



Société anonyme au capital de 7 609 606,60 euros
Siège social : 1681, route des Dolines
Taissounières HB4 – Sophia Antipolis – BP 313
06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S Grasse

ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2005



La présente actualisation du document de référence a été déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers le 18 janvier 2007 sous le numéro D.06-140-A01 conformément à l'article 212-13, 4° du Règlement général de l'AMF. Elle complète le document de référence de NicOx déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 17 mars 2006 conformément à l'article 212-13 du Règlement général de l'AMF sous le numéro D.06-0140. Le document de référence et son actualisation pourront être utilisés à l'appui d'une opération financière s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1. RESPONSABLES DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	4
1.1 Responsable de l'actualisation du document de référence	4
1.2 Attestation du responsable de l'actualisation du document de référence	4
CHAPITRE 3. RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL.....	5
3.1 Renseignements de caractère général concernant la Société	5
3.1.1 Dénomination sociale et siège social	5
3.2 Renseignements de caractère général concernant le capital	5
3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	5
3.2.3 Capital social au 31 décembre 2006	6
3.2.4 Tableau d'évolution du capital au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006.....	6
3.2.5 Capital autorisé mais non émis	7
3.2.8 Capital potentiel.....	7
3.3 Répartition actuelle du capital et des droits de vote	12
3.3.1 Actionnariat de la Société.....	12
3.3.2 Modifications dans la répartition du capital au cours des trois dernières années.....	13
3.4 Marché des titres de la société.....	16
CHAPITRE 4. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX.....	17
4.1 Présentation de NicOx.....	17
4.1.1 Stratégie	20
4.1.2 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique	22
4.1.3 L'approche de NicOx	23
4.1.4 Candidats-médicaments	24
4.1.5 Programme de Recherche	34
4.1.6 Organisation de la recherche et du développement.....	35
4.1.7 Accords de Collaboration	36
4.1.9 Concurrence.....	40
4.1.10 Propriété intellectuelle	40
4.1.11 Principaux établissements.....	41
4.1.12 Fabrication	42
4.1.13 Aspects réglementaires	42
4.1.14 Assurances et couverture des risques.....	47
4.2 Facteurs de risques.....	48
4.2.1 Risques commerciaux et développements cliniques.....	48
4.2.2 Risques liés aux essais cliniques et précliniques	48
4.2.3 Risques liés aux nouveaux composés chimiques.....	49
4.2.4 Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures	49
4.2.5 La Société n'a jamais versé de dividendes.....	50
4.2.6 Fluctuations des revenus et des taux de change.....	50
4.2.7 Incertitude relative aux prix des médicaments et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie	50
4.2.8 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains.....	51
4.2.9 Opportunités de développement des activités commerciales par le biais d'acquisitions	51
4.2.10 Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing.....	51
4.2.11 Concurrence et évolution technologique rapide.....	52
4.2.12 Risques liés aux contraintes réglementaires et à la lenteur des procédures d'approbation.....	52
4.2.13 Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	53
4.2.14 Dépendance à l'égard du personnel qualifié.....	55
4.2.15 Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes.....	55
4.2.16 Dépendance à l'égard de fabricants tiers	56
4.2.17 Responsabilité du fait des produits et assurances	56
4.2.18 Risques environnementaux et industriels.....	56
4.3 Procédures en cours	57
4.4 Personnel	57

CHAPITRE 5. PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS.....	59
5.2 Commentaires des dirigeants sur la situation financière et les résultats pour la période de 10 mois se terminant le 31 octobre 2006.....	59
5.2.1 Présentation Générale	59
5.2.2 Résultats Opérationnels	60
5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux	61
5.3 Présentation des comptes consolidés pour la période de 10 mois se terminant le 31 octobre 2006.....	64
5.4 Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes.....	85
CHAPITRE 6. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	86
6.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance	86
6.1.1 Règles de fonctionnement et composition du Conseil d'administration.....	86
6.1.2 Règlement intérieur du Conseil d'administration	88
6.1.3 Réunions du Conseil d'administration.....	88
6.1.5 Comité de direction.....	89
6.1.6 Conseil scientifique et Comités de consultation ad hoc.....	89
6.2 Composition et fonctionnement des Comités	90
6.2.1 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux	92
6.2.2 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux	92
6.5 Rémunération et attributions d'options et de bons de souscription d'actions aux membres du Comité de direction	93
6.6 Opérations avec des apparentés.....	93
6.6.1 Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce.....	93
6.8 Plans d'options de souscription d'actions.....	94
6.9 Actions gratuites	95

Dans le présent document, les termes « NicOx », « NicOx S.A. » ou la « Société » désignent la société NicOx SA et l'expression le « Groupe » désigne le groupe constitué par la Société et ses filiales.

CHAPITRE 1. RESPONSABLES DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

1.1 RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

« Nous attestons après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans la présente actualisation du 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 la présente actualisation du document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble de la présente actualisation du document de référence. »

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

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

La Société a transféré son siège social le 25 juillet 2006 au :
Taissonnières HB4, 1681 route des Dolines
Sophia-Antipolis
06560 Valbonne
Numéro de téléphone : 04.97.24.53.00

3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL

3.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006 a, dans sa sixième résolution, autorisé le Conseil d'administration à procéder à l'achat par la Société de ses propres actions dans la limite de 5% du capital social, dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce et conformément aux dispositions applicables du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003 et du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (« AMF »).

Les objectifs de ce programme sont les suivants :

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action NicOx, par un prestataire de services d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'AMF ;
- la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, dans le cadre de la réglementation boursière ;
- l'attribution d'actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société ou de son Groupe, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ;
- la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de NicOx ;
- l'annulation d'actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires ;
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'AMF.

Les opérations 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 40 euros 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.

Cette autorisation est donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de dix-huit mois après la date de l'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2006. Elle pourra être utilisée y compris en période d'offre publique d'achat et/ou d'échange, dans les limites permises par la réglementation applicable.

Le descriptif du programme de rachat d'actions propres soumis à l'Assemblée Générale a été publié par la Société le 15 mai 2006.

En 2006, les opérations portant sur des actions propres ont été réalisées exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité, conclu avec Société Générale le 28 septembre 2005, conforme à la charte de déontologie établie par l'Association Française des Entreprises d'Investissement (« AFEI ») du 14 mars 2005 approuvée par l'AMF par décision du 22 mars 2005, en vertu des autorisations des Assemblées Générales du 1^{er} juin 2005 et du 1^{er} juin 2006. Par décision du 1^{er} juin 2006, le Conseil d'administration a décidé d'utiliser cette autorisation aux fins exclusives de régularisation des cours de l'action sur le marché Eurolist d'Euronext, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité précité.

Sur la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2006, la Société a racheté 322 299 actions pour une valeur de 4 131 872 euros et a revendu 320 372 actions pour une valeur de 4 289 641 euros, pour assurer la régularisation du cours de bourse de l'action par interventions sur le marché, dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Société Générale.

