et a été réinvesti en équivalent de trésorerie.

14. TRÉSORERIE ET EQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe sont composés de titres, de disponibilités en banque et en caisse et de valeurs mobilières de placements valorisés à leur juste valeur, mobilisables à tout moment et qui ne sont pas soumis à des risques importants de changement de valeur..

	Au 31 décembre	
	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse	1 228	241
Valeurs mobilières de placement	34 248	23 094
Total des disponibilités	35 476	23 335

Il n'y a pas de divergence entre la rubrique trésorerie et équivalents de trésorerie au bilan et les éléments présentés dans le tableau des flux de trésorerie consolidé.

Les valeurs mobilières de placement détenues par le Groupe sont rémunérées à des taux variables avec des objectifs de performance annualisée supérieure ou égale à celle du marché monétaire représenté par l'indice EONIA.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2005, le capital social est composé de 32 145 898 actions ordinaires de valeur nominale €0,2, entièrement libérées.

Autorisé

	Au 31 décembre	
	2005	2004
Actions ordinaires de €0,2 chacune	32 145 898	32 145 898

En septembre 2004, la Société a effectué une levée de fonds par voie de placement privé en faisant usage de l'autorisation votée par l'assemblée générale mixte des actionnaires le 3 juin 2004. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €25 971 000, le montant des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres à €1 695 000, et le produit net à €24 276 000. L'augmentation de capital, par émission de 9 443 998 actions nouvelles admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes, était réservée à 15 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et/ou biotechnologique. Des investisseurs américains et européens ont participé à cette opération. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 29 septembre 2004 dans le cadre des modalités fixées par l'assemblée générale mixte du 3 juin 2004, était de €2,75 par action, prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €1 889 000. Les 9 443 998 actions nouvelles représentent 41,6 % du capital social avant augmentation du capital et 29,4 % après l'augmentation.

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2004	22 701 900	4 540
Actions émises en septembre 2004 par voie de placement privé	9 443 998	1 889
Au 1 ^{er} janvier 2005	32 145 898	6 429
Au 31 décembre 2005	32 145 898	6 429

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Actions propres

Les actions propres sont les actions NicOx détenues par le Groupe dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 1er juin 2005 et qui permet au Conseil d'administration d'acheter des actions NicOx dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de €2 millions. L'objectif principal de ce programme de rachat d'actions est la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contre-tendance sur le marché.

Actions propres détenues	En nombre d'actions	Coût historique en milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2004	27 016	118
Au 1 ^{er} janvier 2005	11 235	43
Au 31 décembre 2005	22 158	81

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe (voir note 15.1).

Au 31 décembre 2005, le montant total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 1 296 800 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 417 200 actions.

Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et professeurs impliqués dans les programmes de recherche et développement, des bons de souscription d'action autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 15.2)

Au 31 décembre 2005, aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé et 323 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 459 000 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Réserves et résultat consolidé

Ce poste inclut le résultat consolidé constitué par le report à nouveau, le résultat de l'exercice, les réserves indisponibles, et les autres réserves. Le poste de réserves indisponibles a été constitué par prélèvement sur les primes liées au capital lors d'une opération de restructuration du capital de la Société en juin 2002 ayant pris la forme d'une élévation puis d'une réduction du nominal des actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves sont destinées à être incorporées au capital lors de l'exercice des bons et options de souscription d'actions existants antérieurement à la restructuration du capital, pour refléter l'élévation de la valeur nominale. Les autres réserves correspondent aux résultats de cession des actions propres détenues par le Groupe.

	Au 31 décembre	
	2005	2004
Report à nouveau déficitaire.....	(68 282)	(54 499)
Résultat de l'exercice.....	(15 508)	(13 783)
Réserves indisponibles.....	68	68
Autres réserves.....	5	-
Total réserves et résultat consolidé.....	(83 717)	(68 214)

Ecart de conversion

La rubrique « écart de conversion » est utilisée pour enregistrer les écarts de conversion provenant des écarts de change générés lors de la conversion des états financiers des filiales étrangères dans la monnaie fonctionnelle du Groupe. Les écarts de conversion s'élèvent à €(8 000) et €(2 000) respectivement aux 31 décembre 2005 et au 31 décembre 2004.

Paiement en actions

Cette rubrique correspond aux rémunérations octroyées aux salariés et à certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) sous la forme de transactions dont le paiement est indexé sur actions (options de souscription d'actions et bons de souscription d'actions). Ces éléments sont décrits dans les notes 15.1 et 15.2. Les paiements en actions s'élèvent à €1 635 000 et €1 091 000 respectivement aux 31 décembre 2005 et au 31 décembre 2004.

16. AVANTAGE AU PERSONNEL ET REMUNERATION**16.1. Options de souscriptions ou d'achat d'actions**

Le Groupe a mis en place un plan d'intéressement des salariés et des administrateurs sociaux au capital prévoyant l'attribution d'options de souscription d'actions incessibles. Les options de souscription d'actions sont consenties au profit des bénéficiaires, à des dates différentes, par le Conseil d'administration sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du Groupe.

Le prix de souscription des options donnant droit à des actions est déterminé le jour où les options sont attribuées par le Conseil d'administration, étant précisé que ce prix ne peut être inférieur, tant pour la souscription d'actions nouvelles que pour l'achat d'actions existantes, au plus élevé des prix minimum déterminés par les dispositions légales en vigueur dans chaque pays, ceci pour tenir compte des différences

pouvant exister entre les réglementations fiscales et sociales des pays auxquels ces bénéficiaires peuvent être rattachés.

Les options consenties peuvent, sans distinction entre les bénéficiaires et en l'absence d'une décision dérogatoire du Conseil d'administration, être levées par les bénéficiaires, soit partiellement, soit en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux du Groupe. En tout état de cause, les options devront être levées par les bénéficiaires dans un délai maximum de 6 années suivant la date de leur attribution. Le Conseil d'administration peut réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi. Les actions du Groupe achetées ou souscrites par les bénéficiaires ne pourront pas être cédées avant l'expiration d'un délai de quatre années suivant la date d'attribution des options.

Depuis la mise en place du plan, un certain nombre d'options ont été attribuées selon les modalités suivantes :

En mai 1999, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social du Groupe. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004, de sorte que le conseil ne peut attribuer d'options sous cette autorisation depuis cette date.

L'Assemblée générale extraordinaire du 5 juin 2002 a autorisé, jusqu'au 5 août 2005, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 600 000 actions du Groupe.

L'Assemblée générale extraordinaire du 1er juin 2005 a autorisé, jusqu'au 31 août 2007, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 1 500 000 actions du Groupe.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au 31 décembre 2005, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans s'établissent comme suit:

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par option	Nombre total d'actions	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en €	Nombre d'options annulées	Options en circulation au 31 décembre 2005	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options au 31 décembre 2005
Plan autorisé par l'assemblée générale du 28 mai 1999 :									
12-juil-00	75 900	3	227 700	12-juil-03	11-juil-06	58,97	62 150	13 750	41 250
14-sept-00	5 000	3	15 000	N/A	13-sept-06	62,08	5 000	0	0
02-nov-00	49 000	3	147 000	N/A	01-nov-06	73,63	49 000	0	0
01-févr-01	8 000	3	24 000	01-févr-04	31-janv-07	79,80	3 000	5 000	15 000
19-juil-01	26 000	3	78 000	19-juil-04	18-juil-07	62,08	20 500	5 500	16 500
14-déc-01	27 450	3	82 350	14-déc-04	13-déc-07	48,42	21 850	5 600	16 800
17-avr-02	72 750	3	218 250	17-avr-05	16-avr-08	49,72	42 400	30 350	91 050
24-juil-02	14 000	1	14 000	24-juil-05	23-juil-08	16,57	11 000	3 000	3 000
03-oct-02	5 200	1	5 200	03-oct-05	02-oct-08	14,10	700	4 500	4 500
13-nov-02	171 300	1	171 300	(1)	12-nov-08	15,67	52 800	118 500	118 500
12-déc-02	181 200	1	181 200	(1)	11-déc-08	16,10	152 200	29 000	29 000
15-avr-03	83 000	1	83 000	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	83 000	83 000
23-juil-03	19 200	1	19 200	23-juil-06	22-juil-09	5,12	1 900	17 300	17 300
<i>Sous total</i>	738 000		1 266 200				422 500	315 500	435 900
Plan autorisé par l'assemblée générale du 5 juin 2002 :									
24-juil-02	30 000	1	30 000	N/A	23-juil-08	16,57	30 000	0	0
15-avr-03	200 000	1	200 000	(2)	14-avr-09	2,02	135 000	65 000	65 000
19-oct-04	84 700	1	84 700	19-oct-07	18-oct-10	3,60	0	84 700	84 700
20-déc-04	16 900	1	16 900	20-déc-07	19-déc-10	3,63	0	16 900	16 900
6-avr-05	207 000	1	207 000	6-avr-08	5-avr-11	4,08	1 500	205 500	205 500
2-juin-05	227 500	1	227 500	2-juin-08	1-juin-11	4,10	0	227 500	227 500
<i>Sous total</i>	766 100		766 100				166 500	599 600	599 600
Plan autorisé par l'assemblée générale du 1 juin 2005 :									
2-juin-05	186 500	1	186 500	2-juin-08	1-juin-11	4,10	0	186 500	186 500
5-juil-05	156 000	1	156 000	5-juil-08	4-juil-11	3,93	0	156 000	156 000
13-oct-05	24 200	1	24 200	13-oct-08	12-oct-11	4,07	0	24 200	24 200
15-déc-05	15 000	1	15 000	15-déc-08	14-déc-11	3,53	0	15 000	15 000
<i>Sous total</i>	381 700		381 700				0	381 700	381 700
TOTAL	1 885 800		2 414 000				589 000	1 296 800	1 417 200

(1) Ces options sont exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1^{er} août 2003 et le 12 décembre 2005.

(2) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions du Groupe.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Aucune option n'a été exercée au 31 décembre 2005. Il est précisé que dans le cadre de l'exemption prévue par la norme IFRS 1 sur l'application de la norme IFRS 2, seuls les plans d'option de souscription d'actions attribués après le 7 novembre 2002 et dont les droits ne sont pas encore acquis au 1er Janvier 2005 ont été valorisés, ce qui représente un total de 1 571 000 options sur les 1 885 000 options attribuées et 1 175 100 options sur les 1 296 800 options en circulation au 31 décembre 2005.

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

Au 31 décembre 2005		
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	657 500	12,58
Attribuées pendant la période	816 200	4,05
Annulées pendant la période	176 900	9,92
Exercées pendant la période	-	-
Expirées pendant la période	-	-
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾⁽²⁾	1 296 800	7,57
Exerçables à la fin de la période	215 200	26,80

(1) Dans le solde sont incluses 67 700 options donnant droit à 188 100 actions qui n'ont pas été comptabilisées conformément à IFRS 2 puisqu'elles ont été attribuées avant le 7 novembre 2002. Ces options n'ont pas été ultérieurement modifiées et par conséquent n'ont pas été comptabilisées conformément à IFRS2.

(2) La durée de vie moyenne pondérée pour les options en circulation au 31 décembre 2005 se situe entre 4 et 5 ans et au 31 décembre 2004 entre 3 et 4 ans.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les options en circulation au 31 décembre 2005 ont les prix d'exercice suivants:

Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Au 31 décembre	
		2005	2004
		Nombre d'options	Nombre d'options
11-juil-06	58,97	13 750	13 150
31-janv-07	79,80	5 000	5 000
18-juil-07	62,08	5 500	5 500
13-déc-07	48,42	5 600	5 600
16-avr-08	49,72	30 350	30 350
23-juil-08	16,57	3 000	3 000
02-oct-08	14,10	4 500	5 200
12-nov-08	15,67	118 500	142 500
11-déc-08	16,10	29 000	104 000
14-avr-09	2,02	148 000	223 000
22-juil-09	5,12	17 300	18 000
18-oct-10	3,60	84 700	84 700
19-déc-10	3,63	16 900	16 900
05-avr-11	4,08	205 500	-
01-juin-11	4,10	414 000	-
04-juil-11	3,93	156 000	-
12-juil-11	4,07	24 200	-
14-déc-11	3,53	15 000	-
Total		1 296 800	657 500

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Conformément à la norme IFRS2, les options et bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution. Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont les suivantes :

Modèle d'évaluation retenu	Black & Sholes
Hypothèse de volatilité du titre NicOx:	
Pour les options attribuées avant le 01/07/2005 :	50%
Pour les options attribuées après le 01/07/2005 :	46%
Hypothèse de taux sans risque à la maturité moyenne des exercices d'options (6 ans) :	
Date d'octroi	Taux en %
13/11/2002	4,00
12/12/2002	4,05
15/04/2003	3,70
23/07/2003	3,45
19/10/2004	3,30
20/12/2004	3,20
06/04/2005	3,15
02/06/2005	2,75
05/07/2005	2,70
13/10/2005	2,90
15/12/2005 ⁽¹⁾	3,00 / 3,10
Hypothèse de taux de dividende moyen de l'action NicOx	
	0%
Hypothèse de taux de rotation de l'effectif cadre	
	fort
Hypothèse Taux de rotation de l'effectif non cadre	
	faible

(1) Dont 3% pour les bons de souscription d'action et 3,10 % pour les options de souscription d'actions.

La volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx et d'un échantillon de sociétés comparables, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances particulières de la vie du titre.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial d'options	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2005	Nombre attendu d'options exerçables	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €					
							en €	antérieur à 2004	2004	2005	2006	2007
13/11/2002	01/01/2005			12 150	12 150	110 322	58 414	51 766	141	-	-	-
13/11/2002	01/05/2005	171 300	15,67	26 850	26 850	243 798	111 877	99 145	32 777	-	-	-
13/11/2002	01/08/2005			1 500	1 500	13 620	5 670	5 025	2 924	-	-	-
13/11/2002	14/11/2005			24 000	24 000	217 920	82 043	72 706	63 171	-	-	-
12/12/2002	01/08/2005			181 200	16,10	9 000	9 000	70 740	28 208	26 886	15 647	-
12/12/2002	12/12/2005			20 000	20 000	157 200	55 027	52 448	49 725	-	-	-
15/04/2003	15/04/2006	283 000	2,02	148 000	145 631	160 194	38 002	53 495	53 349	15 347	-	-
23/07/2003	23/07/2006	19 200	5,12	17 300	16 782	44 408	6 582	14 963	14 922	8 340	-	-
19/10/2004	19/10/2007	84 700	3,60	84 700	76 470	165 175	-	11 012	55 058	55 058	44 047	-
20/12/2004	20/12/2007	16 900	3,63	16 900	15 298	30 137	-	303	10 046	10 046	9 743	-
06/04/2005	07/04/2008	205 500	4,08	205 500	180 518	381 664	-	-	93 589	126 989	126 989	34 096
02/06/2005	03/06/2008	414 000	4,10	414 000	362 697	707 892	-	-	136 803	235 534	235 534	100 021
05/07/2005	06/07/2008	156 000	3,93	156 000	136 850	237 000	-	-	38 672	78 856	78 856	40 616
13/10/2005	14/10/2008	24 200	4,07	24 200	19 244	35 586	-	-	2 563	11 840	11 840	9 342
15/12/2005	16/12/2008	15 000	3,53	15 000	12 681	19 951	-	-	291	6 638	6 638	6 383
		1 571 000		1 175 100	1 059 671	2 595 607	385 823	387 749	569 678	548 648	513 647	190 458

L'impact de la valorisation des stock-options sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €1 343 000 et à €(302 000) au 31 décembre 2005. La différence entre la charge de l'exercice estimée € (570 000) et la charge comptabilisé € (302 000) s'explique par une correction sur l'exercice des charges reconnues antérieurement du fait des changements d'hypothèses et des options annulées au cours de l'exercice.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

16.2 Bons de souscription d'actions (BSA)

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2005 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	juin 2001	juin 2003	juin 2004 ⁽⁴⁾	juin 2005 ⁽⁴⁾	juin 2005 ⁽⁴⁾
<u>Bénéficiaires</u>	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateur, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière
Date de souscription	juillet 2001	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005
Nombre de BSA souscrits	68 000	85 000	35 000	130 000	5 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	(1)	juillet 2003	(2)	(3)	31 mai 2006
Date d'expiration	19 juillet 2006	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010
Nombre d'actions par BSA	3	1	1	1	1
Prix d'exercice par action	€22,06	€5,20	€3,94	€4,08	€3,53
Au 31 décembre 2005:					
BSA exercés	-	-	-	-	-
BSA en circulation	68 000	85 000	35 000	130 000	5 000
Actions à émettre	204 000	85 000	35 000	130 000	5 000

(1) Ces bons sont exerçables par tranche annuelle d'un cinquième pour les experts, et par une première tranche de 5 000 BSA suivie de quatre tranches annuelles égales pour les administrateurs.

(2) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils seront exerçables en trois tranches de 5 000 bons, à compter du 1^{er} janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1^{er} janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1^{er} janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.

(3) 125 000 BSA sont exerçables immédiatement et 5 000 BSA sont exerçables à compter du 31 mai 2006.

(4) Ces plans ont été valorisés dans le cadre de l'exemption accordée par la norme IFRS 1 à l'application de la norme IFRS 2.

Conformément à la norme IFRS2, les bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont identiques aux hypothèses retenues pour la valorisation des options de souscription d'action et sont détaillées en note 16.1, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » définie par la norme IFRS 2.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

	Au 31 décembre 2005	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période.....	188 000	27,02
Attribuées pendant la période.....	135 000	4,06
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	-	-
En circulation à la fin de la période.....	323 000	17,42
Exerçables à la fin de la période.....	303 000	8,42

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

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial de BSA	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2005	Nombre attendu d'options exerçables	Coût total attendu du plan	Répartition de la charge par exercice En €				
							2004	2005	2006	2007	2008
19/10/2004	19/10/2004	20 000	3,94	-	20 000	37 800	37 800	-	-	-	-
19/10/2004	01/01/2005	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	-	-	-	-
19/10/2004	01/01/2006	5 000	3,94	-	5 000	9 450	1 571	7 857	22	-	-
19/10/2004	01/01/2007	5 000	3,94	5 000	5 000	9 450	858	4 290	4 302	-	-
02/06/2005	02/06/2005	125 000	4,08	-	125 000	224 184	-	224 184	-	-	-
02/06/2005	31/05/2006	5 000	4,08	5 000	5 000	8 967	-	5 237	3 730	-	-
15/12/2005	31/05/2006	5 000	3,53	5 000	5 000	7 153	-	685	6 468	-	-
		170 000		15 000	170 000	306 454	49 679	242 253	14 522	-	-

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €292 000 et à €(243 000) au 31 décembre 2005.

16.3. Avantages postérieurs à l'emploi

Retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans cette société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie lors de son départ en retraite d'une indemnité égale à trois dixième de mois par année à compter de la date d'entrée dans la société à hauteur de neuf mois de salaires maximum. La charge nette comptabilisée au titre du régime de retraite s'élève à €8 000 au 31 décembre 2005 et à €23 000 au 30 décembre 2004. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2005 s'élève à €61 000 au 31 décembre 2005 et à €53 000 au 31 décembre 2004.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des obligations au titre des régimes d'avantage postérieurs à l'emploi sont les suivantes:

	Au 31 décembre	
	2005	2004
Taux d'actualisation	4,39%	2,46%
Augmentations futures des salaires	1,50%	1,50%
Inflation	INSEE 2004	INSEE 2004

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à €631 000 au 31 décembre 2005 et à €643 000 au 31 décembre 2004.

TFR

En conformité avec la loi italienne sur la sécurité sociale, le Groupe provisionne les salaires différés au titre du TFR (Trattamento Fine di Rapporto) dus aux salariés de sa filiale italienne. Cette provision est réévaluée chaque année en conformité avec les dispositions légales et les contrats de travail des salariés. Ces salaires différés seront versés aux salariés lors de leur départ de la société quelle qu'en soit la raison. La valeur actualisée de l'obligation s'élève à €199 000 au 31 décembre 2005 (€249 000 au 31 décembre 2004).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des obligations au titre du TFR des régimes d'avantage postérieurs à l'emploi sont les suivantes:

	Au 31 décembre 2005
Taux d'actualisation.....	4,10%
Augmentations futures des salaires	4,50%
Inflation	2,10%

17. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

	Litiges salariés	Avantages postérieurs à l'emploi ⁽¹⁾	Loyers	Total
(En milliers d'€)				
Au 1 ^{er} janvier 2005.....	350	53	38	441
Dotations de l'exercice	-	14	-	14
Utilisations.....	-	-	(34)	(34)
Reprises de provisions devenues sans objet.....	-	(6)	-	(6)
Au 31 décembre 2005	350	61	4	415
Courant 2005	350	-	4	354
Non courant 2005.....	-	61	-	61
Total.....	350	61	4	415
Courant 2004	350	-	38	388
Non courant 2004.....	-	53	-	53
Total.....	350	53	38	441

(1) voir note 16.3.

Le Groupe a enregistré au 31 décembre 2004 une provision pour risque de €350 000 concernant un litige avec un ancien salarié de la filiale italienne. Ce salarié a assigné NicOx S.A et sa filiale italienne en sollicitant leur condamnation conjointe et solidaire à lui verser une indemnisation au titre de son licenciement qu'il estime injustifié, faisant valoir qu'il a été privé du bénéfice de la procédure applicable aux licenciements disciplinaires. Par ailleurs, ce salarié réclame la rémunération d'une activité inventive, cette dernière demande n'étant pas chiffrée. Le calendrier de procédure n'est pas fixé à ce jour dans cette affaire, à l'exception d'une audience en vue de l'examen des pièces convoquée pour le 28 mars 2006.