Au 31 décembre 2006, la Société détenait 1 926 actions propres représentant une valeur nominale de 385 euros et une valeur comptable de 43 248,80 euros.

3.2.3 Capital social au 31 décembre 2006

Nombre d'actions ordinaires : 38 048 033.

Valeur nominale de chaque action ordinaire : 0,20 euro.

Montant du capital émis : 7 609 606,60 euros.

3.2.4 Tableau d'évolution du capital au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006

Date	Opération	Nombre de BSA/ options exercées	Nombre d'actions émises/ annulées	Montant nominal de l'augmentation/ réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/ de fusion (en euros)	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
03/05/2006 (AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital dans le cadre d'une levée de fonds par voie de placement privé	-	4 552 000	910 400	44 609 600	7 339 579,60	36 697 898	0,20
08/06/2006 (AGE 01/06/2006)	Augmentation de capital réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals	-	1 350 135	270 027	14 729 972,85	7 609 606,60	38 048 033	0,20

3.2.5 Capital autorisé mais non émis

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

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation ⁽¹⁾	Date de l'Assemblée
1. Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription	5 millions ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
2. Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription	5 millions ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
3. Augmentation du nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions visées aux points 1. et 2.	15% de l'émission initiale ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
4. Augmentation de capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	5 millions ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
5. Augmentation de capital en vue de rémunérer des apports en nature	10% du capital social	26 mois	1 ^{er} juin 2006
6. Augmentation de capital réservée à certaines catégories d'investisseurs	5 millions ⁽²⁾	18 mois	1 ^{er} juin 2006
7. Augmentation de capital réservée aux salariés adhérents d'un plan d'épargne	60 000 ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
8. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions	100 000 ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
9. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	300 000 ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2006
10. Attribution gratuite de bons de souscription d'actions dans le contexte d'une offre publique sur les titres de la Société	6 429 179,60 ⁽³⁾	18 mois	1 ^{er} juin 2006
11. Attribution d'options de souscription ou d'achats d'actions	300 000 ⁽²⁾	26 mois	1 ^{er} juin 2005

(1) A compter de la date de l'Assemblée Générale Extraordinaire.

(2) Ces autorisations s'imputent sur un plafond nominal global de 5 millions d'euros.

(3) Ce plafond s'ajoute au plafond nominal global de 5 millions d'euros.

3.2.8 Capital potentiel

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 405 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») émis sous cinq séries permettant de souscrire au total 405 000 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 1% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2006. Aucun salarié de la Société ou de sa filiale NicOx Research Institute Srl n'est titulaire de BSA.

Date de l'autorisation	Juin 2003	Juin 2004	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006
Bénéficiaires	Certains administrateurs	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juillet 2003	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006
Nombre de BSA souscrits	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	juillet 2003	(1)	(2)	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006
Date d'expiration	22 juillet 2008	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011
Nombre d'actions par BSA	1	1	1	1	1
Prix d'exercice par action (en euros)	5,20	3,94	4,08	3,53	11,75
Au 31 décembre 2005 :					
BSA exercés	-	-	-	-	-
BSA en circulation	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000
Actions à émettre	85 000	35 000	130 000	5 000	150 000

- (1) Pour certains des bénéficiaires, les bons sont immédiatement exerçables, alors que pour d'autres, ils seront exerçables en trois tranches comme suit : à compter du 1er janvier 2005 pour 5 000 bons, à compter du 1er janvier 2006, pour 5 000 bons supplémentaires et à compter du 1er janvier 2007 pour la dernière tranche de 5 000 bons.
- (2) 125 000 bons sont exerçables immédiatement et 5 000 bons sont exerçables à compter du 31 mai 2006.

Options de souscription d'actions

L'Assemblée Générale du 28 mai 1999 a autorisé, pour une durée de cinq ans, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, des options donnant le droit de souscrire un nombre maximum d'actions égal à 3% du capital social de la Société. Cette autorisation a expiré le 28 mai 2004. Au 31 décembre 2006, les options attribuées au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 377 550 actions.

L'Assemblée Générale du 5 juin 2002 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 600 000 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, et pour une durée de 38 mois expirant le 5 août 2005. Au 31 décembre 2006, les options attribuées au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 575 600 actions.

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2005 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales des options donnant droit à la souscription ou à l'achat d'actions de la Société, dans la limite de 1 500 000 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, pour une durée de 26 mois expirant le 31 juillet 2007. Au 31 décembre 2006, les options attribuées au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005, et toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 663 300 actions.

L'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2006 a autorisé le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales, détenant moins de 10% du capital de la Société, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, dans la limite d'un nombre maximum de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune, pour une durée de 26 mois expirant le 31 juillet 2008. Au 31 décembre 2006, aucune option n'a été attribuée au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006.

Au 31 décembre 2006, les options attribuées au titre des autorisations données par l'Assemblée Générale au Conseil d'administration les 28 mai 1999, 5 juin 2002 et 1^{er} juin 2005 toujours en circulation, permettaient globalement de souscrire 1 616 450 actions d'une valeur nominale de 0,2 euro chacune.

À titre indicatif, (i) si les autorisations en vigueur étaient utilisées par le Conseil d'administration, (ii) si la totalité des options attribuées étaient des options de souscription d'actions et (iii) si ces options étaient intégralement exercées, soit l'émission d'un total de 2 953 150 actions se décomposant comme suit :

- (i) 1 616 450 actions au titre des attributions déjà effectuées (dont 377 550 actions au titre de l'autorisation du 28 mai 1999, 575 600 actions au titre de l'autorisation du 5 juin 2002, 663 300 actions au titre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005) ; et
- (ii) 836 700 actions au titre des options restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 1^{er} juin 2005 ;
- (iii) 500 000 actions au titre des options restant à attribuer dans le cadre de l'autorisation du 1^{er} juin 2006 ;

un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 31 décembre 2006, détiendrait après cette émission potentielle de 2 953 150 actions nouvelles environ 0,93% du capital et des droits de vote.

Au 31 décembre 2006, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription émis et des options de souscription attribuées et non exercées, soit 2 021 450 actions de 0,2 euro de nominal chacune, représente environ 5,31% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2006.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2006 :

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 des options	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2006	Options de souscription d'actions annulées ou expirées 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⁾				18/07/2007	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	69 000	17/04/2005	16/04/2008	49,72	souscription	-	3 700	26 650	
	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	-		4 500	
	13/11/2002	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	-		-
		13 650 ⁽¹⁾				01/01/2005	12/11/2008	15,67	souscription	-		12 150
		28 650 ⁽¹⁾		7 500		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
	12/12/2002	15 000 ⁽¹⁾				01/10/2003	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
		60 000 ⁽¹⁾				01/08/2004	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
		51 000 ⁽¹⁾				01/01/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
		25 500 ⁽¹⁾				01/05/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		-
		9 000 ⁽¹⁾		9 000		01/08/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		9 000
		20 700 ⁽¹⁾		10 000		12/12/2005	11/12/2008	16,10	souscription	-		20 000
15/04/2003	83 000 ⁽¹⁾		75 000	15/04/2006	14/04/2009	2,02	souscription	-		83 000		
23/07/2003	19 200 ⁽¹⁾			23/07/2006	22/07/2009	5,12	souscription	-	6 000	11 300		

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 des options	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2006	Options de souscription d'actions annulées ou expirées durant l'exercice	Options de souscription d'actions restantes
05/06/2002	24/07/2002	30 000 ⁽¹⁾			24/07/2005	23/07/2008	16,57	souscription	-		-
	15/04/2003	200 000 ⁽¹⁾	25 000	31 000	15/04/2006	14/04/2009	2,02	souscription	-		65 000
	19/10/2004	84 700 ⁽¹⁾		66 000	19/10/2007	18/10/2010	3,60	souscription	-	6 000	78 700
	20/12/2004	16 900 ⁽¹⁾			20/12/2007	19/12/2010	3,63	souscription	-		16 900
	06/04/2005	207 000 ⁽¹⁾	40 000	71 000	06/04/2008	05/04/2011	4,08	souscription	-	7 500	198 000
	02/06/2005	227 500 ⁽¹⁾	80 000	134 000	02/06/2008	01/06/2011	4,10	souscription	-	10 500	217 000
01/06/2005	02/06/2005	186 500 ⁽¹⁾		52 000	02/06/2008	01/06/2011	4,10	souscription	-	1 500	185 000
	05/07/2005	156 000 ⁽¹⁾		61 500	05/07/2008	04/07/2011	3,93	souscription	-	94 500	61 500
	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
	30/01/2006	311 000	53 500	123 400	30/01/2009	29/01/2012	3,49	souscription	-	22 000	289 000
	25/07/2006	36 600			25/07/2009	24/07/2012	9,98	souscription	-		36 600
	25/10/2006	52 000			25/10/2009	24/10/2012	11,44	souscription			52 000
TOTAL		2 813 600	228 500	846 500						165 450	1 530 950

(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 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 31 décembre 2006 :

Au 31 décembre 2006			
Nom	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Oppenheimer Funds	9 485 873	24,93	24,93
QVT Fund LLP	1 818 181	4,78	4,78
Framlington Funds	1 460 000	3,84	3,84
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 135	3,55	3,55
Baker Brothers Investments	1 034 737	2,72	2,72
Groupe HealthCap ⁽¹⁾	909 277	2,39	2,39
Michele Garufi (Président Directeur Général NicOx SA)	754 529	1,98	1,98
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Research Institute Srl) ⁽²⁾	600 302	1,58	1,58
Public autres	20 632 777	54,22	54,23
Auto-détenues	2 222	0,01	-
Total	38 048 033	100	100

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

(2) 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 NixOx 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 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.

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

Au 31 décembre 2006, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 790 638 actions, soit 2,1 % du capital et 2,1 % 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 31 décembre 2006, le nombre d'actions auto-détenues s'élevait à 2 222, contre 22 158 au 31 décembre 2005.

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

3.3.2.1 Levée de fonds en 2006

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

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

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
Oppenheimer Funds plc – Oppenheimer Global Fund	1 530
Atlas Global Growth Fund	17 800
Clarington Global Equity Fund	11 730
Security Equity Fund – Global Series	7 430
SBL Fund – Series D (Global Series)	26 870
Clarington Global Income Fund	3 470
Ultra Series Fund Global Securities Fund	2 410
JNL/ Oppenheimer Global Growth Fund	13 880
Oppenheimer Global Fund	757 940
Clarington Global Equity Class	1 890
Oyster World Opportunities	6 330
TD Global Select Fund	38 400
Oppenheimer Global Securities Fund/ VA	163 560
Metropolitan Series Fund, Inc. - Oppenheimer Global Equity Portfolio	15 070
ING Oppenheimer Global Portfolio	124 500
USAZ Oppenheimer Global Fund	8 850
MassMutual Premier Global Fund	36 100
OFITC Global Fund	12 240
QVT Fund LP	550 000
D.E. Shaw Meniscus International, Inc.	500 000
Radcliffe SPC, Ltd. for and on behalf of the class A Convertible Crossover Segregated Portfolio	300 000
UBS O'Connor LLC fbo O'Connor PIPES Corporate Strategies Master Limited	300 000
Capital Ventures International	250 000
Grafton Capital Limited	200 000
Cranshire Capital, LP	195 000

<u>Bénéficiaires</u>	<u>Nombre d'actions souscrites</u>
SDS Capital Group SPC, Ltd	150 000
Lacuna Sicav – Lacuna APO Biotech Subfund	100 000
Al-Midani Investment Company	100 000
Enable Growth Partners LP	70 000
Enable Opportunity Partners LP	10 000
Pierce Diversified Strategy Master Fund LLC	20 000
Iroquois Master Fund Ltd.	100 000
Kings Road Investments Ltd.	100 000
Merrion Capital Group	70 000
Compania Intl Financiera	50 000
Nite Capital, LP	50 000
CCR Chevrillon Philippe	40 000
Truk Opportunity Fund, LLC	36 800
Truk International Fund, LP	3 200
ComInvest Asset Management S.A.	35 000
Micoud Investments Ltd	30 000
Franklin M. Berger	25 000
FCP CIC Nouveau Marché	17 000
Total	4 552 000

3.3.2.2 Augmentation du capital réservée à Pfizer Overseas Pharmaceuticals

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

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

3.3.2.3 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 2004			Au 31 décembre 2005			Au 31 décembre 2006		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Apax CRIII	614 418	1,91	1,92	614 418	1,91	1,92	-	-	-
Groupe Healthcap ⁽¹⁾	909 277	2,83	2,85	909 277	2,83	2,85	909 277	2,39	2,39

	Au 31 décembre 2004			Au 31 décembre 2005			Au 31 décembre 2006		
Groupe JP Morgan ⁽²⁾	3 380 008	10,51	10,59	3 380 008	10,51	10,59	-	-	-
Oppenheimer Funds	7 793 788	24,25	24,41	7 793 788	24,25	24,41	9 485 873	24,93	24,93
State Street	551 589	1,72	1,73	551 589	1,72	1,73	-	-	-
QVT Fund LLP	1 818 181	5,66	5,00	1 818 181	5,66	5,00	1 818 181	4,78	4,78
Federated Kaufmann Fund	1 662 084	5,17	5,21	1 569 384	4,88	4,89	-	-	-
Framlington Funds	1 460 000	4,54	4,57	1 460 000	4,54	4,57	1 460 000	3,84	3,84
Baker Brothers Investments	1 034 737	3,22	3,24	1 034 737	3,22	3,24	1 034 737	2,72	2,72
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	-	-	-	-	-	-	1 350 135	3,55	3,55
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	799 529	2,49	2,50	794 529	2,47	2,49	754 529	1,98	1,98
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	608 302	1,89	1,91	608 302	1,89	1,91	600 302	1,58	1,58
Auto-détenues	11 235	0,03	-	22 158	0,07	-	2 222	0,01	-
Public	11 502 750	35,78	36,03	11 496 827	35,76	36,02	20 632 777	54,22	54,23
Total	32 145 898	100	100	32 145 898	100	100	38 048 033	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 qui étaient détenues par JP Morgan Chase et 925 715 actions qui étaient détenues par JP Morgan Securities Ltd. JP Morgan Securities Ltd. est un intermédiaire financier déclarant pour le compte de plusieurs clients dont la Société ignore s'ils sont résidents ou non-résidents.