Suite à la sous-location en 2004 et jusqu'au terme du bail, des bureaux de sa filiale américaine qui avaient été fermés en 2003, le Groupe a, au 31 décembre 2005, ramené à €4 000 la provision pour risques et charges correspondant aux échéances de loyers minimales futures au titre des contrats de location des bureaux de la filiale américaine et de certains équipements. Il est précisé que la personne morale NicOx Inc. n'a pas été liquidée et demeure dans le périmètre de consolidation.

Au 1er janvier 2004, le Groupe a opté pour la comptabilisation de ses engagements en matière d'indemnités de fin de carrière afin de se conformer à la norme IAS19. La méthode d'évaluation de la provision retenue est la méthode rétrospective des unités de crédit projetées avec salaires de fin de carrière. La provision ainsi calculée représente la valeur probable des droits acquis, de façon irrémédiable ou non, évalués en tenant compte des augmentations de salaires jusqu'à l'âge de départ à la retraite, des probabilités de taux de rotation de l'effectif et de survie. Les hypothèses de calcul actuariel retenues sont détaillées en note 16.3.

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €3 328 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2005. En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €2 643 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2005. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison des incertitudes liées à la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2005.

18. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à €558 000 et €2 231 000 au 31 décembre 2005 et au 31 décembre 2004. Ils correspondent, d'une part au paiement de USD 2 millions reçus de la société Axcan en rémunération des droits accordés au titre de l'accord de co-développement et de licence signé en 2002, et d'autre part aux paiements initiaux de € 2 millions provenant de l'accord de recherche, option, développement et licence signé avec Pfizer, dont € 1 million ont été réglés à la signature du contrat en septembre 2004 et €1 million ont été versé six mois après la signature de l'accord.

Ces montants ont été comptabilisés en produits constatés d'avance en 2002 pour Axcan et en 2004 pour Pfizer. Ils sont étalés à compter de février 2003 pour Axcan et de septembre 2004 pour Pfizer, sur la durée d'implication active du Groupe dans les programmes de recherche et de développement prévus aux contrats, étant précisé que la durée d'implication du Groupe est variable selon les avancées et les résultats obtenus comme indiqué en note 3. A ce titre, un montant de €340 000 relatif au contrat avec Axcan et de €1 333 000 relatif au contrat avec Pfizer ont été comptabilisés en produit de recherche et développement au cours de l'exercice 2005.

Au 31 décembre 2005, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit:

Co-contractant	Versement initial	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2005
(en milliers d'€)			
Axcan.....	1 981	340	554
Pfizer.....	2 000	1 333	-
Autres.....	-	-	4
Total	3 981	1 673	558

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

19. ENGAGEMENTS

Engagements reçus

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuels de redevances conditionnées à la réalisation d'événements futurs, comme indiqué en Note 4.

Engagements donnés

Les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Paiements dus par période			
		Total	(en milliers d'€)		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location simple	19.1	1 035	581	454	-
Contrats de location financement (1)	19.2	42	22	20	-
Contrats de sous-traitance et maintenance	19.3	248	229	19	-
Engagements de R&D	19.4	10 669	9 968	701	-
Total		11 994	10 800	1 194	

(1) L'impact de l'actualisation des engagements de location financement au 31 décembre 2005 est non significatif et par conséquent n'a pas été calculé.

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D	19.4	10 106
Autres engagements de R&D	19.4	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires	19.5	4 391
Total		15 008

En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que le Groupe soit amené à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

Cautions	Notes	Total (en milliers d'€)
Cautions bancaires	19.6	263
Total		263

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

A la connaissance du Groupe, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus, et décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

19.1. Contrats de location simple

Le Groupe loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. Le bail de la société-mère, NicOx S.A., effectif à compter du 1er 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 1er 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. Ce bail ne constitue plus un engagement hors bilan à la clôture de l'exercice dans la mesure où cet engagement est partiellement couvert par un contrat de sous-location signé en juillet 2004. Le solde des loyers à payer non-couverts par ce contrat est intégralement provisionné dans les comptes au 31 décembre 2005 (voir note 17).

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 581 000 au 31 décembre 2006, € 315 000 au 31 décembre 2007, et € 139 000 au 31 décembre 2008 et au-delà, soit au total € 1 035 000. Le total des paiements minimaux à recevoir au titre du contrat de sous location non résiliable des locaux de la filiale américaine s'élève à € 8 000 au 31 décembre 2005. Ce contrat de sous location prendra fin au 28 février 2006.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2005, et 31 décembre 2004 s'élèvent respectivement à € 442 000, et € 391 000.

19.2. Contrats de location financement

Le Groupe finance l'acquisition de certains équipements au travers de contrats de location financement. Ces équipements figurent en immobilisations corporelles pour un montant de € 159 000 au 31 décembre 2005 et € 306 000 au 31 décembre 2004. Au 31 décembre 2005, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à € 101 000 et la dotation aux amortissements à € 37 000.

Les redevances annuelles minimales futures relatives à ces contrats de location financement sont de € 22 000 au 31 décembre 2006, € 17 000 au 31 décembre 2007, et € 3 000 au 31 décembre 2008, soit au total € 42 000.

19.3. Contrats de sous-traitance et de maintenance

Le Groupe fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements industriels ainsi que l'entretien et le fonctionnement d'une animalerie dans le centre de recherche à Milan. Les contrats de sous-traitance et de maintenance conclus pour une durée d'un an, et se finissant avant le 31 décembre 2006 ne sont pas retenus comme des engagements.

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 229 000 au 31 décembre 2006, € 12 000 au 31 décembre 2007 et € 7 000 au 31 décembre 2008 et au delà, soit au total € 248 000.

19.4. Engagements de Recherche et Développement

Le Groupe conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 9 968 000 au 31

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

décembre 2006, €506 000 au 31 décembre 2007, €195 000 au 31 décembre 2008, soit au total €10 669 000.

Certains accords prévoient que, dans le cas où les résultats obtenus seraient brevetables, le Groupe pourrait disposer de cette propriété intellectuelle moyennant une rémunération pour les universités et centres de recherche impliqués dans ces travaux dont les conditions seraient négociées ultérieurement entre les parties.

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès le Groupe pourrait être amené à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €10 106 000 (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants en dollars US).

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

19.5. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

Le Groupe a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, le Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €4 391 000 (au taux de change du 31 décembre 2005 pour les montants en dollar US).

19.6. Cautions

En avril 2000, une caution bancaire pour le compte de NicOx SA, 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 le Groupe 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 €118 000 pour une durée de 2 ans. Au cours du deuxième semestre 2005, NicOx SA a obtenu la main levée de cette caution auprès de l'administration fiscale.

En mars 2003, une caution pour un montant de €263 000 a été mise en place à la demande de l'administration fiscale italienne. A ce titre, la société NicOx S.A. a souscrit une assurance auprès de la société italienne Toro Assicurazione afin de garantir le règlement de la créance de TVA que le Groupe détenait au 31 décembre 2002 sur l'Etat italien par l'intermédiaire de son représentant fiscal en Italie. Cette caution a été mise en place pour une durée de 5 ans.

19.7. Autres contrats ayant un impact financier indéterminé

Le Groupe a signé un certain nombre de contrats avec des prestataires de services, notamment pour le développement de méthodes de synthèse des composés de NicOx, lesquels accords comportent une obligation d'approvisionnement auprès de ces prestataires (ou de paiements compensatoires) dont l'impact financier pour NicOx n'est pas chiffrable au 31 décembre 2005.

Le Groupe, dans le cadre d'un accord avec la Communauté Européenne à effet du 29 décembre 2004, participera pendant cinq ans à un programme européen de recherche sur l'oxyde nitrique et les processus inflammatoires (EICOSANOX). Il est estimé que ce projet aura, sur les cinq prochaines années, un coût pour NicOx d'environ €749 000. Au titre de ce projet, la Commission Européenne octroiera à NicOx une subvention de €377 000. La subvention reçue est différée pour être comptabilisée dans le compte de résultat sur la période où elle compensera les coûts pour lesquels elle a été consentie. En 2005, les charges supportées

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

par NicOx, au titre de ce projet, se sont élevées à €90 000 et une première avance de €96 000 a été perçue par NicOx.

Dans le cadre de cet accord, NicOx bénéficie d'une option de licence exclusive et mondiale de tout brevet développé dans le cadre de travaux portant sur ses composés et devra, dans l'hypothèse d'une levée d'option, verser à l'inventeur une redevance de 0,5% portant sur les ventes de produits couverts par ledit brevet, dans la limite d'un montant maximum de €250 000 par brevet. Il n'est pas possible à ce jour de quantifier plus précisément le coût de ce projet pour NicOx ou d'évaluer le montant des redevances de brevet éventuelles.

20. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

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

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

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

Risque de devise

La devise dans laquelle NicOx effectue sa communication financière est l'euro. La majorité des dépenses du Groupe sont libellées en euros. Certaines dépenses liées aux activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis et certains revenus provenant des accords avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont libellés en dollars américains. Environ 32 % des dépenses opérationnelles et 13 % des produits de recherche et développement du Groupe sont réalisés en dollars américains, et respectivement 50 % et 87 % en euros. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. NicOx détient également un compte bancaire libellé en dollar et converti en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture. Les avoirs sur ce compte sont non significatifs et par conséquent, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur la valorisation de cet actif à la date de chaque clôture.

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

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

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

	Contrevaleur €des postes de bilan exprimés en USD	Contrevaleur €des postes de bilan exprimés en GBP	Total
Actifs.....	1 097 194	68 437	1 165 631
Passifs.....	(3 227 683)	(1 185 151)	(4 412 834)
Positions hors bilan.....	(7 070 188)	(1 759 589)	(8 829 777)
Position nette globale ...	(9 200 677)	(2 876 303)	(12 076 980)
Position nette en cas d'évolution défavorable	(9 259 322)	(2 903 101)	(12 162 423)

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Risque de taux d'intérêt

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

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

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

	Échéance conseillée des placements afin de maximiser la performance attendue du produit	
	de 3 mois à 6 mois	Total
Instrument financiers courants en millier d'€	7 109	7 109

Risque de liquidité

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

Risque de crédit

Dans le cadre du contrat avec le partenaire canadien Axcan, certains frais de recherche et développement encourus par le Groupe sont refacturés trimestriellement à Axcan, dans la mesure où ils ne dépassent pas le budget défini par le Comité de développement et ne nécessitent pas d'autorisation préalable. Aux termes du contrat, ces sommes seront payées au moment des paiements échelonnés dus à compter de la fin de la Phase 2a, le cas échéant par compensation avec les sommes dues par NicOx au titre des frais de développement exposés par Axcan. Il existe théoriquement un risque de non recouvrement de cette créance qui constitue l'intégralité de la rubrique créances clients du Groupe. Afin d'éviter toute contestation ultérieure, le Groupe a mis en place une procédure d'acceptation de cette créance par Axcan, par signature du responsable du projet chez Axcan de chaque facture trimestrielle et d'un récapitulatif trimestriel du montant de la créance due. Par ailleurs, Axcan est une société publique cotée au NASDAQ dont la santé financière actuelle ne pose à priori pas de difficulté. L'accord de compensation ne réduit pas pour le moment le risque de crédit dans la mesure où aucun passif n'est encore né de la collaboration avec Axcan.

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

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

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

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Juste valeur

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

21. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Suite au renforcement de l'équipe dirigeante en 2005, et notamment au recrutement du Head of R&D qui coiffe l'ensemble des départements de la Société, d'un Vice Président Drug Development, et d'un Vice Président Clinical Development, il a été constitué un Comité de direction de 7 personnes : le PDG, le Directeur Administratif et Financier, le VP Business Development (promu Vice Président Corporate Development à effet du 1 janvier 2006), du VP de la Recherche ainsi que des trois personnes pré-citées.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versé par le Groupe en 2005 aux administrateurs en fonction pendant l'année 2005 et au Comité de direction s'est élevé à €1 739 000. Au 31 décembre 2004, les rémunérations totales et avantages de toutes natures versées aux mandataires sociaux se sont élevées à € 492 000 et ont concerné 7 personnes. Ces montants sont hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat.

Le montant global des rémunérations versées au titre des exercices 2005 et 2004 se répartit comme suit :

	2005	2004
	(en milliers d'€)	
Jetons de présence	310	165
Rémunération fixe ⁽¹⁾	1 071	264
Rémunération variable.....	340	63
Avantages en nature	18	-
Total.....	1 739	492

⁽¹⁾ dont pour 2005 €60 000 versés à l'un des administrateurs de NicOx SA au titre d'un contrat de consultant (décrit dans les conventions réglementées) portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant le Groupe, en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance.

Le montant versé par le Groupe au titre des régimes à cotisation définies pour les membres du Comité de direction s'élèvent à €160 000 sur l'exercice 2005.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au 31 décembre 2005, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix en €	Nombre	Nombre actions par option	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	22,06	34 000	3	19-juil-06
Bons de souscription d'actions.....	5,20	85 000	1	22-juil-08
Bons de souscription d'actions	3,94	20 000	1	18-oct-09
Bons de souscription d'actions	4,08	120 000	1	01-juin-10
Options de souscription d'actions	2,02	100 000	1	13-avr-09
Options de souscription d'actions.....	3,60	45 000	1	18-oct-10
Options de souscription d'actions.....	3,93	156 000	1	04-juil-11
Options de souscription d'actions.....	4,08	83 000	1	05-avr-11
Options de souscription d'actions.....	4,10	218 000	1	01-juil-11
Options de souscription d'actions	15,67	67 500	1	12-nov-08
Options de souscription d'actions	49,72	20 000	3	16-avr-08
Options de souscription d'actions	58,97	8 700	3	11-juil-06
Options de souscription d'actions	62,08	5 000	3	18-juil-07

Une convention courante conclue à des conditions normales soumise aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce a été conclue au cours de l'exercice 2005 :

- Amendement au contrat de prestation de services avec NicOx Research Institute Srl en date du 20 juillet 2000 conclu 14 novembre 2005 avec effet rétroactif au 1er janvier 2005 prévoyant que le coût des services rendus par NicOx Research Institute Srl ne sera pas soumis à la rémunération prévue à l'article 2 du contrat de prestation de services du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts seront couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.

La liste et l'objet des conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues antérieurement au 1er janvier 2005 mais dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice sont les suivants :

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Research Institute Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Research Institute Srl au profit de NicOx SA sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2005, les charges comptabilisées chez NicOx Research Institute Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à €4 674 433.
- 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 SA, sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat demeure en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. le 30 juin 2003, mais ne trouve plus application depuis cette date.
- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4%. Au cours de l'exercice 2005, il n'y a eu aucun intérêt facturé à ce titre.

COMPTES CONSOLIDES - 31 DECEMBRE 2005

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx SA à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Research Institute Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.
- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx SA à NicOx Research Institute Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Research Institute Srl et de l'expertise dont dispose NicOx SA. Au titre de l'exercice 2005, NicOx SA a facturé à NicOx Research Institute Srl €59 374 au titre de cette convention.
- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Research Institute Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.

En 2004, le Conseil d'administration a autorisé la conclusion d'un contrat de consultant entre NicOx SA et l'un des ses administrateurs. Ce contrat, d'une durée d'une année, renouvelable, prendra fin le 31 décembre 2006, et porte principalement sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant le Groupe, en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance. Cette convention, qui a été conclue le 7 janvier 2005 a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 1^{er} Juin 2005.

Le Conseil d'administration en mai 2004 a autorisé la signature d'un avenant à l'accord de collaboration signé en juin 2001 avec la société Biolipox, société de recherche suédoise, avec laquelle le Groupe avait, à cette date, deux administrateurs communs. Cet accord de collaboration vise à développer de nouveaux produits pharmaceutiques NO donneurs pour le traitement de maladies respiratoires et autres indications. L'avenant, à effet du 1^{er} août 2004, a notamment modifié la répartition des revenus de licence entre les parties. Cet accord décrit en note 3.1 n'a généré aucun revenu depuis sa signature en 2001.

Il est précisé que les dispositions relatives à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou de rupture de contrat de travail à l'initiative de NicOx décrites au paragraphe 16 ci-dessus s'appliquent au Comité de direction (7 personnes au 31 décembre 2005). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser à ces personnes dans les deux cas prévus s'élèvent respectivement à €3 032 000 et à €2 446 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2005.

22. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA DATE DE CLOTURE

NEANT

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

Au titre de l'exercice 2005, les honoraires engagés par NicOx SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

Audit En €	Ernst & Young Audit	%	PriceWaterhouseCoopers Audit	%
Commissariat aux comptes et certification des comptes annuels et consolidés ⁽¹⁾	124 484	100%	74 163	100%
Prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes	0	0%	0	0%
TOTAL	124 484 (1)	100 %	74 136	100 %

(1) La somme de €124 484 versée à Ernst & Young Audit se décompose en : € 86 106 versés par la société-mère et € 38 378 versés par la filiale italienne. Aucun honoraire de commissariat aux comptes n'est dû au titre de la filiale américaine.

Au titre de l'exercice 2004, les honoraires engagés par NicOx SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposaient comme suit :

Audit En €	Ernst & Young Audit	%	PriceWaterhouseCoopers Audit	%
Commissariat aux comptes et certification des comptes annuels et consolidés ⁽¹⁾	107 396	95,55%	74 596	96,76%
Missions accessoires	5 000	4,45%	2 500	3,24%
TOT AL	112 396	100%	77 096	100%

(1) La somme de 107 396 versée à Ernst & Young Audit se décompose en : €77 096 d'honoraires versés par la société-mère et €30 300 versés par la filiale italienne. Aucun honoraire de commissariat aux comptes n'est dû au titre de la filiale américaine.

CHAPITRE 6 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

6.1.1. Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration

Règles de fonctionnement

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois à dix-huit membres nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires. En cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion. Les administrateurs, à l'exception des représentants des salariés actionnaires, doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années. Elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 75 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau président.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par décret en Conseil d'Etat. Toutefois, cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions relatives à :

- La nomination, la révocation et la fixation de la rémunération du Président du Conseil d'administration,
- La fixation de la rémunération et la révocation du Directeur Général,

- La nomination, la révocation et la fixation de la rémunération des Directeurs Généraux délégués,
- L'établissement des comptes annuels et du rapport de gestion,
- l'établissement des comptes consolidés et du rapport de gestion du Groupe s'il n'est pas inclus dans le rapport annuel.

En cas de partage des voix, la voix du Président n'est pas prépondérante. Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres. Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années renouvelable.

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne. Michele Garufi peut être contacté au 2455, route des Dolines, BP 313, 06906 Sophia-Antipolis Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Il a été coopté par le Conseil en remplacement de Laurent Ganem, démissionnaire, lors de la réunion du Conseil d'administration qui s'est tenue le 12 décembre 2002. Cette désignation a été ratifiée lors de l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est, depuis 2005, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck & Co et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. Mr. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de Biomérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Applera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine) et de Exonhit Therapeutics (société française). Jean-Luc Bélingard peut être contacté au 42, rue du Docteur Blanche 75016 Paris (IPSEN).

Jorgen Buus Lassen est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Dr. Lassen est 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 telles que, 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 NsGene A/S et Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de Bavarian Nordic A/S et Pharmexa A/S, des sociétés danoises. Il est également diplômé en médecine vétérinaire de la *Royal School of Veterinary and Agriculture Science* de Copenhague. Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Denmark (Neurosearch).

Bengt Samuelsson est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie

physiologie au *Karolinska Institute* (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu, conjointement avec un autre scientifique, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), de Life Science Analytics, Inc. (société américaine), de Apoxis SA (société suisse), de Biolipox AB (société suédoise) et de CCID Sweden (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

Frank Baldino est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Directeur Général (*Chief Executive Officer*) depuis sa création et Président (*Chairman*) du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un PhD de *Temple University* (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est président du Conseil d'administration de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), de ViroPharma, Inc. (société biopharmaceutique), de Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine), de Biotechnology Industry Organization (société américaine) et de Harvard Sleep Division. Frank Baldino peut être contacté au 145 Brandywine Parkway, West Chester PA 19380 4245 - USA (Cephalon Inc).

Vaughn Kailian est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006. Il est également Président de ViaCell, Inc., de Elixir Pharmaceuticals, Inc., de Ikaria, Inc. et de Cerimon, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), et de Windhover Information, Inc. (société américaine) ; ainsi que Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. Il a été Directeur Général de Merrell Dow pour les Etats-Unis et Directeur du Développement Commercial International du groupe Marion Merrell Dow, Inc. Vaughn Kailian peut être contacté au P.O Box 70, 1100 Fitzpatrick Lane - Bodega, CA 94922 – USA.

Göran Ando est administrateur de NicOx depuis 2004. Il a été coopté par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 20 décembre 2004, cette cooptation a été ratifiée lors de l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Ando a été Président Directeur Général de Celltech Group, plc. jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. De 1995 à 2003, le Dr. Ando a exercé les fonctions de Vice Président Exécutif et de Directeur des activités de recherche et développement de Pharmacia, lesquelles incluaient la charge des activités de production, technologie de l'information, « business development » et fusion-acquisitions. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. De nationalité suédoise, le Dr. Ando, spécialisé en médecine générale, est membre fondateur de l'American College of Rheumatology, aux Etats-Unis. Il est également administrateur de Decode Genetics, Inc. (société islandaise), d'A-bio (société singapourienne), d'Enzon, Inc. (société américaine), de Bio 1 Capital (société singapourienne), de Elan Corporation (société Irlandaise) et de Novo Nordisk (société danoise). Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française. Il est Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (société britannique). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (société américaine) et Membre du Conseil scientifique de CBio (société australienne) et de Healthcap (société suédoise). Göran Ando peut être contacté au Castle Hill House, Windsor - SL41PD Berks – UK.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les mandataires sociaux de la Société.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document, aucun conflit d'intérêt potentiel à l'égard de la Société, entre les devoirs, les administrateurs et dirigeants de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

Par ailleurs, à la date du présent document, deux mandataires sociaux sont liés à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Göran Ando avec lequel il a été conclu, en date du 7 janvier 2005, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance. Ladite convention, autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 20 décembre 2004, a été présentée dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes de la Société du 15 avril 2005 et approuvée lors de l'assemblée du 1^{er} juin 2005. Ce contrat prendra fin le 31 décembre 2006.