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

3.3.2.4 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux reçues depuis le dépôt du document de référence

- Par QVT Financial LP :
 - une déclaration en date du 22 mars 2006 pour le franchissement à la baisse des seuils de 5% du capital et des droits de vote.
- Par OppenheimerFunds, Inc. :
 - une déclaration en date du 7 avril 2006 pour le franchissement à la hausse des seuils de 25% du capital et des droits de vote ;
 - une déclaration en date du 21 juin 2006 pour le franchissement à la baisse des seuils de 25% du capital et des droits de vote ;
 - une déclaration en date du 26 octobre 2006 pour le franchissement à la hausse des seuils de 25% du capital et des droits de vote ;
 - une déclaration en date du 9 novembre 2006 pour le franchissement à la baisse des seuils de 25% du capital et des droits de vote.

3.4 MARCHÉ DES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Les actions de la Société sont admises et cotées sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, compartiment C, segment Next Economy, sous le symbole « COX ». NicOx est incluse dans l'échantillon des valeurs composant l'indice CAC Mid 100 depuis le 24 novembre 2006.

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris, depuis mars 2006.

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions en nombre de titres
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	
Mars 2006.....	3,34	13,83	7,71	29 578 743
Avril 2006.....	10,02	12,65	11,21	7 725 363
Mai 2006.....	8,66	11,78	10,58	7 096 370
Juin 2006	9,36	12,30	10,59	4 023 064
Juillet 2006	8,83	10,65	9,77	2 051 102
Août 2006	7,90	10,95	8,92	3 658 915
Septembre 2006	9,58	11,77	10,51	3 572 671
Octobre 2006	10,16	13,85	12,00	6 633 439
Novembre 2006	13,59	20,93	16,63	13 292 881
Décembre 2006.....	19,15	24,85	22,40	15 155 802

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

CHAPITRE 4. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE NICOX

4.1 PRÉSENTATION DE NICOX

NicOx est une société biopharmaceutique axée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. NicOx est un leader mondial dans le domaine de la technologie de libération de l'oxyde nitrique, une approche innovatrice en matière de pharmacothérapie qui exploite les propriétés bénéfiques de l'oxyde nitrique dans le but de développer de nouveaux médicaments possédant des profils thérapeutiques potentiellement améliorés. La Société a développé une gamme vaste et équilibrée de produits phares comprenant un candidat-médicament en Phase 3 de développement pour l'arthrose, un candidat-médicament en Phase 2 pour le diabète et trois autres candidats-médicaments en Phase 2a avec des partenaires. NicOx a également conclu d'importants accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques leaders en vue d'utiliser sa technologie exclusive de libération d'oxyde nitrique, avec Pfizer dans le domaine de l'ophtalmologie et avec Merck & Co. dans le domaine de l'hypertension. NicOx a été constituée en France en 1996 et ses actions sont admises aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999.

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

NicOx pense que naproxcinod peut constituer une nouvelle pharmacothérapie importante dans le cadre du traitement des signes et symptômes de l'arthrose, étant donné son profil d'efficacité et d'innocuité, surtout parce qu'il ne présente potentiellement pas d'effet nocif sur la pression artérielle à la différence de la pharmacothérapie standard et en raison de sa bonne tolérance gastro-intestinale et de son profil d'innocuité. NicOx a initié la Phase 3 du programme de développement de naproxcinod en décembre 2005 et a annoncé des résultats positifs en octobre 2006 pour la première étude (étude 301) chez des patients souffrant d'une arthrose du genou. Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg deux fois par jour) se sont révélés plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude avec des résultats hautement significatifs statistiquement. En outre, les données relatives à la tension artérielle pour les deux doses de naproxcinod ont montré une réduction durable par rapport à la valeur de départ et au naproxène, un AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) communément prescrit pour l'arthrose, et ce à toutes les étapes ayant fait l'objet de mesures, ce qui confirme les données cliniques publiées antérieurement. Le Groupe prévoit d'initier deux autres essais de Phase 3 (études 302 et 303) au cours du premier semestre 2007, et des dépôts réglementaires aux États-Unis et au sein de l'UE sont prévus pour le premier trimestre 2009. Tant la FDA (*United States Food and Drug Administration*) que l'EMA (*European Medicine Agency*) ont confirmé qu'à l'heure actuelle, aucune étude de résultats d'innocuité cardiovasculaire à long terme ne sera requise à des fins de dépôt réglementaire pour naproxcinod, ce qui constitue une avancée importante.

L'arthrose se caractérise par une inflammation des articulations et constitue la forme d'arthrite la plus répandue. Environ 33 millions de personnes souffrent d'arthrose aux États-Unis et environ 39 millions de personnes souffrent de cette même pathologie dans les cinq marchés clés de l'Europe (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne). Pendant des décennies, les AINS ont été la principale catégorie de médicaments prescrits pour le traitement des symptômes de l'arthrose. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme étant d'une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ce médicament, en cas d'utilisation prolongée, est sous-optimal et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'ulcères et d'hémorragies postopératoires prolongées. Des AINS sélectifs de la COX-2 ont été développés en vue de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux des AINS non-sélectifs. Cependant, les AINS sélectifs et non-sélectifs ont été récemment associés, à divers degrés, à des élévations de la tension artérielle et à un risque accru de graves accidents cardiovasculaires, tels que des crises cardiaques et des accidents cérébrovasculaires, créant ainsi le besoin de développer de nouveaux médicaments possédant de meilleurs profils d'innocuité, car on considère que les légères élévations de la tension artérielle contribuent à un accroissement des risques d'accidents cardiovasculaires et de la mortalité. Ceci est considéré comme l'une des causes possibles de l'augmentation des accidents cardiovasculaires liés à l'utilisation des AINS. En septembre 2004, Merck & Co. a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-

2, VIOXX (rofécoxib). À la suite de cette annonce, des avertissements ont été ajoutés par la FDA sur l'étiquetage de tous les AINS prescrits sur ordonnance afin de décrire ce risque, y compris un avertissement spécifique soulignant les risques sur la tension artérielle. La demande pour une nouvelle pharmacothérapie qui n'aurait pas d'effet nocif sur la tension artérielle est particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, laquelle touche 40 % des patients atteints d'arthrose. En dépit des préoccupations relatives à la sécurité, les ventes mondiales des AINS non-sélectifs et des inhibiteurs de la COX-2 devraient dépasser les 12 milliards de dollars US en 2006. Étant donné la vaste opportunité commerciale et la demande relative à un AINS plus sûr, la Société pense que naproxcinod peut potentiellement devenir l'un des médicaments de choix leader pour le traitement de l'arthrose en raison de son efficacité, son innocuité et son profil de tolérance, notamment l'absence potentielle d'effets secondaires nocifs sur la tension artérielle.

Le second candidat-médicament de NicOx, le NCX 4016, est un dérivé libérateur d'oxyde nitrique de l'acide acétylsalicylique (ou aspirine) que la Société développe en tant que nouvel agent de sensibilisation à l'insuline pour le traitement du diabète de type 2. La décision d'initier ce programme clinique a été prise après une étude de Phase 2 de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique de stade II (AOMI) qui a montré une nette amélioration de la distance de marche au sein d'un sous-groupe de patients diabétiques prédéfini et deux études de Phase 2a ayant produit des résultats encourageants en termes d'utilisation améliorée du glucose et de sensibilité à l'insuline chez les patients diabétiques. La Société prévoit d'initier deux études de Phase 2 chez les patients atteints de diabète de type 2 au cours du premier semestre 2007, avec pour objectif de confirmer le mécanisme d'action du NCX 4016 en tant que sensibilisateur de l'insuline et de démontrer un bénéfice clinique dans le cadre du traitement du diabète de type 2.

Le diabète touchait entre 151 et 171 millions de personnes dans le monde en 2000, et ce chiffre pourrait atteindre les 366 millions en 2030. Le diabète de type 2 (ou diabète non insulino-dépendant) est la forme la plus courante de la maladie, soit un trouble métabolique provoqué par une résistance à l'insuline, une augmentation de la production de glucose par le foie et une capacité de sécrétion insulinaire réduite. La maladie a pour conséquence l'endommagement et la défaillance fonctionnelle de nombreux organes, surtout au sein du système cardiovasculaire. L'augmentation rapide de la prévalence du diabète de type 2 prouve clairement l'existence d'un besoin médical en matière de nouveaux médicaments efficaces permettant de prévenir et de traiter cette très grave maladie, ce qui crée par conséquent une importante opportunité commerciale pour le NCX 4016.

Outre naproxcinod et NCX 4016, NicOx possède trois candidats-médicaments de libération d'oxyde nitrique en Phase 2 de développement en collaboration avec des partenaires :

- NCX 1020, en début de Phase 2a avec Topigen pour le traitement de la BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) ;
- NCX 1000, en co-développement avec Axcan pour le traitement de l'hypertension portale, a achevé une série d'études de Phase 1 et se trouve actuellement en Phase 2a d'une étude de preuve du concept ; et
- NCX 1510, en développement avec Biolipox, a achevé avec succès deux essais cliniques de Phase 2a pour le traitement nasal topique de la rhinite allergique.

Au cours de l'exercice 2006, la Société a décidé de ne pas poursuivre le développement des candidats-médicaments NCX 701 et HCT 1026.

Deux des principaux programmes de recherche de la Société ont été créés en partenariat avec des sociétés pharmaceutiques leaders, Pfizer et Merck & Co. En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un important accord attribuant à Pfizer les droits exclusifs de la technologie brevetée de la Société sur l'ensemble du secteur ophtalmologique pour la recherche, le développement et la commercialisation. En vertu de cet accord, NicOx pourrait recevoir des paiements échelonnés supérieurs à 300 millions d'euros, outre des redevances sur le chiffre d'affaires net réalisé pour chaque produit commercialisé. Cet accord a suivi un accord conclu avec Pfizer en août 2004 concernant une catégorie de médicaments unique pour le traitement du

glaucome, et en vertu duquel la Société s'attend à ce que Pfizer dépose une *Investigational New Drug* (IND) auprès de la FDA pour un premier composé au cours du premier trimestre 2007, avant le démarrage des études cliniques. En vertu de l'accord conclu en août 2004, NicOx pourrait recevoir des paiements échelonnés à concurrence de 33 millions d'euros, outre les redevances qu'elle percevrait sur le chiffre d'affaires net réalisé pour tout produit commercialisé. En mars 2006, suite à un accord de collaboration dans le domaine de la recherche conclu entre les deux sociétés en août 2003, NicOx a conclu un accord important avec Merck & Co. pour le développement de médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie exclusive de la Société. L'accord couvre les dérivés libérateurs d'oxyde nitrique de plusieurs des principales catégories d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la tension artérielle élevée, des complications liées à l'hypertension, aux troubles cardiovasculaires et autres pathologies associées. NicOx a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. En janvier 2007, la première étape de l'accord a été franchie avec la mise en place de bonnes pratiques dites de « *Good Laboratory Practice* » pour des études toxicologiques sur les premiers développements de candidats-médicaments sélectionnés par les deux sociétés. NicOx recevra de Merck un paiement de 5 millions d'euros au titre de cette première étape. NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant de 274 millions d'euros, outre les redevances sur le chiffre d'affaires net réalisé pour chaque produit commercialisé. Pour ces trois accords, les paiements échelonnés potentiels dépendront de la réussite de certains programmes de recherche, des tests cliniques et des dépôts et approbations réglementaires relatifs aux modalités respectives de chacun de ces accords.

Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

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

Naproxcinod est le premier candidat-médicament, appartenant en propre à NicOx, d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires appelés CINOD. En octobre 2006, naproxcinod a achevé avec succès un essai clinique de Phase 3 (étude 301) pour les personnes atteintes de l'arthrose du genou. NicOx prévoit d'initier deux études cliniques de Phase 3 supplémentaires au cours de 2007 (les études 302 et 303). Les dépôts réglementaires aux Etats-Unis et en Europe sont prévus pour le premier trimestre 2009. À la différence des AINS actuels, naproxcinod semble ne pas avoir d'effet défavorable sur la tension artérielle, ce qui lui confère une qualité importante dans la mesure où une légère augmentation de la pression artérielle est un facteur de risque connu qui est associé à une augmentation de l'occurrence des maladies cardiovasculaires telles que les accidents cérébrovasculaires et l'infarctus du myocarde. La Société pense que cette avancée représente une amélioration importante par rapport aux AINS actuels et, par conséquent, naproxcinod pourrait potentiellement devenir un anti-inflammatoire de référence pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose et des maladies inflammatoires.