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu en date du 2 mars 2006, un contrat portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, Bengt Samuelsson pourrait être amené à présider deux réunions annuelles d'un comité scientifique dont la constitution est envisagée. Cette convention, soumise à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006. Les Commissaires aux comptes de la Société ont été informés de sa signature par lettre recommandée AR du 7 mars 2006.

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2005 ainsi que tout autre mandat exercés au cours des cinq dernières années.

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

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE					MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURSAU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE					MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS COURS AU CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
GARUFI Michele 03/02/1954	15/02/1996	01/06/2005	31/12/2010	PDG	Administrateur	Scharper	SpA	-Milan - Italy	6/12/1996	06/2007	Administrateur de LICA AS
					Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Milan - Italy	-	-	Administrateur de Novuspharma
BUUS LASSEN Jorgen 07/03/1934					Président Directeur Général	NeuroSearch A/S	A/S	Ballerup - Danemark	1989	Pas de date d'échéance	Président du Conseil d'administration de Zealand Pharma A/S (Danemark) de 1998 à 2002
	16/12/1998	04/06/2003	31/12/2008	Administrateur	Président du Conseil d'administration	NsGene A/S	A/S	Ballerup - Danemark	1999	Pas de date d'échéance	
					Président du Conseil d'administration	Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S	A/S	Kobenhavn V - Danemark	2003	Pas de date d'échéance	
					Administrateur	Pharmexa A/S	A/S	Horsholm - Danemark	1997	Pas de date d'échéance	
				Administrateur	Bavarian Nordic A/S	A/S	Kvistgard - Danemark	1994	Pas de date d'échéance		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE					MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURSAU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours		
ANDÖ GÖRAN 06/03/1949					Administrateur	ABio	-	Singapour – République de Singapour	14/01/2003	Pas de date d'échéance	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration de Celltech Group Ltd	
					Administrateur	Enzon	Inc	Bridgewater – USA	11/11/2004	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2008	Executive Vice President et Président de la Recherche et du Développement de Pharmacia Corp. (Peapack, New Jersey – USA) de 1995 à 2003	
	20/12/2004	01/06/2005	31/12/2010	Administrateur	Administrateur	Bio 1 Capital	-	Singapour – République de Singapour	1/11/2004	Pas de date d'échéance	Président du Conseil d'administration de Morphosys (Munich – Allemagne) de 1995 à 1999	
					Administrateur	Decode Genetics	Inc	Reykjavik – Islande	-	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2008		
					Administrateur	Elan Corporation	Plc	Dublin – Irlande	26/05/2005	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2006		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
ANDO Göran 06/03/1949					Administrateur	Novo Nordisk	A/S	Copenhague – Danemark	9/03/2005	Assemblée Générale Ordinaire annuelle 2006	
					Président du Conseil d'administration	Trigen	Ltd	London – Royaume-Uni	-	Pas de date d'échéance	
				Administrateur	Président du Conseil d'administration	Novexel	SA	Romainville – France	-	-	
			01/06/2005		Président du Conseil scientifique	Southwest Michigan First	-	Kalamazoo, Michigan – USA	-	Pas de date d'échéance	
					Membre du Conseil scientifique	CBio	Pty	Brisbane - Australie	-	Pas de date d'échéance	
					Membre du Conseil scientifique	Healthcap	AB	Stockholm - Suède	-	Pas de date d'échéance	
			20/12/2004								

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURSAU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours		
KAILIAN Vaughn 10/07/1944					Administrateur	Cephalon	Inc	Frazer, PA - USA	2005	2006 (renouvellement annuel)	Président Directeur Général et Administrateur de Cor Therapeutics, Inc. de 1990 à 2002	
				Administrateur	Président	ViaCell	Inc	Cambridge, MA - USA	2004	2008	Vice-président et Administrateur de Millennium Pharmaceuticals de 2002 à 2004	
		29/06/2001	29/06/2001	Administrateur	Président	Elixir Pharmaceuticals	Inc	Cambridge, MA - USA	2004	Pas de date d'échéance	Administrateur de Amylin, Inc. jusqu'en 2002	
					Président	Ikarria	Inc	Seattle, WA - USA	2005	Pas de date d'échéance		
					Président	Cerimon	Inc	Boston, MA - USA	2005	2006 (renouvellement annuel)		
					Administrateur	Windhover Information	Inc	Norwalk, CT - USA	2004	Pas de date d'échéance		
					Directeur associé	Deerhaven Partners	-	Bodega, CA - USA	2004	Pas de date d'échéance		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS EXCUS COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
SAMUELSSON Bengt 21/05/1934					Administrateur	Biotage AB	AB	Uppsala - Suède	2000	-	Administrateur de PharmaciaUpJohn Inc. jusqu' en 2003
					Administrateur	Biolipox	AB	Stockholm - Suède	2000	-	Administrateur de Pharmacia Corp. jusqu' en 2003
					Administrateur	LTB4 Sweden	AB	Stockholm - Suède	2004	-	Administrateur de Svenska Handelsbanken AB jusqu' en 2003
					Administrateur	Life Science Analytics	Ltd	Seranton - USA	2004	-	Administrateur de Charterhouse Ltd (Oxford - Royaume-Uni) de 2001 à 2003
		04/06/2003	31/12/2008	Administrateur		Apoxis	SA	Lausanne - Suisse	2004	-	Président du Conseil d'Administration de Nobel Foundation (Suède) de 1993 à, 2005
		16/12/1998			Administrateur	CCID Sweden	AB	Stockholm - Suède	19/10/2005	-	Administrateur de Biostratum, Inc. (USA) de 2000 à 2005
					Administrateur du Conseil scientifique	Odlander, Fredrikson & Co (HealthCap)	AB	Stockholm - Suède	1999	-	Membre d'un comité consultatif d'Apax Partner, Ltd. (Royaume-Uni) de 2002 à 2005

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	
BALDINO Franck 10/05/1953					Directeur Général et Président du Conseil d'administration	Cephalon	Inc	Frazer, PA – USA	1987 : DG et 1999 : Président du Conseil d'administration	-	
					Administrateur et membre du Comité des rémunérations	Acusphere	Inc	Cambridge, MA – USA	5/04/2001	-	
					Administrateur et Président du Comité des rémunérations	Pharmacopeia	Inc	Princeton, NJ – USA	6/04/2004	6/04/2008	
					Administrateur et membre du Comité d'audit	Viropharma	Inc	Exton, PA – USA	06/1995	05/2008	
					Administrateur	Epitome Systems	Inc	Wayne, PA – USA	-	-	
					Administrateur	Franklin Institute	-	Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Administrateur	Temple University Board of Trustees	-	Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Président du Conseil d'administration	BioAdvance	-	Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Administrateur	Quaker BioVentures, LP	-	Philadelphia, PA – USA	-	-	
					Administrateur	Harvard – Medical School Biotechnology Industry Organization (BIO)	Université	Cambridge, MA – PA	-	-	
				Administrateur		-	Washington, DC – USA	-	-		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE					MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURSAU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE						MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES
	Date de première nomination	Date du dernier renouvellement	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Ville, pays du siège social	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours		
Nom - Prénom / date de naissance					Président Directeur Général	Ipsen	S.A.	Paris - France	2005	-	Vice-Président de Pierre Fabre	
BELINGARD Jean-Luc 28/10/1948	12/12/2002	01/06/2005	31/12/2010	Administrateur	Administrateur	Laboratory Corporation of America Holdings	-	Burlington, NC - USA	1995	-	Président Directeur Général de Biomérieux - Pierre Fabre	
					Administrateur	Applera Corporation	-	Norwalk - USA	1993	-		
					Administrateur	Exonhit Therapeutics	-	Paris - France	1999	-		

Administrateurs indépendants

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil doit se composer, autant que possible pour moitié, d'administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration en vigueur entre le 7 avril 2004 et le 27 juillet 2005 avaient été fixés par le Comité des rémunérations. Ces critères étaient les suivants :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social ou, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un partenaire, investisseur, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Lors de sa séance du 27 juillet 2005, le Conseil a engagé une discussion sur les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration qui avaient été fixés par le Comité des rémunérations le 7 avril 2004, et, sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise, a décidé unanimement d'adapter ces critères afin de traduire de manière plus juste l'indépendance ou la non-indépendance des administrateurs.

Le Conseil s'est ainsi accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration, lesquels sont en vigueur depuis la date de sa délibération, le 27 juillet 2005 :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social et, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un cocontractant, investisseur détenant plus de 5% du capital social, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Sur la base des critères ainsi modifiés, le Conseil, le 27 juillet 2005, s'est accordé sur le fait que trois administrateurs doivent être considérés comme non-indépendants :

- Michele Garufi, en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson, en qualité de mandataire social de Biolipox, société à laquelle NicOx a consenti une licence ;
- Göran Ando, en qualité de consultant (étant précisé que le contrat de consultant de Göran Ando prendra fin le 31 décembre 2006),

alors que Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes de ces déclarations, deux administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard et Jorgen Buus Lassen ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs, ni aux Directeurs Généraux. Cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général de NicOx SA,
- Bengt Samuelsson et Göran Ando sont l'un et l'autre membre du Conseil consultatif (« *Advisory Board* ») de Odlander, Fredrikson & Co, AB (HealthCap) ;
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino sont, respectivement administrateur et consultant de Odlander, Fredrikson & Co, AB (HealthCap) ,

- Frank Baldino et Vaughn Kailian sont, respectivement, Président du Conseil d'administration et administrateur de Cephalon, Inc.
- Frank Baldino et Vaughn Kailian sont, respectivement, consultant et administrateur de la Société MPM.

Censeurs

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 6 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société depuis le 20 décembre 2004, date à laquelle Elizabeth Robinson a démissionné de ses fonctions de censeur pour raisons familiales. Au cours de l'année 2005, Elizabeth Robinson a exercé des fonctions d'administrateur au sein de NicOx Research Institute, Srl. En janvier 2006, elle a été désignée en qualité de Président de NicOx Research Institute Srl.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est, à la connaissance de la Société, pas atteint à ce jour.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Aux termes de l'article 13.1 des statuts, les administrateurs doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis, avec une traduction complète en langue anglaise, à l'issue de chaque réunion du Conseil d'administration. Ils sont communiqués aux administrateurs environ une semaine avant la séance du Conseil d'administration au cours de laquelle ils sont approuvés.

Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement. Il prévoit également que tous les trois ans, un administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, devra conduire une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil, le cas échéant avec l'aide d'un consultant extérieur.

La discussion annuelle du Conseil d'administration concernant son fonctionnement pour l'année 2005 s'est déroulée le 15 décembre 2005. Cette discussion a amené le Conseil à considérer que son mode de fonctionnement est satisfaisant. Au cours de l'année 2005, il n'y a pas eu de mesures prises pour conduire une évaluation formelle du Conseil d'administration.

6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé,

autant que possible pour moitié, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs devant être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.

- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Ainsi, le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.
- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et ses attributions, lesquelles incluent l'examen de tous les documents comptables ; l'examen des règles comptables et la vérification de leur application ; l'examen des procédures visant à assurer le respect de la réglementation boursière ; les relations avec les Commissaires aux comptes (notamment l'examen des candidatures, la vérification de leur indépendance, la revue de leur plans d'intervention, l'examen des recommandations formulées par les Commissaires aux comptes et de leur mise en œuvre). Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi et l'évaluation des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne visant à évaluer les procédures en vigueur et la mise en œuvre des recommandations résultant desdits audits ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du Groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Règlement intérieur précise que le Comité d'audit se compose, autant que possible, de personnes ayant des compétences financières et comptables, et pour au moins deux tiers d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité d'audit doit se réunir au moins deux fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité d'audit peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne. Il peut également recourir à des experts extérieurs.
- les modalités de fonctionnement et les attributions du Comité des rémunérations, lesquelles incluent l'examen annuel des rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, des avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions pour l'ensemble des bénéficiaires ; l'évaluation des projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; l'examen de l'augmentation annuelle de la masse salariale, la collecte des informations relatives aux rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés qu'elle contrôle . Le Règlement intérieur précise que le Comité des rémunérations se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité des rémunérations doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité des rémunérations peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- les modalités de fonctionnement du Comité de gouvernance d'entreprise et ses attributions, lesquelles comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ; l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de

gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures pour les fonctions de mandataire social ou pour des postes de Directeur salarié. Le règlement intérieur précise que le Comité de gouvernance d'entreprise se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.

- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de déclarer par écrit chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société sous dix jours;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.
- l'indication que la répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil peut être effectuée en prenant en considération l'assiduité des membres aux réunions et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

De plus, le Conseil d'administration, lors de sa séance du 15 avril 2003, a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles, suggèrent de laisser passer au moins une journée ouvrée après la diffusion d'un communiqué de presse avant d'acheter ou de vendre des titres de la Société, d'éviter les opérations d'achat et de vente rapprochées dans le temps, sauf pour l'exercice de droits sur des bons ou des options de souscription ou d'achat d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avvertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

6.1.3 Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2005, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni huit fois, étant rappelé que le règlement intérieur prévoit un minimum de quatre réunions. Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2005 se répartit comme suit :

Dates des réunions du conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
28/02/2005	6	7
28/02/2005 ⁽¹⁾	7	7
6/04/2005	7	7
02/06/2005	4	7
05/07/2005	4	7
27/07/2005	7	7
13/10/2005	6	7
15/12/2005	7	7
Total	48	56
Pourcentage	85,71	100

(1) Deux réunions du Conseil se sont tenues le même jour avec un ordre du jour différent.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, l'ensemble des documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.225-238 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'exercice 2005, notamment délibéré sur les points suivants : examen de la Société au cours de l'exercice écoulé, compte rendu des travaux des Comité d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise et composition de ces trois comités ; arrêté des comptes sociaux 2004 ; arrêtés des comptes consolidés 2004, notamment sous le format conforme aux normes IFRS ; proposition d'affectation du résultat 2004 ; examen des conventions visés aux article L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ; examen des mandats des administrateurs, des Commissaires aux comptes et du Censeur ; répartition des jetons de présence pour 2004 et 2005 ; rémunération fixe et variable du Président Directeur Général pour 2004, 2005 et 2006 ; examen du plan de développement clinique des composés NicOx et des ctivités de recherche ; point des négociations avec les partenaires potentiels de la Société ; budget pour 2005 et 2006 ; convocation d'une assemblée générale ordinaire et d'une assemblée générale extraordinaire ; rapport du Conseil sur les résolutions soumises aux assemblées ; rapport spécial sur les options de souscription d'actions ; rapport sur le fonctionnement du Conseil et sur le contrôle interne ; rapport de gestion pour 2004 ; évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; attributions d'options de souscription d'actions ; examen du plan de recrutement ; désignation du Président du Conseil d'administration et de la Direction Générale de la Société ; indemnité en cas de révocation du Président Directeur Général et de rupture du contrat de travail de certains salariés ; utilisation du programme de rachat d'actions propres ; attribution de bons de souscription d'actions ; approbation des résultats semestriels ; convocation des assemblées de porteurs de bons de souscription d'actions ; « *business plan* » 2006 – 2010 ; objectifs de la société pour 2006 ; approbation préalable de conventions soumises à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce ; contrat modifié avec la Société Générale pour la gestion du programme de rachat d'actions propres ; évaluation annuelle du fonctionnement du Conseil d'administration ; mise à jour du règlement intérieur du Conseil d'administration ; discussion annuelle sur les risques auxquels la Société est exposée ; examen des états fournis par les administrateurs concernant leurs liens avec la Société ; point de l'assurance responsabilité des mandataires sociaux ; calendrier des réunions du Conseil d'administration et des comités en 2006.

6.1.4. Direction générale

La Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur Général. Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la Direction générale est effectué par le Conseil d'administration lors de la désignation de son Président. Les actionnaires et les tiers en sont informés dans les conditions réglementaires. L'option retenue par le Conseil d'administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'administration ou à l'expiration du mandat du Directeur Général. Lorsque la direction générale de la société est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions relatives au Directeur Général lui sont applicables.

Le Conseil d'administration, lorsqu'il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat qui ne peut excéder celle du mandat du Président. Il détermine sa rémunération. Le Directeur Général doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Le Directeur Général représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

L'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi qui venait à expiration à l'issue de cette assemblée pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 2 juin 2005, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 2 juin 2005, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à six années prenant fin à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005.

Lors de ladite séance du 2 juin 2005, le Conseil a confirmé les conditions de rémunération du Président Directeur Général pour l'année 2005 (voir paragraphe 6.3.1) et, conformément aux recommandations du Comité des rémunérations, s'est accordé pour qu'en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute, celui-ci recevra une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 15 décembre 2005, a fixé la rémunération du Président Directeur Général pour 2006 comme il est dit au paragraphe 6.3.1.

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeur Général délégué.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés au Directeur Général délégué. Le Conseil fixe sa rémunération. Lorsque le Directeur Général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les Directeurs Généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général. Le nombre maximum des Directeurs Généraux délégués est fixé à cinq.

Les Directeurs Généraux délégués doivent être âgés de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général délégué sera nommé.

La Société n'a pas eu, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués

6.1.5 Comité de direction

Le Comité de direction de NicOx se compose de 7 personnes au 31 décembre 2005.

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (52)	1996	Président Directeur Général
Eric Castaldi (41)	1998	Directeur Financier
Damian Marron (43)	2002	Vice President Corporate Development
Ali Raza (48)	2005	Head of Research & Development
Staffan Strömberg (38)	2005	Vice President Drug Development
Ennio Ongini (54)	2000	Vice President de la Recherche
Maarten Beekman (46)	2005	Vice President Clinical Development

Michele Garufi est Président Directeur Général. Il a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique britannique et de Relivia Srl, société italienne. Michele Garufi peut être contacté au 2455, route des Dolines, BP 313, 06906 Sophia-Antipolis Valbonne (NicOx SA).

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

Damian Marron est Vice Président Corporate Development. Damian Marron a obtenu son diplôme en pharmacologie avec mention de l'Université de Liverpool en 1985 et l'a complété par des travaux de recherche dans le domaine des anticorps monoclonaux au sein du service de radiothérapie cancéreuse de l'Université. Damian Marron a une grande expérience de l'industrie pharmaceutique au niveau international, en particulier dans les domaines des licences, de la recherche et développement et, des ventes et marketing. Avant de rejoindre NicOx en 2002, Damian Marron était, depuis 1997, à la tête de la division européenne de Business Development chez 3M Pharmaceuticals. Il a été responsable de plusieurs accords de licence et distribution. De 1995 à 1997, il a occupé le poste de Responsable du Bureau du Royaume-Uni au sein de Orphan Europe, société spécialisée dans les médicaments orphelins. De 1992 à 1995, il a travaillé pour Rhône-Poulenc Rorer, d'abord comme Coordinateur de Recherche Clinique Senior en oncologie puis comme Responsable des Opérations Cliniques au sein de la joint venture Chugai-Rhône-Poulenc. Entre 1987 et 1992, il a occupé les fonctions d'attaché de Recherche Clinique dans le domaine du système nerveux central et de chercheur en biologie cellulaire chez Glaxo.

Ali Raza, en qualité de « *Head of Research and Development* », est responsable des départements de Recherche, « *Drug Development* » et de Développement Clinique. Son rôle consiste à définir la stratégie de développement des produits NicOx ainsi qu'à assurer le management opérationnel de la Recherche et du

Développement. Avant de rejoindre NicOx, le Dr. Ali Raza était « *Head of Clinical Development and Regulatory Affairs* » chez Renovo Ltd., Manchester, Royaume Uni. Auparavant, il avait passé 14 années chez AstraZeneca, où il avait occupé diverses positions au Royaume Uni, aux Etats-Unis, au Canada et en Suède. Plus récemment, il était « *Head of Clinical Sciences* » au siège de la compagnie pour les domaines thérapeutiques cardiovasculaire et gastroentérologie. Avant cela, il avait occupé le poste de « *Chair of the Global Product Team* » pour le CRESTOR® (rosuvastatin calcium), où il a supervisé le développement du produit, depuis sa première administration chez le volontaire sain jusqu'à la soumission du dossier aux autorités aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Ce processus a été achevé en un temps exceptionnel de 3 ans et 1 mois. Le Dr. Raza a ensuite dirigé l'équipe qui a lancé le CRESTOR® en Europe et aux Etats-Unis. Avant de rejoindre AstraZeneca, il avait travaillé pour les Laboratoires Sanofi Pharmaceuticals où il a débuté sa carrière pharmaceutique. Le Dr. Ali Raza a reçu une formation de chercheur biochimiste. Après avoir obtenu son diplôme de Biochimie à l'Université de Manchester avec mention, il a poursuivi son travail de recherche post-doctoral dans le domaine des neurotoxines à l'université de Londres avant de se diriger vers la médecine. Il a obtenu son diplôme de Docteur en Médecine à l'université de Londres avec une spécialisation en Médecine Interne et en Cardiologie dans les hôpitaux universitaires de Manchester et Londres.

Staffan Stömberg est Vice Président Drug Development. Il a obtenu son diplôme de chimie au « *Royal Institute of Technology* » à Stockholm, Suède. En qualité de Vice Président « *Drug Development* », le Dr. Strömberg est responsable du développement pré-clinique et de la gestion des projets de la Société. Il supervise la chimie-formulation, la production, la pharmacocinétique et le métabolisme ainsi que l'assurance qualité. Avant de rejoindre NicOx, le Dr. Strömberg occupait la fonction de Directeur du « *Neuroscience Portfolio Optimization* » chez AstraZeneca plc., ce après avoir occupé d'autres postes au sein d'AstraZeneca dont celui de « *Project Manager* » concernant les composés donneurs d'oxyde nitrique inhibiteurs des COX. Avec 10 années d'expérience en découverte de médicaments, le Dr. Strömberg a également été « *Head of Research and Development* » chez Swedish Orphan AB où il était membre de l'équipe de direction et responsable du « *strategic portfolio management* » à toutes les étapes du développement.

Ennio Ongini est Vice Président de la Recherche. Le Dr. Ongini est diplômé de Sciences Biologiques (1975) avec une spécialisation en Pharmacologie (1980) et en Toxicologie (1985) à l'Ecole de Pharmacie de Milan, Italie. Le Dr Ongini a 25 années d'expérience en découverte de médicaments. Il a publié plus de 200 articles dans des revues dans les domaines de la chimie médicinale, de la pharmacologie et de la tolérabilité du médicament. Avant de rejoindre NicOx, Ennio Ongini a occupé diverses fonctions de direction à l'Institut de Recherche Schering-Plough dont, en dernier lieu, celle de Directeur de la Recherche à Milan, San Raffele Science Park. Il a été Senior Scientist au National Institute of Health à Rome et conférencier dans de nombreux symposiums et conférences scientifiques. De plus, il est cité comme référence dans des journaux scientifiques et est impliqué dans l'évaluation de projets de recherche pour la Communauté Européenne et des gestions de fonds.

Maarten Beekman est Vice Président Clinical Development. Il a obtenu son diplôme de Docteur en Médecine à l'Université de Utrecht, aux Pays-Bas (1987) et a débuté sa carrière dans l'Industrie Pharmaceutique en 1988 chez Eli Lilly où il a occupé la fonction de Médecin en Recherche Clinique. Il possède une grande expérience en développement clinique international, y compris les biostatistiques et la gestion de base de données, la rédaction médicale, la gestion et la formation aux procédures opérationnelles standards ainsi que la sous-traitance et la gestion des CROs. Avant de rejoindre NicOx en juillet 2005 en tant que Vice-Président Développement Clinique, il dirigeait le bureau d'i3 Research en France, une « *full service* » CRO (Paris, France). Avant cela il était « *Global Vice President, Clinical Development* » au sein d'Orion Pharma (Espoo, Finlande). De 1996 à 2001, il a occupé la fonction de Directeur Europe, Développement Clinique, chez Allergan (Sophia-Antipolis, France) et était « *Global e-Clinical Project Leader* » où il développait et appliquait sa stratégie « *e-clinical* » (Irvine, Californie). Avant d'accepter le poste de Directeur du Développement Clinique au « *Genetics Institute of Europe* » (Paris, France), une société de biotechnologie américaine, il a travaillé trois ans pour Organon Teknika en tant que Manager, Services Cliniques (Turnhout, Belgique). Pendant les six dernières années, il a développé un intérêt particulier et acquis une vaste expérience dans le développement de l'intelligence émotionnelle (INSEAD, Fontainebleau, France) et dans le « *change management* » (Henley, Royaume Uni).

Deux cadres-senior ont quitté la Société depuis le 1^{er} janvier 2005 : **Giancarlo Santus**, Vice-président en charge du Développement des Produits de NicOx, en février 2005 et **Maria Ballabio**, Directeur de la Recherche Clinique, en janvier 2006.

6.1.6 Comités de consultation *ad hoc*

A effet du 1^{er} janvier 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé de remplacer le Comité scientifique par des réunions de comités de consultation *ad hoc*, notamment aux fins de fournir une expertise pour le développement clinique des composés NicOx (« Clinical Advisory Board »). Ces comités *ad hoc* sont constitués d'experts internationaux reconnus dans leur domaine.

Le Conseil d'administration a, lors de sa séance du 28 février 2006, examiné l'éventualité de reformer un Conseil scientifique qui pourrait se réunir deux fois par an, sous la présidence de Bengt Samuelsson, administrateur de la Société.

6.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES

Le Conseil d'administration comporte trois comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil d'administration : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et le Comité de gouvernance d'entreprise.

Comité d'audit

Au cours de l'exercice 2005, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2005, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été considérés indépendants par le Conseil d'administration du 15 avril 2004 sur la base des critères d'évaluation en vigueur jusqu'au 27 juillet 2005.

Le Comité d'audit est chargé d'examiner les documents comptables ; les règles comptables mises en œuvre ; les procédures en place pour assurer le respect de la réglementation boursière et les relations avec les Commissaires aux comptes. Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du groupe et des engagements hors bilan significatifs.

Au cours de l'exercice 2005, le Comité d'audit s'est réuni à quatre reprises. Le taux de présence était 66% aux deux premières réunions, 100% à la troisième réunion et de 66% à la quatrième et dernière réunion. Les travaux du Comité d'audit ont consisté, notamment, en l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2004, notamment l'examen des engagements hors bilan, la revue des comptes semestriels 2005, la revue des principaux points d'audit, l'examen des procédures de contrôle interne, l'analyse de l'impact des nouvelles normes comptables IFRS sur les comptes de la Société, la mise en œuvre du budget de l'année 2005, la revue du budget pour 2006, l'examen des propositions d'honoraires des Commissaires aux comptes, le renouvellement du mandat de l'un des Commissaires aux comptes, Ernst & Young, l'examen de l'impact financier éventuel des litiges en cours et des provisions qui y sont relatives.

Les Commissaires aux comptes ont assisté à trois des quatre réunions du Comité d'audit en 2005. Le Directeur Financier a participé aux quatre réunions du Comité d'audit.

En février 2006, le Comité d'audit s'est réuni pour examiner les comptes annuels sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2005 ; pour entendre les Commissaires aux comptes concernant leur revue annuelle ; pour examiner une nouvelle version du projet de budget pour 2006 ; pour examiner l'opportunité de la préparation et la publication de comptes trimestriels en 2006 et pour faire le point des procédures de contrôle interne.

Comité des rémunérations

Du 1^{er} janvier au 28 février 2005, le Comité des rémunérations était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Björn Odlander. Depuis le 28 février 2005, le Comité des rémunérations se compose de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson. Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 27 juillet 2005 a considéré que Göran Ando et Bengt Samuelsson devaient être considérés comme non-indépendants suivant les critères d'indépendance qu'il a arrêtés le 27 juillet 2005, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social de Biolipox, société à laquelle NicOx a consenti une licence, et que Göran Ando était lié par un contrat de consultant avec la Société qui prendra fin le 31 décembre 2006. Lors de la précédente évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration conduite par le Conseil d'administration le 15 avril 2004, tous les membres ayant composé le Comité des rémunérations au cours de l'année 2005 ont été considérés comme indépendants au regard des critères d'évaluation en vigueur jusqu'au 27 juillet 2005, à l'exception de Björn Odlander, en raison de ses liens avec un actionnaire de la Société, HealthCap.

Le Comité des rémunérations est chargé d'examiner annuellement les rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, les avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner le plan d'attribution à long terme d'options pour l'ensemble des bénéficiaires ; d'examiner les projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* .

Au cours de l'exercice 2005, le Comité des rémunérations s'est réuni à trois reprises. Le taux de présence était de 100% aux trois réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : les niveaux de salaires des directeurs, notamment par référence à deux enquêtes portant sur les rémunérations dans l'industrie pharmaceutique en Europe et aux Etats-Unis ; la rémunération fixe et variable du Président Directeur Général ; la masse salariale pour 2005 et 2006 ; la part variable de la rémunération des directeurs ; les attributions d'options de souscription d'actions au cours de 2005 et de 2006 ; l'allocation des jetons de présence aux membres du Conseil d'administration ; l'attribution d'indemnités à l'occasion de la rupture du contrat de travail de dirigeants clé de la Société ; l'attribution de bons de souscription d'actions, les recrutements de dirigeants clé.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, ont consisté en l'attribution systématique d'options aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé des attributions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du groupe postérieurement à leur entrée en fonctions aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2005, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs faisant partie du Comité de gouvernance d'entreprise ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2005, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil le 27 juillet 2005 sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient également été reconnus indépendants lors de la délibération du Conseil d'administration du 15 avril 2004.

Les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration, l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de directeur.

Au cours de l'exercice 2005, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni à deux reprises. Le taux de présence à ces deux réunions était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, du traitement des risques, la couverture d'assurance responsabilité des mandataires sociaux, les liens pouvant exister entre les administrateurs et entre les administrateurs et le Groupe, les critères d'évaluation de l'indépendance des administrateurs.

La Société se conforme aux recommandations des rapports Bouton et Viénot en matière de gouvernement d'entreprise.

En février 2006, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni pour examiner l'opportunité de soumettre à l'approbation préalable du Conseil d'administration un contrat de consultant avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, Bengt Samuelsson pourrait être amené à présider deux réunions annuelles d'un comité scientifique dont la constitution est envisagée.

6.3 DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX (REMUNERATIONS ET AVANTAGES, OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES, BSA, BSPCE)

6.3.1 Rémunération des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versés par le Groupe au titre de 2005 aux mandataires sociaux en fonction pendant l'année 2005 (11 personnes) s'est élevé à environ € 862 679 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat) et se répartit de la façon suivante :

Mandataires sociaux	Jetons de présence		Rémunération brute				Avantages en nature	
	2004	2005	Rémunération brute fixe		variable		2004	2005
Michele Garufi (SA)	-	-	€263 575	€280 000	€63 258	€133 000	-	€4 679
Bjorn Odlander (SA)	€25 000	-	-	-	-	-	-	-
Jean-Luc Bélingard (SA)	€30 000	€60 000	-	-	-	-	-	-
Bengt Samuelsson (SA)	€25 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Frank Baldino (SA)	€25 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Jörgen Buus Lassen (SA)	€30 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Vaughn Kailian (SA)	€30 000	€50 000	-	-	-	-	-	-
Göran Ando (SA)	-	€50 000	-	€60 000 ⁽¹⁾	-	-	-	-
Maurizio Redeghieri (Srl)	€3 750	€15 000	-	-	-	-	-	-
Philippe Lindsten (Srl)	-	€15 000	-	-	-	-	-	-
Elizabeth Robinson (Srl)	-	€45 000	-	-	-	-	-	-
TOTAL	€168 750	€385 000	€263 575	€340 000	€63 258	€133 000	-	€4 679

(1) Au titre d'un contrat de consultant portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la finance, les accords de licence, la recherche et le développement, la participation aux réunions du Comité de direction décrit dans le rapport des Commissaires aux comptes du 15 avril 2005. Ce contrat, conclu le 7 janvier 2005, prendra fin le 31 décembre 2006.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 84 003 en 2005.

En mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe. Au titre de ce contrat, Bengt Samuelsson recevra €30,000 au cours de l'année 2006.

Président Directeur Général de la Société - La rémunération brute fixe versée en 2005 à Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, s'est élevée à € 280 000 contre € 263 575 en 2004, en application des délibérations du Conseil d'administration du 28 février 2005 confirmées par les délibérations du 2 juin 2005.

En application de la décision du Conseil d'administration de la Société du 28 février 2005, Michele Garufi a reçu, en 2005, un bonus de €63 258 au titre de 2004. Ce bonus, plafonné à 30% de sa rémunération brute, a été calculé en fonction des objectifs du Groupe pour 2004 lesquels incluent, notamment, la signature de deux accords de partenariat, la poursuite des études cliniques de phase II concernant NCX 4016 et NCX 701, l'initiation des études de profilage du HCT 3012 ainsi qu'une situation de trésorerie, à la fin de 2004, équivalente à celle constatée fin 2003.

Par délibération du 28 février 2005, le Conseil d'administration de la Société a fixé la rémunération fixe de Michele Garufi à € 280 000, et a décidé que la part variable de sa rémunération, fonction de la réalisation des objectifs du Groupe pour 2005, pouvait atteindre 50% de la rémunération fixe, étant précisé que lesdits objectifs du Groupe pour 2005 incluaient la finalisation d'étude de phase 2 et l'initiation d'une première étude de phase 3 sur HCT 3012, l'achèvement de l'étude de phase 2 sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sur NCX 4016, un montant de trésorerie de €50 millions au 31 décembre 2005 et le recrutement de cadres clé. Par délibération du 2 juin 2005 renouvelant Michele Garufi dans ses fonctions de Président Directeur Général en suite du renouvellement de son mandat d'administrateur, le Conseil d'administration a décidé de confirmer la rémunération pour 2005 arrêtée le 28 février 2005, y compris l'usage d'un emplacement de parking à Milan (Italie) et d'un véhicule de société (décidé par le Conseil d'administration le 19 octobre 2004 à effet du 1^{er} janvier 2005).

Le 15 décembre 2005, le Conseil d'administration, considérant que les objectifs du Groupe pour 2005 avaient été atteints à 95%, a décidé d'allouer à Michele Garufi un bonus pour 2005 de €133 000. Ainsi, pour 2005, la part variable de la rémunération a représenté 32% de la rémunération globale reçue par Michele Garufi.

Michele Garufi ne perçoit pas de jetons de présence.

Autres administrateurs de la Société - Les jetons de présence au titre de 2004 ont été répartis par le Conseil d'administration du 28 février 2005 de manière inégalitaire pour tenir compte de la participation de trois administrateurs aux travaux du Comité d'audit, étant précisé que la faculté répartition inégale des jetons de présence est prévue dans le règlement intérieur du Conseil d'administration. Ainsi, Jean-Luc Bélingard, Jörgen Buus Lassen et Vaughn Kailian ont reçu, en 2005, des jetons de présence au titre de 2004 d'un montant de €30 000 chacun. Björn Odlander, Bengt Samuelsson et Frank Baldino ont reçu, en 2005, au titre de 2004, des jetons de présence d'un montant de €25 000 chacun. Göran Ando, coopté administrateur à titre temporaire le 20 décembre 2004 n'a pas perçu de jetons de présence au titre de 2004.

Les jetons de présence au titre de 2005 ont été répartis par le Conseil d'administration du 15 décembre 2005 de manière inégalitaire pour tenir compte du fait que Jean-Luc Bélingard a présidé aux travaux du Comité d'audit. Ainsi, Bengt Samuelsson, Frank Baldino, Jörgen Buus Lassen, Vaughn Kailian et Göran Ando ont reçu, en 2005, des jetons de présence au titre de 2005 d'un montant de €50 000 chacun. Jean-Luc Bélingard, Président du Comité d'audit, a reçu, en 2005, des jetons de présence au titre de 2005 d'un montant de €60 000. Göran Ando a par ailleurs reçu, au titre de 2005, une somme de € 60 000 en exécution d'un contrat de

consultant portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance. Il est précisé qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire. Le seul administrateur pouvant bénéficier d'une indemnité de départ est Michele Garufi, le Conseil d'administration de la Société ayant décidé, par délibération du 2 juin 2005, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation.

Il n'existe pas de provision enregistrée par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages.

6.3.2 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le Conseil d'administration a attribué 120 000 options de souscription ou d'achat d'actions à un mandataire social du Groupe, son Président Directeur Général.

Au 31 décembre 2005, les options de souscription d'actions en circulation attribuées à des mandataires sociaux représentent un total de 169 000 options, chaque option permettant de souscrire une action :

Mandataires sociaux	Nombre d'options attribuées	Prix en €	Date d'expiration	Autorisation
Attribution du 13 novembre 2002				
Michele Garufi	24 000	15,67	12-nov-2008	Assemblée du 28 mai 1999
Attribution du 15 avril 2003				
Michele Garufi	25 000	2,02	14-avr-2009	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 6 avril 2005				
Michele Garufi	40 000	4,08	5-avr-2011	Assemblée du 5 juin 2002
Attribution du 2 juin 2005				
Michele Garufi	80 000	4,10	1-juin-2011	Assemblée du 5 juin 2002
TOTAL	169 000	5,43⁽¹⁾		

⁽¹⁾ correspond au prix moyen pondéré

Aucune option d'achat d'action n'a été attribuée.

Il n'y a pas eu, pendant la durée de l'exercice, de levée d'option de souscription d'actions par les mandataires sociaux du Groupe.

6.3.3 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le Conseil d'administration a émis au profit de mandataires sociaux de la Société un total de 120 000 bons de souscription d'actions, chaque bon permettant de souscrire une action.

Au 31 décembre 2005, les 259 000 bons de souscription d'actions en circulation émis au profit de mandataires sociaux représentent un total de 327 000 actions :

Mandataires sociaux	Nombre de bons de souscription d'actions émis et non encore exercés	Prix d'exercice en € par action	Date d'expiration	Nombre d'actions par bon	Nombre d'actions auxquels ces bons donnent droit
Emission juillet 2001					
Frank Baldino	17 000	22,06	19-juil-2006	3	51 000
Vaughn Kailian	17 000	22,06	19-juil-2006	3	51 000
Emission juillet 2003					
Vaughn Kailian	17 000	5,20	22-juil-2008	1	17 000
Jean-Luc Belingard	51 000	5,20	22-juil-2008	1	51 000
Frank Baldino	17 000	5,20	22-juil-2008	1	17 000
Emission octobre 2004					
Jörgen Buus Lassen	10 000	3,94	18-oct-2009	1	10 000
Bengt Samuelsson	10 000	3,94	18-oct-2009	1	10 000
Emission juin 2005					
Bengt Samuelsson	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
Frank Baldino	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
Göran Ando	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
Jean-Luc Bélingard	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
Jörgen Buus Lassen	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
Vaughn Kailian	20 000	4,08	1-juin-2010	1	20 000
TOTAL	259 000				327 000

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires;
- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

6.4 DIX PREMIERS SALARIÉS NON MANDATAIRES SOCIAUX (OPTIONS CONSENTIES ET LEVEES)

Les onze bénéficiaires salariés, non mandataires sociaux, ayant reçu le plus grand nombre d'options de souscription d'actions au cours de l'année 2005 se sont vus attribuer par les Conseils d'administration, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, un total de 429 000 options de souscription d'actions, chaque option permettant de souscrire une action à un prix moyen pondéré de €4,03. Il est précisé que deux salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessous concerne onze salariés et non dix.

Information relative aux attributions intervenues au cours de l'exercice 2005 :

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties durant l'exercice aux onze ⁽¹⁾ salariés dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions et options levées par ces derniers	Nombre d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Nombre d'actions pouvant être souscrites	Prix moyen pondéré en €	Plan N°
Options consenties, <u>durant l'exercice</u> , par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux onze ⁽¹⁾ salariés de l'émetteur et de toutes les sociétés comprises dans ce périmètre, dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties permet de souscrire le plus grand nombre d'actions (information globale)	429 000	429 000	4,03	Plan 2002 et 2005 ⁽²⁾
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	-	-	-	-

(1) Il est précisé que deux salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessous concerne onze salariés et non dix.

(2) 221 000 options consenties au cours de l'exercice aux onze premiers salariés non mandataires au titre de l'autorisation résultant de l'Assemblée Générale des actionnaires du 5 juin 2002, 208 000 options consenties au cours de l'exercice aux onze premiers salariés non mandataires au titre de l'autorisation résultant de l'Assemblée Générale des actionnaires du 1er juin 2005.

6.5 RÉMUNÉRATION ET ATTRIBUTIONS D'OPTIONS ET DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versés aux membres du comité de direction (7 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à €1 369 000 sur l'exercice 2005. NicOx a par ailleurs souscrit une police d'assurance couvrant la responsabilité des administrateurs et cadres-dirigeants à raison de leurs fonctions. Les primes versées à ce titre en 2005 se sont élevées à €81 839.

Au 31 décembre 2005, les membres du Comité de Direction détenaient également des options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 770 600 actions.

6.6 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

6.6.1. Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce

Selon délibération du 2 juin 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L.225-42-1 du Code de commerce.

Cet engagement pris au bénéfice du Président Directeur Général, Michele Garufi, sera soumis à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Il a été conclu, en date du 7 janvier 2005, un contrat de consultant avec le Docteur Göran Ando pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance. Cette convention est soumise à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce dans la mesure où le Docteur Ando a été désigné en qualité d'administrateur de la Société, par cooptation, lors de la séance du Conseil d'administration du 20 décembre 2004. Ladite convention, autorisée par Conseil d'administration lors de sa séance du 20 décembre 2004, a été présentée dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes de la Société en date du 15 avril 2005 et approuvée lors de l'assemblée du 1^{er} juin 2005, laquelle assemblée a également ratifié la cooptation de Göran Ando en qualité d'administrateur. Ce contrat prendra fin le 31 décembre 2006.

Il est par ailleurs précisé que tant l'accord cadre entre NicOx et Biolipox que ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1^{er} mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2005. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses quatre amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

L'accord prévoit que NicOx mènera les recherches concernant la stabilité, la solubilité et les composés pharmaceutiques des NO-donneurs et fournira à Biolipox les composés nécessaires aux activités spécifiées dans le programme de développement. Biolipox effectuera les études précliniques, toxicologiques, pharmaceutiques et éventuellement cliniques et exploitera les produits pharmaceutiques par le biais de licences. Dans le cas de composés développés conjointement par les deux parties, les droits de propriété intellectuelle seront détenus par NicOx et Biolipox.

Si l'une des parties contracte des licences avant le 15^{ème} anniversaire de la date de signature du contrat, le 15 janvier 2003, elle devra reverser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'à ce que la licence contractée arrive à son terme. Quatre accords spécifiques de collaboration précisent le pourcentage des revenus de la licence qui devra être reversé à l'autre partie.