- *Leadership dans le domaine du développement des médicaments à libération d'oxyde nitrique.*

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

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

Outre naproxcinod, NicOx possède quatre autres composés en Phase 2 de développement clinique, notamment NCX 4016, qui est développé par la Société en tant qu'agent de sensibilisation à l'insuline pour le traitement du diabète de type 2 ; NCX 1510 développé par Biolipox pour le traitement topique des rhinites allergiques ; NCX 1020 développé par Topigen pour le traitement de la BPCO ; et NCX 1000 en co-développement avec Axcan pour le traitement de l'hypertension portale.

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

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

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

L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances et du développement commercial acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan, telles qu'AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline et Schering-Plough. L'équipe de direction possède une expérience combinée totale de 30 ans dans le domaine de la technologie de libération d'oxyde nitrique et de plus de 100 ans dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

4.1.1 Stratégie

La stratégie de NicOx consiste à développer une société biopharmaceutique, axée sur la recherche et pleinement intégrée, avec des programmes de développement et de recherche internes concentrés sur les médicaments libérant de l'oxyde nitrique ciblant les secteurs des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. À ces fins, la Société prévoit de développer à l'avenir une infrastructure en matière de ventes et de marketing ciblant les médecins spécialistes dans des zones géographiques sélectionnées en vue de commercialiser un portefeuille de composés dans ces franchises thérapeutiques. Les principaux axes de sa stratégie sont :

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

En octobre 2006, la Société a annoncé des résultats positifs relatifs à un essai clinique de Phase 3 sur l'administration de naproxcinod chez des patients souffrant d'arthrose du genou. Récemment, la Société a reçu une réponse positive de la FDA et de l'EMA, laquelle précisait que dans les conditions actuelles, une vaste étude clinique sur des effets cardiovasculaires du naproxcinod ne serait pas exigée afin de soumettre un *New Drug Application* (NDA) pour naproxcinod. NicOx prévoit actuellement d'initier deux études cliniques de Phase 3 supplémentaires pour les personnes atteintes de l'arthrose du genou et de la hanche au cours du premier semestre 2007 (études 302 et 303). Ces études sont conçues afin de confirmer que naproxcinod est aussi efficace que les AINS actuels pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. En outre, le programme de Phase 3 a pour but de démontrer que naproxcinod n'a aucun effet nocif sur la tension artérielle, par contraste avec les AINS actuels, comme l'ont démontré les résultats de l'étude 301 de Phase 3 et de l'étude ambulatoire 104 de suivi de la tension artérielle réalisées par la Société. Les études 301 et 302 disposent d'extensions à

long terme en vue de collecter des données de sécurité sur une période d'un an ou plus. La Société prévoit de déposer un NDA et une demande d'autorisation de commercialisation au cours du premier trimestre 2009.

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

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

- *Faire progresser le développement de Phase 2 de NCX 4016 pour le diabète de type 2.*

NCX 4016 fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase 2 pour le diabète de type 2. La Société prévoit de positionner NCX 4016 en tant que nouvelle catégorie de médicaments ciblant la résistance à l'insuline par le biais d'un mécanisme d'action distinct de celui des TZD (thiazolidinediones) et d'autres traitements existants pour le diabète de type 2 et, en particulier, avec un profil d'innocuité potentiellement meilleur et sans effet secondaire au niveau du poids. La Société prévoit de réaliser deux études de Phase 2 supplémentaires pour démontrer que le potentiel de NCX 4016 pour cette indication, en utilisant comme indicateurs finaux, entre autres, les taux de glucose sanguin, l'hémoglobine glycosylés (HbA1c), le poids et la tension artérielle avant de décider de s'engager dans le développement final du composé.

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

Outre naproxcinod et NCX 4016, ses deux candidats-médicaments phares, NicOx possède un solide portefeuille contenant d'autres composés se trouvant à différents stades de recherche et de développement, et que la Société a l'intention de continuer à élaborer. À travers des activités de recherche et de développement ciblées, la Société a l'intention de continuer à développer de nouveaux candidats-médicaments, dont certains font déjà l'objet d'un partenariat en vertu des sept accords de collaboration conclus par la Société, et dans le cadre desquels la technologie de libération d'oxyde nitrique de cette dernière peut conduire à la création de nouveaux médicaments offrant d'évidents bénéfices cliniques et commerciaux.

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

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

partenariats afin de créer une valeur ajoutée pour la Société et ses actionnaires grâce à la conservation de certains droits de commercialisation (avec Merck & Co.) et à de futurs paiements échelonnés et redevances. La Société reste concentrée sur la poursuite de ses partenariats, et ce afin de développer de nouveaux candidats-médicaments et de créer de la valeur ajoutée pour NicOx.

Portefeuille de candidats-médicaments

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

Candidats-médicaments en développement clinique :

Candidats-médicaments	Indication	Etat	Prochains stades	Droits commerciaux
Naproxcinod	Arthrose	Phase 3	Initiation, courant premier semestre 2007, de deux études de Phase 3	NicOx
NCX 4016	Diabète de type 2	Phase 2	Initiation en 2007 de deux études de Phase 2	NicOx
NCX 1020 ⁽¹⁾	BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive)	Phase 2a Développement par Topigen	Initiation, courant premier semestre 2007, d'une étude de Phase 2a aux fins de preuve du concept	Topigen ⁽²⁾
NCX 1000	Hypertension portale	Phase 2a Développé en collaboration avec Axcan	Résultats de l'étude de Phase 2a aux fins de preuve du concept courant premier semestre 2007	Axcan/NicOx ⁽³⁾
NCX 1510	Rhinite allergique	Phase 2a Développement par Biolipox	Recherche d'un partenaire supplémentaire de développement	Biolipox

(1) Désigné « TPI 1020 » par Topigen.

(2) Topigen détient les droits de commercialisation pour les Etats-Unis, le Canada et le Mexique (le monde entier, en cas d'exercice de l'option).

(3) Axcan détient les droits de commercialisation pour le Canada et la Pologne, ainsi qu'une option pour détenir les droits de commercialisation pour les Etats-Unis. Axcan et NicOx se partagent les droits de commercialisation pour la France. NicOx est le détenteur des droits de commercialisation pour le reste du monde.