L'exécution de l'avenant à l'amendement du contrat cadre précité du 15 janvier 2003 entre NicOx et Biolipox qui concerne spécifiquement le NO-Cetirizine pour application locale, avec effet au 1^{er} août 2004 s'est également poursuivi au cours de l'exercice 2005, étant rappelé que cet avenant a en particulier modifié le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amenée à reverser à NicOx. Ledit avenant, présenté dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes de la Société du 15 avril 2005 a été approuvé lors de l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx SA et Biolipox AB ont été soumises à la procédure prévue à l'article L.225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

En mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts. Dans le cadre de cet accord, Bengt Samuelsson pourrait être amené à présider deux réunions annuelles d'un comité scientifique dont la constitution est envisagée. Cette convention, soumise à la procédure de l'article L.225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006. Les Commissaires aux comptes de la Société ont été informés de sa signature par le ttre recommandée AR du 7 mars 2006.

6.6.2. Conventions visées à l'article L.225-39 du Code de commerce

Une convention courante conclue à des conditions normales soumise aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce a été conclue au cours de l'exercice 2005 :

- Amendement au contrat de prestation de services avec NicOx Research Institute Srl en date du 20 juillet 2000 conclu 14 novembre 2005 avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2005 prévoyant que le coût des services rendus par NicOx Research Institute Srl ne sera pas soumis à la rémunération prévue à l'article 2 du contrat de prestation de services du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts seront couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.

La liste et l'objet des conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues antérieurement au 1^{er} janvier 2005 mais dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice sont les suivants :

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Research Institute Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Research Institute Srl au profit de NicOx SA sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2005, les charges comptabilisées chez NicOx Research Institute Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à €4 674 433.
- 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 SA, sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat demeure en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. le 30 juin 2003, mais ne trouve plus application depuis cette date.
- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4%. Au cours de l'exercice 2005, il n'y a eu aucun intérêt facturé à ce titre.
- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx SA à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Research Institute Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.
- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx SA à NicOx Research Institute Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Research Institute Srl et de l'expertise dont dispose NicOx SA. Au titre de l'exercice 2005, NicOx SA a facturé à NicOx Research Institute Srl €59 374 au titre de cette convention.
- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Research Institute Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Research Institute Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.

6.7 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

En application des dispositions de l'article L.225-37 du Code du commerce, le Président du Conseil d'administration doit rendre compte dans un rapport joint au rapport de gestion du Conseil d'administration, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil, des procédures de contrôle interne

mises en place dans la Société et des éventuelles limitations que le Conseil d'administration apporte aux pouvoirs du Directeur général.

Les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration de NicOx S.A. au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005 sont décrites au paragraphe "6.1. Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance."

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président Directeur général, la direction générale étant exercée par la Président de la Société, sont détaillées au paragraphe "6.1.2. Règlement intérieur du Conseil d'administration".

Voir II du Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne annexé au présent Document de référence.

6.8 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

a) Informations générales :

L'Assemblée Générale du 28 mai 1999 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société pour une durée de 5 ans expirant le 28 mai 2004. Cette autorisation portait sur un nombre d'actions représentant au maximum 3% du capital social de la Société.

L'Assemblée Générale du 5 juin 2002 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 600 000 actions d'une valeur nominale de €0,2 chacune, et pour une durée de 38 mois expirant le 5 août 2005.

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2005 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles ou à l'achat d'actions existantes de la Société, dans la limite de 1 500 000 actions d'une valeur nominale de €0,2 chacune et pour une durée de 26 mois expirant le 1^{er} août 2007.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2005:

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions par option	Nombre total d'actions	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en €	Nombre d'options annulées	Options en circulation au 31 décembre 2005	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options au 31 décembre 2005
Plan autorisé par l'assemblée générale du 28 mai 1999 :									
12-juil-00	75 900	3	227 700	12-juil-03	11-juil-06	58,97	62 150	13 750	41 250
14-sept-00	5 000	3	15 000	N/A	13-sept-06	62,08	5 000	0	0
02-nov-00	49 000	3	147 000	N/A	01-nov-06	73,63	49 000	0	0
01-févr-01	8 000	3	24 000	01-févr-04	31-janv-07	79,80	3 000	5 000	15 000
19-juil-01	26 000	3	78 000	19-juil-04	18-juil-07	62,08	20 500	5 500	16 500
14-déc-01	27 450	3	82 350	14-déc-04	13-déc-07	48,42	21 850	5 600	16 800
17-avr-02	72 750	3	218 250	17-avr-05	16-avr-08	49,72	42 400	30 350	91 050
24-juil-02	14 000	1	14 000	24-juil-05	23-juil-08	16,57	11 000	3 000	3 000
03-oct-02	5 200	1	5 200	03-oct-05	02-oct-08	14,10	700	4 500	4 500
13-nov-02	171 300	1	171 300	(1)	12-nov-08	15,67	52 800	118 500	118 500
12-déc-02	181 200	1	181 200	(1)	11-déc-08	16,10	152 200	29 000	29 000
15-avr-03	83 000	1	83 000	15-avr-06	14-avr-09	2,02	0	83 000	83 000
23-juil-03	19 200	1	19 200	23-juil-06	22-juil-09	5,12	1 900	17 300	17 300
Sous total	738 000		1 266 200				422 500	315 500	435 900
Plan autorisé par l'assemblée générale du 5 juin 2002 :									
24-juil-02	30 000	1	30 000	N/A	23-juil-08	16,57	30 000	0	0
15-avr-03	200 000	1	200 000	(2)	14-avr-09	2,02	135 000	65 000	65 000
19-oct-04	84 700	1	84 700	19-oct-07	18-oct-10	3,6	0	84 700	84 700
20-déc-04	16 900	1	16 900	20-déc-07	19-déc-10	3,63	0	16 900	16 900
06-avr-05	207 000	1	207 000	06-avr-08	05-avr-11	4,08	1 500	205 500	205 500
02-juin-05	227 500	1	227 500	01-juin-08	01-juin-11	4,10	0	227 500	227 500
Sous total	766 100		766 100				166 500	599 600	599 600
Plan autorisé par l'assemblée générale du 1 juin 2005 :									
2-juin-05	186 500	1	186 500	2-juin-08	1-juin-11	4,10	0	186 500	186 500
5-juil-05	156 000	1	156 000	5-juil-08	4-juil-11	3,93	0	156 000	156 000
13-oct-05	24 200	1	24 200	13-oct-08	12-oct-11	4,07	0	24 200	24 200
15-déc-05	15 000	1	15 000	15-déc-08	14-déc-11	3,53	0	15 000	15 000
Sous total	381 700		381 700				0	381 700	381 700
TOTAL	1 885 800		2 414 000				589 000	1 296 800	1 417 200

(1) Ces options sont exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1^{er} août 2003 et le 12 décembre 2005.

(2) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx Research Institute Srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions de la société.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Aucune option n'a été exercée à ce jour. Les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de

travailler pour NicOx. Ainsi, le bénéficiaire dont le contrat est rompu, quels qu'en soient le motif et l'auteur, dispose d'un délai de 90 jours calendaires, à compter du jour de notification de la rupture de son contrat de travail, pour exercer les options qu'il est en droit de lever. Les options auxquelles il peut prétendre s'apprécient le jour de notification de la rupture de son contrat de travail.

Au cours de l'année 2005, 120 000 options de souscription d'actions ont été attribuées à un administrateur (Michele Garufi, Président Directeur Général).

b) Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires :

Au 31 décembre 2005, les dix salariés de la Société, non mandataires sociaux, dont le nombre d'options de souscription ou d'achat d'actions consenties au total permet de souscrire le plus grand nombre d'actions détenaient 684 700 options permettant de souscrire un montant total de 769 100 actions.

Il est précisé que le calcul permettant la détermination des dix salariés concernés a été effectué non en fonction du nombre d'options attribuées, mais en fonction du nombre d'actions auxquelles ces options donnent droit, pour tenir compte de ce que les options attribuées antérieurement au 5 juin 2002 donnent droit à trois actions nouvelles, alors que les options attribuées postérieurement au 5 juin 2002 donnent droit à la souscription d'une seule action nouvelle.

Il est précisé que 185 700 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation résultant de l'assemblée du 28 mai 1999, que 291 000 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation du 5 juin 2002 et que 208 000 options de souscription d'actions ont été attribuées en vertu de l'autorisation du 1er juin 2005.

Le prix moyen pondéré des options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux s'élève à €5,85.

Aucune levée d'option n'est intervenue à ce jour.

6.9 ACTIONS GRATUITES

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 1er juin 2005 a consenti au Conseil d'administration l'autorisation de procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du personnel qu'il déterminerait parmi les salariés et mandataires sociaux éligibles de la Société ou de ses filiales. Le Conseil d'administration déterminerait l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions. Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne pourraient donner droit à un nombre total d'actions supérieur à 1 500 000 actions nouvelles ou existantes, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de l'autorisation proposée ne pourrait excéder €300 000.

6.10 PRETS ET GARANTIES ACCORDES OU CONSTITUES EN FAVEUR DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

Néant.

6.11 INTERESSEMENT DU PERSONNEL

6.11.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

6.11.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société

Voir paragraphe 6.8.

ANNEXE
ETAPES DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Recherche fondamentale	Préclinique	Clinique	Enregistrement	Commercialisation
<ul style="list-style-type: none"> • Développement de nouveaux produits. 	<ul style="list-style-type: none"> • sélection des produits candidats. • évaluation de l'efficacité et des effets secondaires chez l'animal. • définition du potentiel de développement. • dossier préalable à la première administration chez l'homme (IND aux États-Unis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: essais de tolérance chez des volontaires sains. • Phase 2a: Preuve de concept. Phase 2b: Etude visant à déterminer la dose la plus efficace et présentant le moins d'effets secondaires. • Phase 3: confirmation de l'efficacité et des effets secondaires sur de plus larges populations. • dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. 	<ul style="list-style-type: none"> • évaluation/ autorisation de mise sur le marché du produit. • lancement du produit. 	<ul style="list-style-type: none"> • reconnaissance par le marché de la valeur pharmaceutique du produit. Etudes de Phase 4 visant à caractériser plus extensivement le profil de sécurité du composé. <i>Life cycle management</i>

Recherche fondamentale

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

Etudes précliniques

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

Etudes cliniques

Les études cliniques se déroulent en trois étapes successives conformément à la réglementation des "Bonnes Pratiques Cliniques".

Etape clinique - Phase 1

L'objet de ces essais est de définir la dose maximale du produit étudié pouvant être administrée à des patients lors des phases ultérieures de développement clinique sans effets secondaires majeurs. Ces essais peuvent également permettre de vérifier comment le produit est absorbé et se distribue dans l'ensemble de l'organisme humain ainsi que d'étudier son métabolisme et son élimination. Lors de ces essais cliniques de Phase 1, le produit n'est encore préparé qu'en quantité limitée et n'est administré qu'à un petit groupe de volontaires sains ou, selon les propriétés spécifiques du produit, à des patients. Les essais de Phase 1 se déroulent habituellement sur une durée qui n'excède pas une année et font appel à 10 à 40 volontaires par essai.

Etape clinique - Phase 2

Les études de phase 2 sont divisées en deux parties : la première partie (Phase 2a) concerne les études de Preuve de Concept et sont conçues pour montrer si un nouveau composé possède des effets bénéfiques sur une certaine indication relative à une pathologie. Une fois la Preuve de Concept obtenue, une étude de phase 2 visera à déterminer la dose optimale qui devrait être administrée aux patients. Habituellement, la dose administrée est progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale déterminée lors des essais de Phase 1. Très souvent, afin de rendre la comparaison objective, un groupe de patients recevra du placebo (identique au médicament étudié, mais sans ingrédient actif). L'objectif est de démontrer que le produit administré au groupe restreint de patients peut produire le résultat attendu sans provoquer d'effets secondaires inacceptables. Les essais de phase 2 peuvent généralement être conduits sur une période n'excédant pas deux ou trois ans et inclure de 60 à 120 patients par essai. Cependant, suivant l'indication étudiée, il est possible que plus de patients soient inclus.

Etape clinique - Phase 3

Le passage aux essais cliniques de phase 3 est conditionné par la démonstration que le produit est bien capable de produire les effets attendus en phase 2 et que la fréquence, le degré et la nature des effets secondaires sont acceptables au regard de la maladie à traiter. Pour ces essais de phase 3, le développement de la fabrication du produit ainsi que sa forme pharmaceutique ont atteint le stade de développement industriel. Lors de cette phase, il est nécessaire de disposer d'un nombre plus important de patients afin de démontrer statistiquement que le produit présente des avantages par rapport à un placebo ou à des traitements alternatifs existants. À cet égard, il est important que ces essais, dans la mesure du possible, répliquent un schéma de traitement normal et que ni le patient, ni le médecin ne sachent quel traitement est administré à quel patient. Préalablement à l'enregistrement d'un produit en tant que médicament, il est en général nécessaire de procéder à plusieurs essais cliniques indépendants montrant le même résultat positif dans le traitement d'une maladie. Les essais de phase 3 représentent la phase la plus longue et la plus coûteuse du programme d'essais cliniques et peuvent impliquer 500 à 10 000 patients en fonction du type de traitement envisagé.

Etape clinique - Phase 4

Suite à l'Autorisation de Mise sur le Marché, des études de phase 4 sont menées afin de caractériser plus amplement l'efficacité et surtout le profil de sécurité du produit qui sera dorénavant administré à une population beaucoup plus large.

GLOSSAIRE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Un type de médicaments utilisé couramment dans le traitement de l'inflammation associé à l'arthrose et dans d'autres types de tissus comme c'est le cas dans la tendinite et la bursite. L'aspirine, l'indométacine (Indocin), l'ibuprofène (Motrin), le naproxène (Naprosyn), le piroxicam (Feldene) et le nabumétone (Relafen) sont des exemples d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. AINS en est l'abréviation.

Alzheimer, Maladie d'Alzheimer

Une maladie neurologique progressive du cerveau associée à une perte irréversible de neurones et entraînant une démence. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des troubles du sommeil, du jugement, de la prise de décision, de l'orientation dans l'espace et du langage. Le diagnostic est habituellement établi sur la base d'un examen neurologique. Le diagnostic définitif ne peut être établi qu'à l'autopsie. Au niveau cellulaire, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des filaments protéiques en forme d'hélices dans les cellules nerveuses (neurones) du cerveau. Ces filaments anormaux sont appelés écheveaux neuro-fibrillaires. Au niveau fonctionnel, se produit une dégénérescence des régions corticales, en particulier des lobes frontaux et temporaux, du cerveau.

Arthrite

Inflammation des articulations. Suite à cette inflammation peuvent se développer des raideurs, chaleur, enflures, rougeurs et douleur. Il existe plus de 100 types d'arthrites (voir ostéoarthrite, arthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante, arthrite psoriasique, lupus, goutte, pseudo-goutte).

Arthrose - Ostéoarthrite

Un type d'arthrite causé par l'inflammation, qui conduit à un effritement, et éventuelle perte du cartilage dans les articulations. Aussi connue sous le nom d'arthrite dégénérative.

Asthme

Un trouble caractérisé par une inflammation chronique des tubes bronchiques, les faisant enfler et rétrécissant ainsi les voies respiratoires. L'asthme implique uniquement les tubes bronchiques mais n'affecte pas les sacs alvéolaires ou le tissu pulmonaire (parenchyme). Le rétrécissement des voies respiratoires est dû à 3 processus agissant au niveau des bronches : une inflammation (voir ci-dessus), des spasmes (bronchospasmes) et une hyperréactivité bronchique (à des facteurs pouvant précipiter l'asthme).

Athérosclérose/Artériosclérose

Un processus d'épaississement et de durcissement des artères (moyennes et larges), causé par des dépôts graisseux sur leur paroi interne. Les facteurs de risques de l'athérosclérose sont : le « mauvais » cholestérol, une tension artérielle élevée (hypertension), la consommation de cigarettes, le diabète et des facteurs génétiques chez les familles présentant des maladies athérosclérotiques. L'athérosclérose est responsable de nombreuses maladies coronariennes (angine de poitrine, crise cardiaque) et d'attaques cérébrales.

Biochimique

Se dit des réactions chimiques ayant lieu dans les organismes vivants.

BPCO

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) comprend essentiellement deux pathologies : la bronchite chronique et l'emphysème. Dans ces deux maladies, il y a obstruction chronique du flux d'air à travers les voies respiratoires et à la sortie des poumons, cette obstruction est en général permanente et s'aggrave avec le temps.

Cirrhose

Un état anormal caractérisé par l'apparition irréversible de cicatrices dans le foie. L'alcool et les hépatites virales B et C sont parmi les nombreuses causes de cirrhose. La cirrhose peut provoquer un jaunissement de la peau (jaunisse), des démangeaisons et une fatigue. Le diagnostic de la cirrhose est établi après un examen physique et des tests sanguins, et peut être confirmé par biopsie du foie chez certains patients. Parmi les complications de la cirrhose, peuvent apparaître une confusion mentale, un coma, une accumulation de fluides (ascites), une hémorragie interne et une insuffisance rénale. Le traitement de la cirrhose consiste à limiter des dégâts supplémentaires au niveau du foie ainsi que le développement de complications. La greffe de foie devient une option importante pour les malades atteints de cirrhose avancée.

Claudication

La claudication est liée à une douleur dans le mollet, qui apparaît et disparaît, et qui entraîne un boitement. La claudication apparaît lors de la marche et diminue avec du repos. C'est pour cela qu'on l'appelle aussi claudication intermittente. (Dans des cas de claudication très sévère, la douleur est aussi ressentie au repos).

Corticostéroïde

Toutes les hormones stéroïdes fabriquées par le cortex (zone périphérique) des glandes surrénales. Le cortisol est un corticostéroïde.

Cyclooxygénase-2 COX-2

Une protéine agissant comme une enzyme et qui catalyse (accélère) spécifiquement la production de certains messagers chimiques appelés prostaglandines. Certains de ces messagers favorisent l'inflammation. Quand l'activité de COX-2 est bloquée, l'inflammation est diminuée. COX-2, contrairement à COX-1, est active principalement sur le site inflammatoire et non dans l'estomac. Elle est aussi active dans le rein.

Diabète

Se rapporte au *diabetes mellitus* ou, plus rarement au *diabetes insipidus*. *Diabetes mellitus* et *diabetes insipidus* partagent le nom « diabète » car les deux conditions sont caractérisées par une urination excessive (polyurie). Quand le terme « diabète » est utilisé seul, il s'agit de *diabetes mellitus*. Les deux types de *diabetes mellitus* – celui de type 1 insulino-dépendant et celui de type 2 qui apparaît à l'âge adulte – sont des maladies distinctes et différentes.

Endothélium

Une grande partie des cellules épithéliales qui tapissent les cavités du cœur et l'intérieur des vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que de nombreuses autres cavités du corps.

Enzyme

Une molécule, généralement une protéine, qui facilite ou accélère spécifiquement une réaction biologique dans le corps.

Gastro-intestinal (système)

Le système gastro-intestinal débute au niveau de la cavité orale et se poursuit par l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle, le colon, le rectum et l'anus.

Glaucome

Le glaucome est en général, mais pas toujours, associé à une pression élevée dans l'œil (pression intraoculaire). Cette pression entraîne des dégâts au niveau du nerf de l'œil (nerf optique). Le glaucome est maintenant considéré comme une maladie du nerf optique (neuropathie optique) qui entraîne une perte de la vision, en général des deux yeux (bilatérale). Cette perte commence en général par une légère diminution de la vision de côté (champ de vision périphérique). Si le glaucome n'est pas diagnostiqué et traité, il peut évoluer jusqu'à une perte de la vision centrale et la cécité.

Hépatite

Inflammation du foie provenant de causes variées.

L'hépatite est le plus souvent virale, suite à l'infection par un des virus (A, B, C, D et E) ou autre virus (comme ceux qui provoquent la mononucléose infectieuse, les infections à cytomégalovirus ou la fièvre jaune). Les principales causes d'hépatites non virales sont l'alcool et les drogues.

L'hépatite est un problème majeur de santé publique. Environ 400 millions d'individus sont porteurs du virus de l'hépatite B et 170 millions de celui de l'hépatite C. Les deux types provoquent des infections hépatiques chroniques qui peuvent être fatales. Les hépatites B et C sont impliquées dans 80% des cas de cancer du foie (qui est la 4ème cause de décès par cancer dans le monde).

Hypertension portale

Caractérisée par une série de symptômes (ascite, splénomégalie, hémorragie digestive) résultant d'un obstacle au flux sanguin dans la veine porte. Ce blocage a lieu soit au niveau intra-hépatique (cirrhose) ou extra-hépatique (fibrose hépatique congénitale, thrombose portale).

Neurogénique

Qui provient ou est provoqué par le système nerveux.

Neurotransmetteur

Une substance chimique libérée par une cellule nerveuse permettant ainsi de relayer un influx nerveux d'un neurone à un autre neurone, un muscle, un organe ou un autre tissu. Un neurotransmetteur est donc un messager qui permet de transmettre une information neurologique d'une cellule à une autre.

Nitrate

Anion (formule chimique NO_3^-) : sous forme de sel ou d'ester d'oxyde nitrique. Les nitrates correspondent à la forme oxydée de l'azote. Ils constituent de la matière première pour la synthèse des composés nitrés.

Pathogène

Tout agent provoquant une maladie. Le terme pathogène est communément utilisé pour décrire des organismes infectieux. Ils comprennent les bactéries (comme les staphylocoques), les virus (comme le VIH) et les champignons (comme la levure). Moins fréquemment, les pathogènes se rapportent à des agents non infectieux comme des substances chimiques.

Le terme « pathogène » fut créé aux alentours de 1880 et est composé des termes patho- signifiant maladie et gène qui signifie engendrer. Donc un agent qui engendre la maladie.

Plaquettes

Des cellules sanguines anucléées, sans pigments, qui proviennent de grandes cellules (mégacaryocytes) et qui sont présentes dans le sang de tout mammifère. Ces cellules microscopiques ont une forme discoïde et possèdent un rôle majeur dans la coagulation. On les appelle aussi *plaquettes sanguines*.

Pont chimique

Structure reliant 2 composés chimiques entre eux

Préclinique

Se rapporte à l'étape de recherche et développement d'un médicament qui a lieu avant l'administration du composé à l'homme. Cette étape est composée du criblage (screening) in vitro et in vivo, d'études pharmacocinétiques, d'études toxicologiques et de l'évaluation de la synthèse chimique de quantités plus grandes pour les études suivantes du développement.

Prostaglandines

Tout groupe de composés dérivés de l'action de la cyclo-oxygénase sur des acides gras insaturés à 20 carbones. Les prostaglandines sont des médiateurs très puissants dans de nombreux processus physiologiques.

Rhinite allergique

La rhinite est une inflammation de la paroi interne du nez. La rhinite allergique est caractérisée par des démangeaisons et un écoulement nasal, des éternuements et une congestion.

Stéroïdes

Tout composé contenant une structure chimique de 17 carbones assemblés en 4 cycles, parmi lesquels les stérols et diverses hormones et glycosides.

Système Nerveux Central (SNC)

C'est la partie du système nerveux qui comprend le cerveau et la moelle épinière. Le système nerveux central (SNC) est une des deux divisions majeures du système nerveux. L'autre étant le système nerveux périphérique (SNP) : cette partie du système nerveux qui comprend tout ce qui est extérieur au cerveau et à la moelle épinière.

Système Nerveux Périphérique (SNP)

C'est la partie du système nerveux qui comprend tout ce qui est extérieur au cerveau et à la moelle épinière. Les neurones du système nerveux périphérique (SNP) relient le système nerveux central (SNC) aux organes sensoriels (comme l'œil ou l'oreille), aux autres organes du corps, aux muscles, aux vaisseaux sanguins et aux glandes.

Les nerfs périphériques comprennent 12 nerfs crâniens, ainsi que les nerfs rachidiens et les nerfs autonomes. Ces nerfs autonomes sont liés aux fonctions automatiques du corps. Ils régulent spécifiquement le muscle cardiaque, les petits muscles qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins, et les glandes.

« Périphérique » en anatomie et en médecine (comme ailleurs) est l'opposé de « central » et signifie éloigné du centre.

Thrombose

La formation ou la présence d'un caillot dans un vaisseau sanguin. Le vaisseau peut-être un veine ou une artère comme, par exemple dans la thrombose veineuse profonde ou thrombose coronarienne (artère). Le caillot est appelé thrombus. Si le caillot se détache et se déplace dans le flux sanguin, on a une thrombo-embolie. Thrombose, thrombus, et le préfixe thrombo- proviennent du grec thrombos qui signifie caillou, ou caillot de lait.

UDCA - Acide ursodéoxycholique

L'acide ursodéoxycholique est un acide biliaire synthétique utilisé chez des patients souffrant de troubles du foie comme l'hépatite ou la cirrhose.

NicOx
Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Chiffre d'affaires 1^{er} trimestre 2006 : 26/04/2006

Chiffre d'affaires 2^{ème} trimestre 2006 : 26/07/2006

Chiffre d'affaires 3^{ème} trimestre 2006 : 25/10/2006

Chiffre d'affaires 4^{ème} trimestre 2006 : 07/02/2007

États financiers consolidés intérimaires au 30/06/2006 : 26/07/2006

Comptes consolidés de l'exercice clos au 31/12/2006 : 30/04/2007



Head Office
NicOx S.A
BP 313 - Gaia II.
2455 Routes des Dolines
06906 Sophia Antipolis
France
Tel. +33 (0)4 92387020
Fax +33 (0)4 92387030

Italian Subsidiary
NicOx Research
Institute S.r.l.
Via Ariosto 21
20091 Bresso - MI,
Italy
Tel. +39 02 610 36
1
Fax +39 02 610 36
430

www.nicox.com

LISTE DES INFORMATIONS PUBLIEES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Etablie conformément à l'article L.451-1-1 du Code monétaire et financier et à l'article 221-1-1 du Règlement général de l'AMF)

Exercice clos le 31 décembre 2005

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Opération des dirigeants et des personnes qui leur sont étroitement liées sur les titres de la société (achat de 10 000 actions NicOx par Jorgen Buus Lassen)	3 janvier 2005	Site internet de l'AMF Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité NicOx contracté avec la SG Securities Paris	10 janvier 2005	Site internet de l'AMF
Communiqué de presse, intitulé « Finalisation du recrutement des patients pour l'étude de phase II sur le NCX 4016 pour l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs »	20 janvier 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du chiffre d'affaires du 4e trimestre 2004 de la Société	11 février 2005	BALO du 11 février 2005 p-1 217
Communiqué de presse, intitulé « NicOx sélectionnée pour participer au Réseau d'Excellence de l'Union Européenne, EICOSANOX »	14 février 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NCX 1510, composé NicOx licencié à Biolipox, montre un délai d'efficacité rapide dans une nouvelle étude clinique »	22 février 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats annuels de l'exercice 2004	27 février 2005	Les Echos du 27 février 2005 p-39
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Publication des résultats financiers 2004 »	1 mars 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Le composé NCX 4016 de NicOx plus efficace que l'aspirine dans une étude de phase IIa pour prévenir l'activation plaquettaire dans le diabète »	1 mars 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Le NCX 1020 de NicOx obtient des résultats prometteurs en phase IIa pour le traitement de l'asthme »	15 mars 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com



Head Office
NicOx S.A
BP 313 - Gaia II.
2455 Routes des Dolines
06906 Sophia Antipolis
France
Tel. +33 (0)4 92387020
Fax +33 (0)4 92387030

Italian Subsidiary
NicOx Research
Institute S.r.l.
Via Ariosto 21
20091 Bresso - MI,
Italy
Tel. +39 02 610 36
1
Fax +39 02 610 36
430

www.nicox.com

Communiqué de presse, intitulé « NicOx reçoit un second paiement dans le cadre de l'accord de recherche, option, développement et licence avec Pfizer »	31 mars 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Opérations des dirigeants et des personnes qui leur sont étroitement liées sur les titres de la société (vente de 5 000 actions NicOx par Michele Garufi)	5 avril 2005	Site internet de l'AMF Site internet de la Société : www.nicox.com
Ordonnance sur la désignation des Commissaires aux avantages particuliers du 15 avril 2005	15 avril 2005	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 999)
Publication du chiffre d'affaires du 1er trimestre 2005 de la Société	22 avril 2005	BALO du 22 avril 2005 p - 7980
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire puis à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 1er juin 2005	25 avril 2005	BALO du 25 avril 2005 p - 8237
Document de référence 2004	27 avril 2005	Site internet de l'AMF
Note d'information émise à l'occasion du programme de rachat d'actions propres	12 mai 2005	Site internet de l'AMF
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire puis à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 1er juin 2005	14 mai 2005	L'Avenir Côte d'Azur du 14 mai 2005 (numéro 1707 page 27)
Synthèse des principales caractéristiques du programme de rachat d'actions	16 mai 2005	AGEFI du 16 mai 2005 (page 19)
Documents et information mis à disposition des actionnaires	18 mai 2005	Siège de la société
Rapport des Commissaires aux comptes sur les avantages particuliers du 17 mai 2005	18 mai 2005	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1262)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx renforce son équipe de développement: Staffan Strömberg est nommé VP Drug Development »	1 juin 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Renouvellement d'un Commissaire aux comptes titulaire (Ernst & Young Audit) et désignation du commissaire aux comptes suppléant	4 juin 2005	L'Avenir Côte d'Azur du 4 juin 2005 (numéro 2665, page 14)
Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2004 par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1 ^{er} juin 2005	8 juin 2005	BALO du 8 juin 2005 p- 16 585
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 1 ^{er} juin 2005, date de l'Assemblée Générale Ordinaire	8 juin 2005	BALO du 8 juin 2005 p – 16 616
Communiqué de presse, intitulé « NicOx nomme le Dr. Ali Raza au poste de "Head of R&D" »	14 juin 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com



Head Office
NicOx S.A
BP 313 - Gaia II.
2455 Routes des Dolines
06906 Sophia Antipolis
France
Tel. +33 (0)4 92387020
Fax +33 (0)4 92387030

Italian Subsidiary
NicOx Research
Institute S.r.l.
Via Ariosto 21
20091 Bresso - MI,
Italy
Tel. +39 02 610 36
1
Fax +39 02 610 36
430

www.nicox.com

Changement d'adresse siège d'un Commissaire aux comptes titulaire, désignation d'un nouveau Commissaire aux comptes suppléant	24 juin 2005	Centre de Formalité des Entreprises de Grasse (dépôts N°C06035010140/D et N°C06035010157/D)
Procès-verbal de l'Assemblée Générale Ordinaire du 1 ^{er} juin 2005 (Renouvellement mandat d'un Commissaire aux comptes titulaire, changement d'un Commissaire aux comptes suppléant, ratification de cooptation d'un administrateur, renouvellement de mandats d'administrateurs, comptes sociaux et comptes consolidés, rapports du Conseil et des Commissaires aux comptes y afférents)	28 juin 2005	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôts N° 1617 et 1688)
Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 1 ^{er} juin 2005 (délégation de compétence pour des augmentations de capital, rapports du Conseil et des Commissaires aux comptes y afférents)	28 juin 2005	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôts N° 1617 et 1688)
Procès-verbal de réunion du Conseil d'administration (renouvellement du mandat du PDG)	28 juin 2005	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°1688)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx achève le renforcement de son département R&D »	6 juillet 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité NicOx contracté avec la SG Securities Paris	7 juillet 2005	Site internet de l'AMF
Communiqué de presse, intitulé « Pathologie osseuse : résultats prometteurs d'une étude clinique portant sur un composé donneur d'oxyde nitrique de NicOx »	11 juillet 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce d'importants progrès de sa collaboration avec Pfizer »	21 juillet 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx: résultats financiers et événements clés du premier semestre 2005 »	28 juillet 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication des résultats semestriels	29 juillet 2005	Les Echos du 29 juillet 2005 (page 38)
Publication du chiffre d'affaires du 2e trimestre 2005 de la Société	10 août 2005	BALO du 10 août 2005
Communiqué de presse, intitulé « NicOx et Ferrer étendent leur collaboration en dermatologie »	15 septembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx et Topigen signent un accord sur le NCX 1020 pour le traitement de la BPCO et d'autres pathologies respiratoires »	7 octobre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com



Head Office
NicOx S.A
BP 313 - Gaia II.
2455 Routes des Dolines
06906 Sophia Antipolis
France
Tel. +33 (0)4 92387020
Fax +33 (0)4 92387030

Italian Subsidiary
NicOx Research
Institute S.r.l.
Via Ariosto 21
20091 Bresso - MI,
Italy
Tel. +39 02 610 36
1
Fax +39 02 610 36
430

www.nicox.com

Communiqué sur la signature d'un nouveau contrat de liquidité avec la Société Générale et la SG Securities, au titre du programme de rachat d'actions propres	18 octobre 2005	Site de l'AMF
Publication des comptes semestriels de la Société arrêtés au 30 juin 2005	28 octobre 2005	BALO du 28 octobre 2005
Communiqué de presse, intitulé « Merck & Co., Inc. et NicOx étendent leur accord de collaboration de recherche »	2 novembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Publication du chiffre d'affaires sur 3e trimestre 2005 de la Société	9 novembre 2005	BALO du 9 novembre 2005
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce les résultats d'une étude de phase 2 pour NCX 4016 dans le traitement de l'AOMI »	14 novembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce la présentation des résultats d'une étude de phase 2a portant sur NCX 4016 pour des diabétiques de type 2 à l' « American Heart Association »	16 novembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx sélectionne PRA International en vue de l'initiation du programme de phase 3 concernant HCT 3012 »	17 novembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx: Pfizer exerce son option pour le développement d'un composé principal issu de la collaboration en ophtalmologie »	22 novembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce l'initiation d'une étude de phase 3 sur HCT 3012 pour le traitement de l'arthrose »	20 décembre 2005	Site internet de la Société : www.nicox.com

NicOx

Société anonyme au capital de 6 429 179,60 euros

Siège social :

Immeuble « Gaïa » - 2455 Route des Dolines

Sophia-Antipolis - 06906 - VALBONNE

R.C.S. GRASSE 403.942.642

RAPPORT

SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE

Chers Actionnaires,

En application des dispositions des articles L.225-37 alinéa 6 du Code de commerce, il vous est ci-après rendu compte :

- des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ;
- des procédures de contrôle interne mises en place par la Société ;
- des limitations apportées par le Conseil aux pouvoirs du Président directeur général.

I – CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

1. Composition et fonctionnement du Conseil d'administration

1.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres. Le mandat des administrateurs est d'une durée de six années renouvelable.

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne.

Michele Garufi peut être contacté au 2455, route des Dolines, BP 313, 06906 Sophia-Antipolis Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Il a été coopté par le Conseil en remplacement de Laurent Ganem, démissionnaire, lors de la réunion du Conseil d'administration qui s'est tenue le 12 décembre 2002. Cette désignation a été ratifiée lors de l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer

sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est, depuis 2005, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck & Co et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. Mr. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de Biomérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Applera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine) et de Exonhit Therapeutics (société française).

Jean-Luc Bélingard peut être contacté au 42, rue du Docteur Blanche 75016 Paris (IPSEN).

Jorgen Buus Lassen est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Dr. Lassen est 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 telles que, 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 NsGene A/S et Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de Bavarian Nordic A/S et Pharmexa A/S, des sociétés danoises. Il est également diplômé en médecine vétérinaire de la *Royal School of Veterinary and Agriculture Science* de Copenhague.

Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Denmark (Neurosearch).

Bengt Samuelsson est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie physiologie au *Karolinska Institute* (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu, conjointement avec un autre scientifique, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), de Life Science Analytics, Inc. (société américaine), de Apoxis SA (société suisse), de Biolipox AB (société suédoise) et de CCID Sweden (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB.

Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

Frank Baldino est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Directeur Général (*Chief Executive Officer*) depuis sa création et Président (*Chairman*) du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un PhD de *Temple University* (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est président du Conseil d'administration de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur de Pharmacopeia Drug Discovery, Inc. (développeur de plateformes technologiques pour les entreprises pharmaceutiques), de ViroPharma, Inc. (société biopharmaceutique), de Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quarter BioVentures LP, de Epitome Systems (société américaine), de Biotechnology Industry Organization (société américaine) et de Harvard Sleep Division.

Frank Baldino peut être contacté au 145 Brandywine Parkway, West Chester PA 19380 4245 - USA (Cephalon Inc).

Vaughn Kailian est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006. Il est également Président de ViaCell, Inc., de Elixir Pharmaceuticals, Inc., de Ikaria, Inc. et de Cerimon, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), et de Windhover Information, Inc. (société américaine) ; ainsi que Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. Il a été Directeur Général de Merrell Dow pour les Etats-Unis et Directeur du Développement Commercial International du groupe Marion Merrell Dow, Inc.

Vaughn Kailian peut être contacté au P.O Box 70, 1100 Fitzpatrick Lane - Bodega, CA 94922 – USA.

Göran Ando est administrateur de NicOx depuis 2004. Il a été coopté par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 20 décembre 2004, cette cooptation a été ratifiée lors de l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Ando a été Président Directeur Général de Celltech Group, plc. jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. De 1995 à 2003, le Dr. Ando a exercé les fonctions de Vice Président Exécutif et de Directeur des activités de recherche et développement de Pharmacia, lesquelles incluaient la charge des activités de production, technologie de l'information, « business development » et fusion-acquisitions. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. De nationalité suédoise, le Dr. Ando, spécialisé en médecine générale, est membre fondateur de l'American College of Rheumatology, aux Etats-Unis. Il est également administrateur de Decode Genetics, Inc. (société islandaise), d'A-bio (société singapourienne), d'Enzon, Inc. (société américaine), de Bio 1 Capital (société singapourienne), de Elan Corporation (société Irlandaise) et de Novo Nordisk (société danoise). Le Dr. Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel, société pharmaceutique française. Il est Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (société britannique). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (société américaine) et Membre du Conseil scientifique de CBio (société australienne) et de Healthcap (société suédoise).

Göran Ando peut être contacté au Castle Hill House, Windsor - SL41PD Berks – UK.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les mandataires sociaux de la Société.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document, aucun conflit d'intérêt potentiel à l'égard de la Société, entre les devoirs, les administrateurs et dirigeants de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

Par ailleurs, à la date du présent document, un seul mandataire social est lié à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services, à savoir Göran Ando avec lequel il a été conclu, en date du 7 janvier 2005, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant la Société en particulier la participation aux réunions mensuelles du Comité de direction, la recherche et le développement, les accords de licence et la finance. Ladite convention, autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 20 décembre 2004, a été présentée dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes de la Société du 15 avril 2005 et approuvée lors de l'assemblée du 1^{er} juin 2005. Ce contrat prendra fin le 31 décembre 2006.

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;

- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires où réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Administrateurs indépendants

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil doit se composer, autant que possible pour moitié, d'administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration en vigueur entre le 7 avril 2004 et le 27 juillet 2005 avaient été fixés par le Comité des rémunérations. Ces critères étaient les suivants :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social ou, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un partenaire, investisseur, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Lors de sa séance du 27 juillet 2005, le Conseil a engagé une discussion sur les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration qui avaient été fixés par le Comité des rémunérations le 7 avril 2004, et, sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise, a décidé unanimement d'adapter ces critères afin de traduire de manière plus juste l'indépendance ou la non-indépendance des administrateurs.

Le Conseil s'est ainsi accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration, lesquels sont en vigueur depuis la date de sa délibération, le 27 juillet 2005 :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social et, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un cocontractant, investisseur détenant plus de 5% du capital social, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Sur la base des critères ainsi modifiés, le Conseil s'est accordé sur le fait que trois administrateurs doivent être considérés comme non-indépendants :

Michele Garufi, en qualité de Président Directeur Général ;

Bengt Samuelsson, en qualité de mandataire social de Biolipox, société à laquelle NicOx a consenti une licence ;

Göran Ando, en qualité de consultant (étant précisé que le contrat de consultant de Göran Ando a pris fin le 31 décembre 2006),

alors que Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes de ces déclarations, deux administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard et Jörgen Buus Lassen ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe NicOx, à leurs administrateurs et Directeurs Généraux et cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe NicOx, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général de NicOx SA,
- Bengt Samuelsson et Göran Ando sont l'un et l'autre membre du Conseil consultatif (« *Advisory Board* ») de Odlander, Fredrikson &Co, AB (HealthCap) ;
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino sont, respectivement administrateur et consultant de Odlander, Fredrikson &Co, AB (HealthCap),
- Frank Baldino et Vaughn Kailian sont, respectivement, de Président du Conseil d'administration et d'administrateur de Cephalon, Inc.
- Frank Baldino et Vaughn Kailian sont, respectivement, consultant et administrateur de la Société MPM.

Censeurs

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 6 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société depuis le 20 décembre 2004, date à laquelle Elizabeth Robinson a démissionné de ses fonctions de censeur pour raisons familiales. Au cours de l'année 2005, Elizabeth Robinson a exercé des fonctions d'administrateur au sein de NicOx Research Institute, Srl. En janvier 2006, elle a été désignée en qualité de Président de NicOx Research Institute Srl.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L.225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est, à la connaissance de la Société, pas atteint.

1.2 Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Aux termes de l'article 13.1 des statuts, les administrateurs doivent être propriétaires d'au moins une action pendant toute la durée de leurs fonctions.

1.3 Procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis, avec une traduction complète en langue anglaise, à l'issue de chaque réunion du Conseil d'administration. Ils sont communiqués aux administrateurs environ une semaine avant la séance du Conseil d'administration au cours de laquelle ils sont approuvés.

1.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement. Il prévoit également que tous les trois ans, un administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, devra conduire une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil, le cas échéant avec l'aide d'un consultant extérieur.

La discussion annuelle du Conseil d'administration concernant son fonctionnement pour l'année 2005 s'est déroulée le 15 décembre 2005. Cette discussion a amené le Conseil à considérer que son mode de fonctionnement est satisfaisant. Au cours de l'année 2005, il n'y a pas eu de mesures prises pour conduire une évaluation formelle du Conseil d'administration.

2. Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé, autant que possible pour moitié, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs devant être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Ainsi, le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.
- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et ses attributions, lesquelles incluent l'examen de tous les documents comptables ; l'examen des règles comptables et la vérification de leur application ; l'examen des procédures visant à assurer le respect de la réglementation boursière ; les relations avec les Commissaires aux comptes (notamment l'examen des candidatures, la vérification de leur indépendance, la revue de leur plans d'intervention, l'examen des recommandations formulées par les Commissaires aux comptes et de leur mise en œuvre). Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi et l'évaluation des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne visant à évaluer les procédures en vigueur et la mise en œuvre des recommandations résultant desdits audits ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Règlement intérieur précise que le Comité d'audit se compose, autant que possible, de personnes ayant des compétences financières et comptables, et pour au moins deux tiers d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité d'audit doit se réunir au moins deux fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité d'audit peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne. Il peut également recourir à des experts extérieurs.
- les modalités de fonctionnement et les attributions du Comité des rémunérations, lesquelles incluent l'examen annuel des rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, des avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-

président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions pour l'ensemble des bénéficiaires ; l'évaluation des projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; l'examen de l'augmentation annuelle de la masse salariale, la collecte des informations relatives aux rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés qu'elle contrôle . Le Règlement intérieur précise que le Comité des rémunérations se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité des rémunérations doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité des rémunérations peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.