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

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

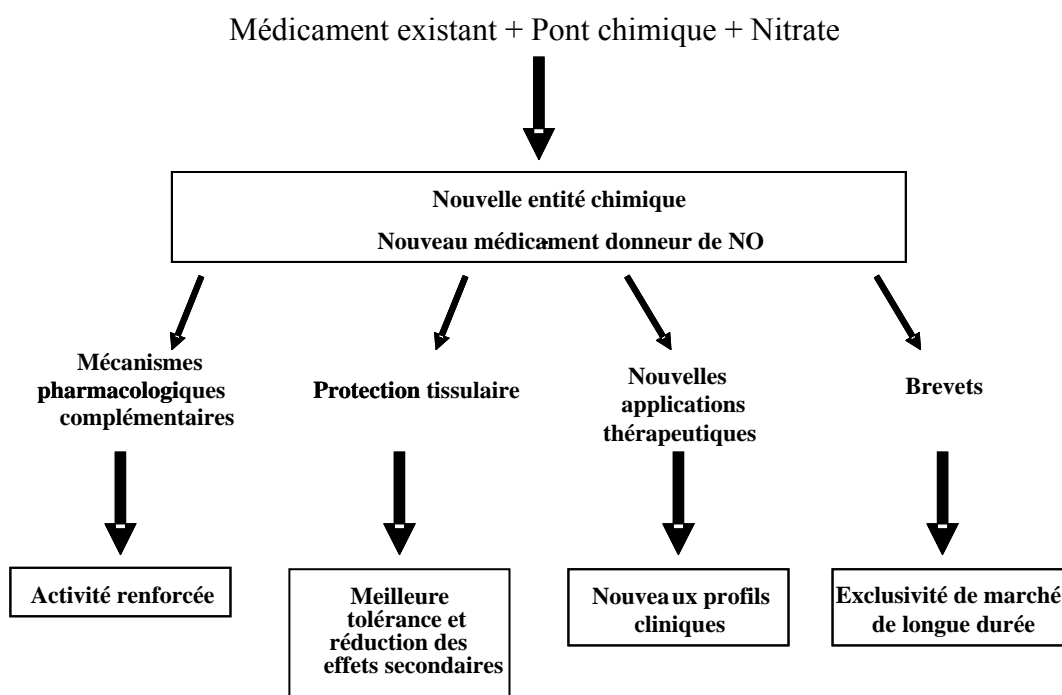
- *Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.* Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. L'endothélium vasculaire, la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux, produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet d'assurer un fonctionnement normal des vaisseaux sanguins en contrôlant la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération de l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Lorsque l'oxyde nitrique n'est pas libéré de manière satisfaisante, les cellules endothéliales, et en conséquence les organes, peuvent être endommagés. Un dysfonctionnement de l'endothélium est un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent que les patients chez lesquels l'endothélium ne

fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale, maladie d'Alzheimer et cancer.

- *La réduction de l'inflammation.* L'oxyde nitrique interagit avec toute une série de mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire, réduisant ainsi potentiellement l'inflammation d'un tissu lorsqu'il est délivré d'une manière contrôlée, en quantité limitée. En conséquence, l'oxyde nitrique endothélial joue un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, elle-même impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.
- *La prévention et la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.* L'oxyde nitrique intervient également dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à réduire l'adhésion des leucocytes.

4.1.3 L'approche de NicOx

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



NicOx a créé de nouvelles entités chimiques brevetables maîtrisant les propriétés de l'oxyde nitrique, tout en conservant une structure chimique proche du médicament d'origine avec cependant un profil pharmacologique amélioré. La Société 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 Candidats-médicaments

Naproxcinod

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

Descriptif de la pathologie et du marché

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui entraîne douleurs, enflures et gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation des cartilages à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Datamonitor de mars 2006⁽¹⁾, environ 33 millions de personnes souffrent d'arthrose aux Etats-Unis et ils sont environ 39 millions à en souffrir sur les cinq plus grands marchés européens réunis (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne). Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie devient de plus en plus grave au fur et à mesure que le sujet avance en âge. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque la masse corporelle supérieure à la normale de ces individus exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension et on estime que jusqu'à 40 % des patients arthrosiques sont hypertendus⁽²⁾. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension⁽³⁾.

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

L'introduction d'AINS à inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, a représenté une amélioration thérapeutique concernant le profil de sécurité gastrique en entraînant une baisse de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux ainsi qu'une baisse des complications associées aux ulcères comparés aux AINS conventionnels⁽⁷⁾. Cependant, des données récentes ont montré une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et de tous les AINS existants⁽⁸⁾, ce qui a souligné l'importance d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour le traitement de l'arthrose. Chez des patients présentant des risques de complications cardiovasculaires, une augmentation de la pression artérielle et un risque de thrombose (ce dernier relatif aux inhibiteurs de la COX-2)⁽⁹⁾ constituent un problème majeur. Une élévation, même faible, de la tension artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Il est intéressant de noter que plus de 40 % des patients arthritiques souffrent d'hypertension⁽²⁾, dont la maîtrise peut être gênée malgré une thérapie concomitante contre l'hypertension. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension

chez des patients qui, au préalable, avaient une tension normale. Par ailleurs, même si ces complications sont moins fréquentes que les complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients souffrant de déficience rénale⁽¹⁵⁾.

Les préoccupations concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs sélectifs de COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents thrombotiques graves, ont atteint leur apogée lors du retrait volontaire du rofécoxib (VIOXX) du marché en septembre 2004⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Il en a résulté une baisse brutale de la part de marché de cette classe de composés. Le marché mondial des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et des AINS non sélectifs s'élèverait à 12,3 milliards de dollars US, dont 6,4 milliards de dollars US uniquement pour le marché américain⁽¹⁹⁾. Les retraits du rofécoxib (VIOXX, ventes de 2,5 milliards de dollars US en 2003)⁽²⁰⁾ et du valdécoxib (Bextra, ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une augmentation de l'utilisation des AINS non sélectifs, malgré les encadrés avec mises en garde et autres avertissements quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la tension artérielle qui ont été exigés aux Etats-Unis sur l'étiquetage de tous les AINS. On constate néanmoins une baisse de plus de 20 % des prescriptions d'AINS depuis septembre 2004, ce qui pourrait signifier que nombre de patients ne sont plus traités pour leur arthrose. Par exemple, les ventes de celecoxib (Celebrex) ont diminué de plus d'un milliard de dollars US en 2005.

Valeur thérapeutique

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

- soulage la douleur provoquée par le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose de façon comparable à celle des AINS existants les plus performants en raison de la libération d'un AINS non sélectif ;
- par la libération prolongée de l'oxyde nitrique, semble ne pas avoir d'effet négatif sur la tension artérielle alors que les AINS, dont le naproxène, ont tendance à faire augmenter la tension artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus ;
- stimule des agents protecteurs du système gastro-intestinal du fait de mécanismes dépendants de l'oxyde nitrique. Il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale et le profil de sécurité du naproxcinod soient meilleurs par comparaison avec les AINS conventionnels (non sélectifs).