- les modalités de fonctionnement du Comité de gouvernance d'entreprise et ses attributions, lesquelles comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ; l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures pour les fonctions de mandataire social ou pour des postes de Directeur salarié. Le règlement intérieur précise que le Comité de gouvernance d'entreprise se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de déclarer par écrit chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leur proches sur les titres de la société sous dix jours;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.
- l'indication que la répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil peut être effectuée en prenant en considération l'assiduité des membres aux réunions et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

De plus, le Conseil d'administration, lors de sa séance du 15 avril 2003, a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles, suggèrent de laisser passer au moins une journée ouvrée après la diffusion d'un communiqué de presse avant d'acheter ou de vendre des titres de la Société, d'éviter les opérations d'achat et de vente rapprochées dans le temps, sauf pour l'exercice de droits sur des bons ou des options de souscription ou d'achat d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

3. Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2005, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni huit fois, étant rappelé que le règlement intérieur prévoit un minimum de quatre réunions. Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice 2005 se répartit comme suit :

Dates des réunions du conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
28/02/2005	6	7
28/02/2005 ⁽¹⁾	7	7
6/04/2005	7	7
02/06/2005	4	7
05/07/05	4	7
27/07/2005	7	7
13/10/2005	6	7
15/12/2005	7	7
Total	48	56
Pourcentage	85,71	100

(1) Deux réunions du Conseil se sont tenues le même jour avec un ordre du jour différent.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, l'ensemble des documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.225-238 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

4. Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte trois comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil d'administration : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et le Comité de gouvernance d'entreprise.

Comité d'audit

Au cours de l'exercice 2005, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2005, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été considérés indépendants par le Conseil d'administration du 15 avril 2004 sur la base des critères d'évaluation en vigueur jusqu'au 27 juillet 2005.

Le Comité d'audit est chargé d'examiner les documents comptables ; les règles comptables mises en œuvre ; les procédures en place pour assurer le respect de la réglementation boursière et les relations avec les Commissaires aux comptes. Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du groupe et des engagements hors bilan significatifs.

Au cours de l'exercice 2005, le Comité d'audit s'est réuni à quatre reprises. Le taux de présence était 66% aux deux premières réunions, 100% à la troisième réunion et de 66% à la quatrième et dernière réunion. Les travaux du Comité d'audit ont consisté, notamment, en l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2004, notamment l'examen des engagements hors bilan, la revue des comptes semestriels 2005, la revue des principaux points d'audit, l'examen des procédures de contrôle interne, l'analyse de l'impact des nouvelles normes comptables IFRS sur les comptes de la Société, la mise en œuvre du budget de l'année 2005, la revue du budget pour 2006, l'examen des propositions d'honoraires des Commissaires aux comptes, le renouvellement du mandat de l'un des Commissaires aux comptes, Ernst & Young, l'examen de l'impact financier éventuel des litiges en cours et des provisions qui y sont relatives.

Les Commissaires aux comptes ont assisté à trois des quatre réunions du Comité d'audit en 2005. Le Directeur Financier a participé aux quatre réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Du 1^{er} janvier au 28 février 2005, le Comité des rémunérations était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Björn Odlander. Depuis le 28 février 2005, le Comité des rémunérations se compose de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson. Il est présidé par Frank Baldino. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 27 juillet 2005 a considéré que Göran Ando et Bengt Samuelsson devaient être considérés comme non-indépendants suivant les critères d'indépendance qu'il a arrêtés le 27 juillet 2005, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social de Biolipox, Société à laquelle NicOx a consenti une licence, et que Göran Ando était lié par un contrat de consultant avec la Société qui prendra fin le 31 décembre 2006. Lors de la précédente évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration conduite par le Conseil d'administration le 15 avril 2004, tous les membres ayant composé le Comité des rémunérations au cours de l'année 2005 ont été considérés comme indépendants au regard des critères d'évaluation en vigueur jusqu'au 27 juillet 2005, à l'exception de Björn Odlander, en raison de ses liens avec un actionnaire de la Société, HealthCap.

Le Comité des rémunérations est chargé d'examiner annuellement les rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, les avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de *Head of R&D* ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner le plan d'attribution à long terme d'options pour l'ensemble des bénéficiaires ; d'examiner les projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-Président, de Directeur Financier et de *Head of R&D*.

Au cours de l'exercice 2005, le Comité des rémunérations s'est réuni à trois reprises. Le taux de présence était de 100% aux trois réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : les niveaux de salaires des directeurs, notamment par référence à deux enquêtes portant sur les rémunérations dans l'industrie pharmaceutique en Europe et aux Etats-Unis ; la rémunération fixe et variable du Président Directeur Général ; la masse salariale pour 2005 et 2006 ; la part variable de la rémunération des directeurs ; les attributions d'options de souscription d'actions au cours de 2005 et de 2006 ; l'allocation des jetons de présence aux membres du Conseil d'administration ; l'attribution d'indemnités à l'occasion de la rupture du contrat de travail de dirigeants clé de la Société ; l'attribution de bons de souscription d'actions, les recrutements de dirigeants clé.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, ont consisté en l'attribution

systématique d'options aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé des attributions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du groupe postérieurement à leur entrée en fonctions aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2005, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 15 décembre 2005, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs faisant partie du Comité de gouvernance d'entreprise ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 27 juillet 2005, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil le 27 juillet 2005 sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient également été reconnus indépendants lors de la délibération du Conseil d'administration du 15 avril 2004.

Les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration, l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de directeur.

Au cours de l'exercice 2005, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni à deux reprises. Le taux de présence à ces deux réunions était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, du traitement des risques, la couverture d'assurance responsabilité des mandataires sociaux, les liens pouvant exister entre les administrateurs et entre les administrateurs et le Groupe, les critères d'évaluation de l'indépendance des administrateurs.

La Société se conforme aux recommandations des rapports Bouton et Viénot en matière de gouvernement d'entreprise.

II – PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE

1 Objectifs de la Société en matière de procédures de contrôle interne

Ces procédures visent principalement à favoriser la maîtrise des risques, à sécuriser les opérations, à assurer une gestion financière rigoureuse afin de permettre l'élaboration d'informations fiables sur la situation financière et les comptes. Pour ce faire, la Société a adopté la démarche suivante :

- Veiller à ce que les actes de gestion ou de réalisation des opérations ainsi que les comportements du personnel s'inscrivent dans le cadre défini par les orientations données aux activités de l'entreprise par les organes sociaux, par les lois et règlements applicables et par les valeurs, normes et règles internes à l'entreprise.
- Identifier et évaluer les risques internes et externes auxquels la Société pourrait être confrontée et proposer des solutions pour prévenir ces risques et les gérer.
- Mettre en place les moyens techniques des activités de contrôle.

- Organiser et maîtriser la circulation de l'information au sein de la Société et vers les partenaires extérieurs afin d'assurer la coordination des activités, et de faciliter la prise de décision.
- Contrôler les différentes activités de l'entreprise afin d'évaluer en permanence leur performance et de déterminer si les procédures sont respectées.

Dans cette optique, la Société a choisi de mettre en place des procédures qui ne se contentent pas de traduire le fonctionnement actuel mais visent à l'améliorer, et à assurer une transparence et un contrôle optimum.

L'un des objectifs du système de contrôle interne est de prévenir et maîtriser les risques résultant de l'activité de l'entreprise et les risques d'erreurs ou de fraudes, en particulier dans les domaines comptable et financier. Comme tout système, le système de contrôle interne ne peut cependant garantir de façon absolue que certains risques soient totalement éliminés tels que :

- le risque d'erreur humaine due à la négligence, aux erreurs de jugement ou à la mauvaise compréhension.
- la possibilité d'échapper aux contrôles internes par la collusion d'un membre de la direction ou d'un employé avec d'autres personnes internes ou externes à la Société.
- l'éventualité qu'une personne chargée de réaliser un contrôle interne abuse de ses prérogatives, par exemple un membre de la direction passant outre le contrôle.
- la possibilité que les procédures ne soient plus adaptées en raison de l'évolution de la situation, et donc que les procédures ne soient plus appliquées.

2 Organisation générale du contrôle interne

2.1 Les différents acteurs du contrôle interne

Le Conseil d'administration est le premier acteur du contrôle interne du groupe. Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité de gouvernance de l'entreprise.

Le Comité d'audit : Le Comité d'audit est composé au minimum de trois membres et au maximum de cinq membres désignés par le Conseil d'administration parmi ses membres. Au cours de l'exercice 2005, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard.

Le Comité d'audit, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- d'évaluer les systèmes de contrôle dans la société et le groupe;
- d'examiner les projets d'audit interne visant à évaluer la pertinence et l'efficacité des procédures en vigueur;
- de suivre la mise en œuvre des recommandations élaborées en fonction du résultat de l'audit interne;
- d'examiner régulièrement les principaux risques financiers du groupe ainsi que les engagements hors bilan significatifs.

Le Comité d'audit peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le Directeur financier et les Commissaires aux comptes pour bénéficier d'informations relatives aux spécificités

comptables, financières et opérationnelles de l'entreprise. Le Comité d'audit est régulièrement informé par des rapports, de l'avancement des différents travaux réalisés dans le cadre du contrôle interne des sociétés du groupe.

Le Comité des rémunérations : Le Comité des rémunérations est composé de trois à cinq membres désignés par le Conseil d'administration parmi ses membres. Du 1^{er} janvier au 28 février 2005, le Comité des rémunérations était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Björn Odlander. Depuis le 28 février 2005, le Comité des rémunérations se compose de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson. Il est présidé par Frank Baldino.

Le Comité des rémunérations, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- d'examiner chaque année les rémunérations, les avantages en nature et les options de souscription d'action attribués aux mandataires sociaux, aux salariés ayant le titre de Directeur et aux membres du Comité de direction;
- l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions,
- d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale.

Le Comité de gouvernance d'entreprise : Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois à cinq membres désignés par le Conseil parmi ses membres. Au cours de l'exercice 2005, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian.

Le Comité de gouvernance d'entreprise, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- de l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration;
- de l'évaluation et du suivi des procédures de gouvernance d'entreprise;
- de vérifier que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée,
- de l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de Directeur.

Les autres acteurs du contrôle interne sont l'Assurance Qualité et la Direction Financière :

L'Assurance Qualité : L'assurance qualité est une fonction nouvelle créée en 2005 au sein de NicOx. Acteur majeur du contrôle interne, son rôle vise à mettre en place un système de gestion de la qualité. Un tel système est établi à l'intention des clients de la Société, afin de mettre ceux-ci en confiance, en leur donnant a priori des preuves que la Société a la capacité de leur apporter satisfaction. Par « client », il faut comprendre toute entité ayant des exigences quant à la conduite des activités de la Société et de ses filiales (Autorités de régulation des activités boursières, Autorités d'enregistrement des produits pharmaceutiques, partenaires souhaitant acquérir ou co-développer une molécule NicOx,...).

Ce système de gestion de la Qualité repose sur deux axes :

- la définition et la maintenance de procédures standard décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles, administratives et financières ;
- La réalisation régulière et le suivi d'audits qualité, visant à évaluer les activités tant des structures internes que des fournisseurs externes.

La Direction Financière : Compte tenu de la taille de l'entreprise et de ses effectifs actuels, il a été confié au Contrôleur de gestion, sous l'autorité du Directeur financier et en coordination avec l'Assurance Qualité, la charge d'optimiser l'environnement de contrôle interne par l'amélioration des procédures

administratives et financières existantes, et la mise en place de procédures nouvelles permettant une meilleure maîtrise des risques. Le Contrôleur de gestion doit veiller à la correcte application des procédures.

Un projet « contrôle interne » a été lancé au cours du deuxième semestre 2005. Un comité de pilotage a été constitué pour ce projet structurant ; il est composé du Directeur financier, du Contrôleur de Gestion et des Responsables de l'Assurance Qualité et du Project Management. La vocation de ce projet a été dans un premier temps de dresser un diagnostic opérationnel de l'environnement de contrôle interne existant. Le projet est entré au dernier trimestre 2005 dans une seconde phase de refonte et d'harmonisation des procédures opérationnelles, administratives et financières, qui doit aboutir au premier trimestre 2006. Succéderont à ces activités courant 2006, une phase de communication et de formation des employés du groupe aux nouvelles procédures applicables à l'ensemble des entités NicOx, ainsi qu'une phase de tests de la correcte appropriation et application des procédures après quelques mois d'utilisation.

2.2 Environnement et modalités de l'identification des risques

Après la phase d'identification des risques, le Conseil d'administration a entamé une approche de mesure des risques et de l'adéquation des procédures de contrôle mises en place avec les risques ainsi identifiés.

3. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

3.1. Organisation de la fonction comptable et financière

Les acteurs

Les comptabilités de NicOx SA et NicOx Research Institute Srl sont tenues en interne, à savoir, pour NicOx SA, par un Chef comptable groupe, deux Comptables et un Contrôleur de gestion, sous l'autorité du Directeur financier Groupe, et, pour NicOx Srl, par deux Comptables rattachées au Chef comptable groupe de NicOx SA.

La comptabilité de NicOx Inc, filiale américaine, dont l'activité a été mise en sommeil en juin 2003, est sous-traitée à un cabinet extérieur.

Les systèmes prévisionnels

Le business plan : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du groupe à l'horizon des cinq années suivantes. Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel.

Au cours du dernier trimestre 2005, NicOx a mis à jour son business plan pour tenir compte de nouveaux choix stratégiques et de nouveaux objectifs opérationnels. Ce document a été présenté, discuté et approuvé en Conseil d'administration fin 2005. Les éléments figurant dans le business plan constituent la base pour l'élaboration des autres documents prévisionnels.

Le budget annuel : Chaque année au cours du dernier trimestre de l'exercice, la Direction financière de NicOx prépare, en étroite relation avec les directions opérationnelles et l'équipe du Project management, un budget annuel. Sur la base des objectifs stratégiques définis dans le business plan, le Comité de direction définit les objectifs du groupe pour l'exercice à venir. Ces objectifs sont ensuite approuvés par le Conseil d'administration et diffusés aux directions opérationnelles. Les différentes directions opérationnelles

évaluent leurs besoins détaillés en termes de dépenses opérationnelles, d'investissements et d'équipements, et de ressources humaines. Ces informations sont centralisées par l'équipe du Project management et le Contrôleur de gestion dans un outil informatique spécifique. Le budget est établi sur une base mensuelle, et, pour les activités de recherche et développement est construit analytiquement par projet. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le budget finalisé est présenté au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque mois dans le cadre du reporting consolidé mensuel (cf paragraphe ci-dessous).

Le forecast : Le forecast est un processus de révision budgétaire réalisé annuellement à la fin du premier semestre de chaque exercice. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour le second semestre de l'exercice par comparaison entre les éléments réalisés au cours du premier semestre et la prévision budgétaire initiale.

Le budget annuel et le forecast comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du groupe. Ces documents et états financiers sont à usage strictement interne et ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public au cours de l'exercice.

Le système de « reporting » consolidé

Le système de « reporting » est fondé sur la collecte et la compilation de plusieurs types d'informations dans une seule base de données appelée « Infocentre » qui présente l'information croisée des systèmes comptables et analytiques, des bases de données spécifiques et des systèmes budget/forecast de toutes les entités du groupe NicOx. Ce système permet à tout moment d'éditer des rapports détaillés ainsi que des tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles.

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting consolidé mensuel détaillé. Il se compose de différents états financiers consolidés et analytiques et d'une note d'analyse mensuelle reflétant les principales divergences entre les éléments réalisés et le budget, d'un point de vue mensuel et cumulatif depuis le début de l'exercice.

Le reporting consolidé mensuel est distribué chaque mois aux directions opérationnelles et au Comité de direction du groupe. Ces documents sont à usage strictement interne et ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public au cours de l'exercice.

Le reporting consolidé mensuel est une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Il constitue l'outil privilégié de suivi, de contrôle et de pilotage du Comité de direction. Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

L'élaboration des états financiers sociaux et consolidés

Le système de reporting consolidé tel que décrit ci dessus, et en particulier le reporting mensuel produit dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable mensuel, est la base à partir de laquelle sont établis les états financiers sociaux et consolidés.

Les procédures de remontée d'information des filiales vers la société mère ainsi que les procédures de clôtures comptables permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé chaque année, ce qui permet aux différents services comptables de s'organiser pour fournir toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base bi-annuelle au 31 décembre et au 30 juin de chaque

année. Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'un examen limité au 30 Juin. Les comptes sociaux de chaque société du groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année et sont audités à cette même date. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données retraitées selon les normes comptables du groupe (IFRS depuis le 1^{er} Janvier 2005) sont saisies par les entités du groupe et vérifiées par la société mère.

En 2005, conformément à une nouvelle loi italienne de 2004, les Commissaires aux Comptes de la filiale italienne NicOx Srl ont procédé, en supplément des travaux d'audit annuels et semestriels réalisés jusqu'à présent pour les besoins de la consolidation groupe, à un audit annuel des comptes sociaux de la filiale. A compter de 2005, cette nouvelle loi impose également que les Commissaires aux Comptes réalisent une vérification trimestrielle de ces comptes sociaux. Par ailleurs, NicOx Srl est doté d'un organe de contrôle appelé « Collegio Sindacale » qui est chargé trimestriellement de vérifier que les obligations comptables, fiscales et sociales sont correctement réalisées.

3.2. Préparation et application des procédures de contrôle interne et vérification de leur mise en oeuvre:

Préparation et application des procédures

Dans le cadre du projet « contrôle interne » qui a débuté en 2005, NicOx a redéfini et classé son référentiel de procédures, modèles et formulaires ; cet ensemble vise à décrire les processus et les principes directeurs de fonctionnement et à organiser les chaînes de responsabilités, offrant aussi une meilleure couverture des risques inhérents aux processus. Trois types de procédures ont été définis ; ces dernières ont pour vocation de couvrir les processus opérationnels (Recherche, Développement, Business Développement, Gestion de projet), administratifs (Achats, Ressources Humaines, Informatique, Juridique), comptables et financiers (processus d'élaboration et de publication de l'information comptable et financière, trésorerie) :

- Procédures de politique générale :
Leur objectif est de décrire les principes directeurs de fonctionnement des différentes entités du groupe, ainsi que les contrôles clés à mettre en place pour encadrer les processus majeurs.
- Procédures organisationnelles :
Elles ont pour objectif de décrire l'organisation mise en place pour animer les processus, les missions et responsabilités de chaque fonction intervenant directement ou de manière transverse dans cette organisation.
- Procédures opérationnelles :
Elles permettent de détailler chaque tâche et étape d'un processus ; elles sont supportées par des instructions relatives à l'utilisation d'outils logiciels, de formulaires et de modèles standards. Certaines procédures permettent de veiller au respect des réglementations sociale, industrielle et environnementale. D'autres procédures ayant un impact financier décrivent également les contrôles à effectuer pour limiter les risques de fraude ou de dysfonctionnement.

Chaque procédure est produite par un Responsable de service ou de département, revue par des vérificateurs désignés et par l'Assurance Qualité et formellement approuvée par les directions opérationnelles et/ou le Directeur financier et/ou le Président du Conseil d'Administration. La diffusion des procédures vers les services et les départements des sociétés du groupe est approuvée dans ce même cadre.

La maintenance des procédures est assurée par les responsables de service ou de département désignés également lors de leur approbation et supervisée par l'Assurance Qualité ; les collaborateurs du groupe sont informés régulièrement de la mise en place et la mise à jour des procédures par voie électronique (intranet) et au cours de réunions de présentation et de formation si nécessaire.

Vérification de la mise en œuvre adéquate des procédures

Il est prévu dans le cadre du projet « Contrôle Interne » de contrôler régulièrement la correcte application des procédures internes mises en place ; ces contrôles seront documentés et la synthèse des résultats devra permettre de définir les éventuelles actions correctrices nécessaires contribuant à un meilleur environnement de contrôle.

Les Commissaires aux Comptes, le Comité d'Audit ainsi que le Conseil d'Administration ont été associés à cette démarche pour laquelle une information régulière leur est présentée.

4. Axes d'amélioration 2006 en matière de contrôle interne

Dans le cadre des travaux lancés en 2005 sur le projet « Contrôle Interne », NicOx prévoit de finaliser au premier trimestre 2006 la refonte des procédures et d'amorcer la phase de communication et de formation nécessaire à la mise en œuvre des nouvelles procédures applicables à l'ensemble des entités NicOx.

Une phase de test de la mise en œuvre des procédures après quelques mois d'utilisation sera entreprise au cours du deuxième semestre 2006. L'environnement de contrôle, dont l'efficacité est une priorité pour le Groupe, devrait ainsi être réévalué durant le second semestre 2006.

Les projets informatiques d'harmonisation et de centralisation des informations comptables et financières amorcés en 2005 seront poursuivis en 2006 afin de répondre aux besoins internes de gestion et aux nouvelles exigences réglementaires. NicOx met également l'accent sur la sécurité des Systèmes d'Information.

III – LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

La direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de la délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005 et de sa précédente décision en le même sens du 12 décembre 2002.

Il est rappelé que l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2005 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. La délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005 a nommé Michele Garufi Président du Conseil d'administration et lui a confié la direction générale de la Société pour la durée de son mandat d'administrateur ainsi renouvelé.

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président-Directeur général, résultent de l'article 4 du règlement intérieur du Conseil d'administration qui dispose :

« Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs »

Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;*
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;*

- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;*
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;*
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

Fait à Sophia-Antipolis,
Le 28 février 2006

Le Président Directeur Général
Michele Garufi

PricewaterhouseCoopers Audit

55, allée Pierre Ziller
Routes des Dolines
BP 165
06903 Sophia-Antipolis Cedex
SA au capital de 2.510.460

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

Ernst & Young Audit

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

Commissaire aux comptes
Membre de la Compagnie
régionale de Versailles

NicOx, S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2005

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société NicOx, pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société NicOx et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2005.

Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, présentés dans le rapport du président ;
- prendre connaissance des travaux sous-tendant les informations ainsi données dans le rapport.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations données concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Sophia-Antipolis, le 09 mars 2006

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

Ernst & Young Audit

Philippe Willemin

Anis Nassif

TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de référence, la table thématique suivante permet d'identifier les informations requises par l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission du 29 avril 2004 mettant en œuvre la directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil

	PERSONNES RESPONSABLES	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
	Déclarer toutes les personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement et, le cas échéant, de certaines parties de celui-ci – auquel cas ces parties doivent être indiquées. Lorsque les personnes responsables sont des personnes physiques, y compris des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de l'émetteur, indiquer leur nom et leur fonction ; lorsqu'il s'agit de personnes morales, indiquer leur dénomination et leur siège statutaire.	Chapitre 1 – Sections 1.1 et 2.2
	Fournir une déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans le document d'enregistrement sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée. Le cas échéant, fournir une déclaration des personnes responsables de certaines parties du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans la partie du document d'enregistrement dont elles sont responsables sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.	Chapitre 1 – Section 1.2
	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	
	Donner le nom et l'adresse des contrôleurs légaux des comptes de l'émetteur, pour la période couverte par les informations financières historiques (indiquer aussi l'appartenance à un organisme professionnel).	Chapitre 1 – Section 1.3
	Si des contrôleurs légaux ont démissionné, ont été écartés ou n'ont pas été re-désignés durant la période couverte par les informations financières historiques, divulguer les détails de cette information, s'ils sont importants.	N/A
	INFORMATIONS FINANCIERES SÉLECTIONNÉES	
	Présenter les informations financières historiques sélectionnées pour l'émetteur, pour chaque exercice de la période couverte par ces informations financières historiques et pour toute période intermédiaire ultérieure, dans la même monnaie. Les informations financières historiques sélectionnées doivent contenir les informations-clés résumant la situation financière de l'émetteur.	Chapitre 5 – Section 5.1
	Si des informations financières ont été sélectionnées pour des périodes intermédiaires, des données comparatives couvrant la même période de l'exercice précédent doivent également être fournies ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations	N/A

	bilancielle comparables.	
	FACTEURS DE RISQUE	
	Mettre en évidence, dans une section intitulée « facteurs de risque », les facteurs de risque propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité.	Chapitre 4 – Section 4.2
	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	
	<u>Histoire et évolution de la société</u>	
	Indiquer : la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.1
	Le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;	Chapitre 3 – Section 3.1.5
	la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsqu'elle n'est pas indéterminée ;	Chapitre 3 – Section 3.1.3
	le siège social et la forme juridique de l'émetteur, la législation régissant ses activités, son pays d'origine, l'adresse et le numéro de téléphone de son siège statutaire (ou de son principal lieu d'activité, s'il est différent de son siège statutaire) ;	Chapitre 3 – Sections 3.1 et 3.2
	les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 Chapitre 4 – Section 4.1
	<u>Investissements</u>	
	Décrire les principaux investissements (y compris leur montant) réalisés par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, jusqu'à la date du document d'enregistrement ;	Chapitre 4 – Section 4.5
	décrire les principaux investissements de l'émetteur qui sont en cours, y compris la distribution géographique de ces investissements (sur le territoire national et à l'étranger) et leur méthode de financement (interne ou externe) ;	Chapitre 4 – Section 4.5
	fournir des renseignements concernant les principaux investissements que compte réaliser l'émetteur à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes.	Chapitre 4 – Section 4.5
	APERÇU DES ACTIVITÉS	
	<u>Principales activités</u>	
	Décrire la nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités – y compris les facteurs-clés y afférents –, en mentionnant les principales catégories de produits vendus et/ou de services fournis durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques ; et	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.7
	mentionner tout nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché et, dans la mesure où le développement de nouveaux produits ou services a fait l'objet de publicité, indiquer l'état de ce développement.	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.4

	<p><u>Principaux marchés</u></p> <p>Décrire les principaux marchés sur lesquels opère l'émetteur, en ventilant le montant total de ses revenus par type d'activité et par marché géographique, pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.1.8</p>
	<p>Lorsque les renseignements fournis conformément aux points 6.1 et 6.2 ont été influencés par des événements exceptionnels, en faire mention.</p>	<p>N/A</p>
	<p>Si les affaires ou la rentabilité de l'émetteur en sont sensiblement influencées, fournir des informations, sous une forme résumée, concernant le degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication.</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.7, 4.1.10, 4.2.9 et 4.2.11</p>
	<p>Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.1.9</p>
	<p>ORGANIGRAMME</p>	
	<p>Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur.</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.3.5</p>
	<p>Dresser la liste des filiales importantes de l'émetteur, y compris leur nom, leur pays d'origine ou d'établissement ainsi que le pourcentage de capital et, s'il est différent, le pourcentage de droits de vote qui y sont détenus.</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.3.5</p>
	<p>PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS</p>	
	<p>Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.1.11</p>
	<p>Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.</p>	<p>N/A</p>
	<p>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT</p>	
	<p><u>Situation financière</u></p> <p>Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement, décrire la situation financière de l'émetteur, l'évolution de cette situation financière et le résultat des opérations effectuées durant chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées, en indiquant les causes des changements importants survenus, d'un exercice à un autre, dans ces informations financières, dans la mesure nécessaire pour comprendre les affaires de l'émetteur dans leur ensemble.</p>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.5</p>
	<p><u>Résultat d'exploitation</u></p>	

	Mentionner les facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou de nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.5
	Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	Chapitre 5 – Sections 5.1 à 5.5
	Mentionner toute stratégie ou tout facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur.	Chapitre 4 – Sections 4.1.12 et 4.2.8
	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	
	Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	Chapitre 5 – Section 5.2
	Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.	Chapitre 5 – Section 5.2
	Fournir : des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;	Chapitre 5 – Section 5.2
	des informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur ;	N/A
	des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés aux points 5.2.3 et 8.1 .	Chapitre 4 – Sections 4.1.7, 4.1.8 et 4.2.6
	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	
	Lorsque celles-ci sont importantes, fournir une description des politiques de recherche et développement appliquées par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, en indiquant le coût des activités de recherche et développement sponsorisées par l'émetteur.	Chapitre 4 – Sections 4.1.5 à 4.1.7
	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	
	Indiquer les principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice jusqu'à la date du document d'enregistrement.	Chapitre 5 – Section 5.2
	Signaler toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.	Chapitre 4 – Section 4.2

	<p>PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE</p> <p>Si l'émetteur choisit d'inclure une prévision ou une estimation du bénéfice dans le document d'enregistrement, celui-ci doit contenir les informations visées aux points 13.1 et 13.2 :</p>	
	<p>une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur a fondé sa prévision ou son estimation.</p> <p>Il convient d'opérer une distinction nette entre les hypothèses relatives à des facteurs que peuvent influencer les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance et les hypothèses relatives à des facteurs échappant totalement à leur influence. Ces hypothèses doivent, en outre, être aisément compréhensibles par les investisseurs, être spécifiques et précises et ne pas avoir trait à l'exactitude générale des estimations sous-tendant la prévision ;</p>	N/A
	<p>Un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants, stipulant que, de l'avis de ces comptables ou contrôleurs légaux indépendants, la prévision ou l'estimation du bénéfice a été adéquatement établie sur la base indiquée et que la base comptable utilisée aux fins de cette prévision ou estimation est conforme aux méthodes comptables appliquées par l'émetteur.</p>	N/A
	<p>La prévision ou l'estimation du bénéfice doit être élaborée sur une base comparable aux informations financières historiques.</p>	[N/A ?]
	<p>Si une prévision du bénéfice a été incluse dans un prospectus qui est toujours pendant, fournir une déclaration indiquant si cette prévision est, ou non, encore valable à la date du document d'enregistrement et, le cas échéant, expliquant pourquoi elle ne l'est plus.</p>	N/A
	<p>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE</p>	
	<p>Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, dans la société émettrice, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de cette société émettrice lorsque ces activités sont significatives par rapport à celle-ci :</p> <p>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</p> <p>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et</p> <p>d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que la société émettrice dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires.</p> <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes.</p> <p>Pour toute personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour toute personne visée aux points b) et d) du premier</p>	Chapitre 6 – Section 6.1

	<p>alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</p> <p>a) nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire de dresser la liste de toutes les filiales de la société émettrice au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>c) détail de toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation à laquelle une personne visée aux points a) et d) du premier alinéa et agissant en qualité de l'une quelconque des positions visées auxdits points a) et d) a été associée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>d) détail de toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée contre une telle personne par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés). Il est aussi indiqué si cette personne a déjà été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.</p> <p>Si aucune information de la sorte ne doit être divulguée, une déclaration le précisant doit être faite.</p>	
	<p><u>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</u></p> <p>Les conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs, à l'égard de l'émetteur, de l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs doivent être clairement signalés. En l'absence de tels conflits d'intérêts, une déclaration le précisant doit être faite.</p> <p>Indiquer tout arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.</p> <p>Donner le détail de toute restriction acceptée par les personnes visées au point 14.1 concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur.</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2</p>
	<p>RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES</p> <p>Concernant l'intégralité du dernier exercice, indiquer, pour toute personne visée au point 14.1, premier alinéa, a) et d) :</p>	
	<p>le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par cette personne.</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.3 et 6.5</p>

	Cette information doit être fournie sur une base individuelle, à moins que des informations individualisées ne soient pas exigées dans le pays d'origine de l'émetteur ou soient autrement publiées par l'émetteur ;	
	le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.	Chapitre 6 – Section 6.3
	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point 14.1 , premier alinéa, a) :	
	La date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction ;	Chapitre 6 – Section 6.1.1
	Des informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat, ou une déclaration négative appropriée ;	Chapitre 6 – Section 6.1.1
	Des informations sur le comité de l'audit et le comité de rémunération de l'émetteur, y compris le nom des membres de ces comités et un résumé du mandat en vertu duquel ils siègent.	Chapitre 6 – Section 6.2
	Inclure également une déclaration indiquant si l'émetteur se conforme, ou non, au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine. Lorsque l'émetteur ne s'y conforme pas, la déclaration doit être assortie d'une explication.	Chapitre 6 – Section 6.2
	SALARIÉS	
	Indiquer soit le nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques, soit leur nombre moyen durant chaque exercice de cette période, jusqu'à la date du document d'enregistrement (ainsi que les changements de ce nombre, s'ils sont importants) et, si possible, et si cette information est importante, la répartition des salariés par principal type d'activité et par site. Si l'émetteur emploie un grand nombre de travailleurs temporaires, indiquer également le nombre moyen de ces travailleurs temporaires durant l'exercice le plus récent.	Chapitre 4 – Section 4.4
	Participations et stock options Pour chacune des personnes visées au point 14.1 , premier alinéa, a) et d), fournir des informations, les plus récentes possibles, concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions.	Chapitre 6 – Sections 6.3.2, 6.3.3, 6.4, 6.5 et 6.9
	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 – Sections 6.4, 6.5, 6.9 et 6.11
	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	
	Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le	Chapitre 3 – Sections

	nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur qui doit être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci ainsi que le montant de la participation ainsi détenue, ou, en l'absence de telles personnes, fournir une déclaration négative appropriée.	3.3.1 et 3.3.2
	Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur disposent de droits de vote différents, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 – Section 3.3.1
	Dans la mesure où ces informations sont connues de l'émetteur, indiquer si celui-ci est détenu ou contrôlé, directement ou indirectement, et par qui ; décrire la nature de ce contrôle et les mesures prises en vue d'assurer qu'il ne soit pas exercé de manière abusive.	Chapitre 3 – Section 3.3.3
	Décrire tout accord, connu de l'émetteur, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.	Chapitre 3 – Section 3.3.3
	<p>OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS</p> <p>Le détail des opérations avec des apparentés (qui, à cette fin, sont celles prévues dans les normes adoptées conformément au règlement (CE) n° 1606/2002) conclues par l'émetteur durant la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement, doit être divulgué en application de la norme pertinente adoptée conformément audit règlement, si celui-ci s'applique à l'émetteur.</p> <p>Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées :</p> <p>a) la nature et le montant de toutes les opérations qui – considérées isolément ou dans leur ensemble – sont importantes pour l'émetteur. Lorsque les opérations avec des apparentés n'ont pas été conclues aux conditions du marché, expliquer pourquoi. Dans le cas de prêts en cours, y compris des garanties de tout type, indiquer le montant de l'encours ;</p> <p>b) le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.</p>	Chapitre 6 – Section 6.6
	<p>INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR</p>	
	<p><u>Informations financières historiques</u></p> <p>Fournir des informations financières historiques vérifiées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi à chaque exercice. Pour les émetteurs de la Communauté, ces informations financières doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. En l'absence d'équivalence, les informations financières doivent être présentées sous la forme d'états financiers retraités</p>	Chapitre 5 – Sections 5.1, 5.3 à 5.5

	<p>Les informations financières historiques vérifiées pour les deux derniers exercices doivent être établies et présentées sous une forme compatible avec celle qui sera adoptée dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables auxdits états financiers annuels.</p> <p>Si l'émetteur opère dans son domaine actuel d'activité économique depuis moins d'un an, les informations financières historiques vérifiées pour cette période doivent être établies conformément aux normes applicables aux états financiers annuels en vertu du règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre, si l'émetteur est un émetteur de la Communauté. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. Ces informations financières historiques doivent être vérifiées.</p> <p>Si elles sont établies conformément à des normes comptables nationales, les informations financières vérifiées exigées au titre de la présente rubrique doivent inclure au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) le bilan ; b) le compte de résultat ; c) un état indiquant toutes les variations des capitaux propres ou les variations des capitaux propres autres que celles résultant de transactions sur le capital avec les propriétaires et de distribution aux propriétaires ; d) le tableau de financement ; e) les méthodes comptables et notes explicatives. <p>Les informations financières historiques annuelles doivent faire l'objet d'une vérification indépendante ou d'une mention indiquant si, aux fins du document d'enregistrement, elles donnent une image fidèle, conformément aux normes d'audit applicables dans un Etat membre ou à une norme équivalente.</p>	
	<p><u>Informations financières pro forma</u></p> <p>En cas de modification significative des valeurs brutes, décrire la manière dont la transaction pourrait avoir influé sur l'actif, le passif et le résultat de l'émetteur, selon qu'elle aurait eu lieu au début de la période couverte ou à la date indiquée.</p> <p>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma.</p> <p>Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe II et inclure toutes les données qui y sont visées.</p> <p>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</p>	<p>N/A</p>
	<p><u>Etats financiers</u></p>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.3 à 5.5</p>

	Si l'émetteur établit ses états financiers annuels à la fois sur une base individuelle et consolidée, inclure au moins, dans le document d'enregistrement, les états financiers annuels consolidés.	
	<u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u>	
	Fournir une déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées. Si les contrôleurs légaux ont refusé d'établir un rapport d'audit sur les informations financières historiques, ou si ce rapport d'audit contient des réserves ou des mises en garde sur l'impossibilité d'exprimer une opinion, ce refus, ces réserves ou ces mises en garde doivent être intégralement reproduits et assortis d'une explication.	Chapitre 5 – Sections 5.3 et 5.4
	Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.	N/A
	Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées.	N/A
	<u>Date des dernières informations financières</u>	
	Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter : a) à plus de 18 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui ont été vérifiés ; b) à plus de 15 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui n'ont pas été vérifiés.	N/A
	<u>Informations financières intermédiaires et autres</u>	
	Si l'émetteur a publié des informations financières trimestrielles ou semestrielles depuis la date de ses derniers états financiers vérifiés, celles-ci doivent être incluses dans le document d'enregistrement. Si ces informations financières trimestrielles ou semestrielles ont été examinées ou vérifiées, le rapport d'examen ou d'audit doit également être inclus. Si tel n'est pas le cas, le préciser.	N/A
	S'il a été établi plus de neuf mois après la fin du dernier exercice vérifié, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non vérifiées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois du nouvel exercice. Les informations financières intermédiaires doivent être assorties d'états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilanciels comparables.	N/A
	<u>Politique de distribution des dividendes</u>	
	Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes	Chapitre 3 – Section 3.5

	et toute restriction applicable à cet égard.	
	Pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, donner le montant du dividende par action, éventuellement ajusté pour permettre les comparaisons, lorsque le nombre d'actions de l'émetteur a changé.	Chapitre 3 – Section 3.5
	<u>Procédures judiciaires et d'arbitrage</u> Indiquer, pour une période couvrant au moins les douze derniers mois, toute procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur et/ou du groupe, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 4 – Section 4.3
	<u>Changement significatif de la situation financière ou commerciale</u> Décrire tout changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe survenu depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers vérifiés ou des états financiers intermédiaires ont été publiés, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 4 – Section 4.6
	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	
	<u>Capital social</u> Fournir les informations suivantes datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :	
	Le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions : (a) le nombre d'actions autorisées ; (b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées ; (c) la valeur nominale par action, ou le fait que les actions n'ont pas de valeur nominale ; et (d) un rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice. Si plus de 10% du capital a été libéré au moyen d'actifs autres que des espèces durant la période couverte par les informations financières historiques, le préciser ;	Chapitre 3 – Section 3.2
	s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques ;	N/A
	le nombre, la valeur comptable et la valeur nominale des actions détenues par l'émetteur lui-même ou en son nom, ou par ses filiales ;	Chapitre 3 – Sections 3.2 et 3.3.1
	Le montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription ;	Chapitre 3 – Section 3.2
	des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute	Chapitre 3 – Section 3.2

	entreprise visant à augmenter le capital ;	
	Des informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options, y compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent ;	N/A
	un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.	Chapitre 3 – Section 3.3
	<u>Acte constitutif et statuts</u>	
	Décrire l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.	Chapitre 3 – Section 3.1.4
	Résumer toute disposition contenue dans l'acte constitutif, les statuts, une charte ou un règlement de l'émetteur concernant les membres de ses organes d'administration, de direction et de surveillance.	Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2
	Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	Chapitre 3 – Sections 3.1 et 3.3
	Décrire les actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires et, lorsque les conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit, en faire mention.	Chapitre 3 – Section 3.1
	Décrire les conditions régissant la manière dont les assemblées générales annuelles et les assemblées générales extraordinaires des actionnaires sont convoquées, y compris les conditions d'admission.	Chapitre 3 – Section 3.1.9
	Décrire sommairement toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.	N/A
	Indiquer, le cas échéant, toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement fixant le seuil au-dessus duquel toute participation doit être divulguée.	Chapitre 3 – Section 3.1.12
	Décrire les conditions, imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit.	Chapitre 3 – Section 3.2.1
	CONTRATS IMPORTANTS Résumer, pour les deux années précédant immédiatement la publication du document d'enregistrement, chaque contrat important (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) auquel l'émetteur ou tout autre membre du groupe est partie. Résumer tout autre contrat (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) souscrit par un membre quelconque du groupe et contenant des dispositions conférant à un membre quelconque du groupe une obligation ou un engagement important(e) pour l'ensemble du groupe, à la date du document d'enregistrement.	Chapitre 4 – Sections 4.1.7 et 4.2.11
	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS	

	D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	
	Lorsqu'une déclaration ou un rapport attribué(e) à une personne intervenant en qualité d'expert est inclus(e) dans le document d'enregistrement, indiquer le nom de cette personne, son adresse professionnelle, ses qualifications et, le cas échéant, tout intérêt important qu'elle a dans l'émetteur. Si cette déclaration ou ce rapport a été produit à la demande de l'émetteur, joindre une déclaration précisant que ce document a été inclus ainsi que la forme et le contexte dans lesquels il a été inclus, avec mention du consentement de la personne ayant avalisé le contenu de cette partie du document d'enregistrement.	N/A
	Lorsque des informations proviennent d'une tierce partie, fournir une attestation confirmant que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que l'émetteur le sache et soit en mesure de l'assurer à la lumière des données publiées par cette tierce partie, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexacts ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	N/A
	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC Fournir une déclaration attestant que, pendant la durée de validité du document d'enregistrement, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent, le cas échéant, être consultés : (a) l'acte constitutif et les statuts de l'émetteur ; (b) tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de l'émetteur, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement; (c) les informations financières historiques de l'émetteur ou, dans le cas d'un groupe, les informations financières historiques de l'émetteur et de ses filiales pour chacun des deux exercices précédant la publication du document d'enregistrement. Indiquer où les documents ci-dessus peuvent être consultés, sur support physique ou par voie électronique.	Chapitre 2 – Section 2.3
	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	
	Fournir des informations concernant les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 Voir dans les comptes consolidés au 31 décembre 2005
	Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Nicox, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, divulgue les informations suivantes :	
	(i) dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6 et 4.1.10

	ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section Recherche et Développement, brevets et licences ;	
	Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Nicox, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, devrait communiquer les informations suivantes :	
	(i) dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section Recherche et Développement, brevets et licences ;	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6, 4.1.7 et 4.1.10
	(ii) le détail des compétences collectives pertinentes et de l'expérience des membres les plus importants du personnel technique	Chapitre 4 – Section 4.1.6
	(iii) dans la mesure où elles sont significatives pour les investisseurs, des informations sur le fait que l'émetteur ait conclu des accords de recherche et développement en commun avec des organismes de sa branche jouissant d'un grand prestige et d'une excellente réputation. En l'absence de tels accords, des explications sur la manière dont cette absence pourrait affecter la qualité ou la réputation des efforts de recherche ;	Chapitre 4 – Sections 4.1 et 4.1.7
	(iv) une description exhaustive de chaque produit dont le développement peut avoir une incidence significative sur les perspectives futures de l'émetteur.	Chapitre 4 – Section 4.1.4