Stade de développement

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

- **Etude 301** : L'étude 301 est le premier essai clinique du programme de Phase 3, portant sur des patients atteints d'arthrose du genou. Elle a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005 et des résultats encourageant ont été publiés en octobre 2006. Il s'agissait d'une étude sur 13 semaines en double aveugle, contre un placebo et du naproxène avec trois principaux critères pour l'évaluation de l'efficacité du produit. Cette étude fera l'objet d'un suivi de sécurité sur 52 semaines.
- **Etude 302** : Une deuxième étude de Phase 3 est planifiée pour le premier semestre 2007, la communication des résultats concernant l'efficacité du naproxcinod étant attendue en 2008. Cette étude portera sur des patients atteints d'arthrose du genou. Elle sera similaire à l'étude 301 ; il s'agira d'une étude en double-aveugle, contre un placebo et du naproxène. Toutefois, cette étude consistera en l'administration d'un placebo sur 13 semaines, et de naproxène sur 26 semaines. Elle comportera trois principaux critères dans l'évaluation de l'efficacité du naproxcinod et fera l'objet d'un suivi de sécurité sur 52 semaines.

- **Etude 303** : Une troisième étude de Phase 3 portant sur l'arthrose de la hanche est planifiée pour le premier semestre 2007, avec des résultats attendus en 2008. L'objectif principal de cette étude sera également une évaluation de l'efficacité du naproxcinod. Il s'agira d'une étude sur 13 semaines, en double aveugle, contre un placebo et un comparateur actif.

La tension artérielle des patients sera mesurée au cours du programme de Phase 3 (notamment au cours de l'étude 301 et des études 302 et 303 planifiées) grâce à l'utilisation de mesures de la tension artérielle sur site investigateur (OBPM – *Office Blood Pressure Measure*) effectuées à chaque visite au centre de traitement. Une analyse statistique prédéfinie de l'ensemble des données de tension artérielle résultant de ces trois études devrait être réalisée en 2008, à l'issue des derniers essais.

Par ailleurs, NicOx envisage l'éventualité de conduire des essais cliniques supplémentaires en vue de la commercialisation du naproxcinod, ce qui pourrait inclure des études de sécurité et de tolérabilité gastro-intestinale.

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

Lors de cette étude, la tension artérielle des patients a été mesurée par OBPM lors de chaque visite. Des analyses prédéfinies de la différence entre la tension artérielle de référence et les mesures obtenues au cours des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines ont montré que les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg administrés deux fois par jour) permettent d'abaisser la tension artérielle systolique et diastolique. Cet effet s'est prolongé jusqu'à la 13^{ème} semaine et a montré une nette différenciation du naproxcinod par rapport au naproxène avec des différences de la tension artérielle systolique de référence par rapport à la valeur corrigée pour le placebo en semaine 13 s'élevant à -0,55 mm Hg pour le naproxcinod 375 mg administré deux fois par jour, -1 mm Hg pour le naproxcinod 750 mg administré deux fois par jour et +2 mm Hg pour le naproxène. En ce qui concerne la tension artérielle diastolique, les différences par rapport à la valeur de référence corrigée pour le placebo, étaient d'environ -1 mm Hg pour le naproxcinod 375 mg administré deux fois par jour, -1,5 mm Hg pour le naproxcinod 750 mg administré deux fois par jour et +0,5 mm Hg pour le naproxène. Le naproxcinod a montré un bon profil global de sécurité puisque 46,7 % des patients traités avec naproxcinod 750 mg deux fois par jour et 40,8 % de ceux traités avec naproxcinod 375 mg deux fois par jour ont présenté au moins un effet indésirable par comparaison avec 56,4 % des patients traités avec naproxène 500 mg deux fois par jour et 38,7 % des patients ayant reçu un placebo. Un faible nombre d'effets secondaires répartis de manière égale entre les groupes de traitement a été révélé. Le nombre d'effets indésirables concernant l'hypotension s'est révélé faible, tous groupes de traitement confondus.

Une étude supplémentaire utilisant la technique de mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) a été menée en 2006 avec le naproxcinod. Selon les premiers résultats, cette étude clinique pharmacodynamique exploratoire non pivotale a montré un profil spécifique de tension artérielle sur 24 heures différencié et favorable au naproxcinod par rapport au naproxène, chez les sujets hypertendus après deux semaines de traitement. Les résultats de cette étude ont montré une différence de 2 mmHg en faveur du naproxcinod dans la variation moyenne des tensions artérielles par rapport aux valeurs de base (mesurées par MAPA), et ce tant pour la tension artérielle systolique que diastolique. Cette différence n'était pas statistiquement significative pour la tension artérielle systolique, critère principal de l'étude ($p = 0,101$).

Cependant, une différence statistiquement significative a été obtenue pour la tension artérielle diastolique, qui représentait un critère d'évaluation secondaire important ($p=0,007$). L'ampleur des différences de tension artérielle constatées pour le naproxcinod dans cette étude MAPA est cohérente avec celle observée au bout de deux semaines dans l'étude pivotale de Phase 3 décrite ci-dessus (étude 301) au cours de laquelle la différence maximale de la tension artérielle systolique n'avait été atteinte qu'aux 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

Par ailleurs, les deux études (études 301 et 302) seront suivies d'extensions à long terme qui fourniront des données relatives à la sécurité sur des patients traités pendant un an avec naproxcinod. Cet ensemble de données sur la sécurité ira au-delà des recommandations de *l'International Conference on Harmonization (ICH)*. Les dernières de ces données devraient être disponibles au quatrième trimestre 2008. La Société prévoit donc que les demandes réglementaires aux Etats-Unis et en Europe pourraient être déposées au cours du premier trimestre 2009, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des régulateurs.

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

La Société a initié une procédure visant l'obtention d'un avis scientifique avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'Europe. Dans le cadre de l'avis scientifique accordé à la Société en octobre 2006, le Comité des Médicaments à Usage Humain a donné son accord sur le contenu de la base de données de sécurité à recueillir, proposé par la Société dans le cadre de son programme clinique de Phase 3 pour le naproxcinod décrit ci-dessus, qui constituera une base de données de sécurité préalable à la délivrance d'une autorisation satisfaisant aux recommandations E1A de l'ICH. Le Comité des Médicaments à Usage Humain a par ailleurs émis des commentaires sur un certain nombre de points précis relatifs à l'évaluation de l'efficacité du naproxcinod lors des études de Phase 3. La Société prend actuellement en compte ces commentaires et réfléchit à l'intérêt d'apporter des modifications aux études de Phase 3 restant à mener telles qu'elles sont actuellement conçues. La Société estime que si des changements sont apportés, ils n'affecteront pas le dépôt d'une autorisation de mise sur le marché pour le naproxcinod. Les commentaires du Comité des Médicaments à Usage Humain ont mis en lumière la valeur du programme de surveillance sur la tension artérielle que la Société met en œuvre dans son programme de Phase 3 et souligné l'importance d'évaluer l'incidence de toute nouvelle hypertension et hypotension, outre les effets sur la fonction plaquettaire. Le Comité des Médicaments à Usage Humain a également confirmé que le projet de la Société de mener une étude statistique prédéfinie sur les données relatives à la tension artérielle à partir des études de Phase 3 est approprié.

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

En ce qui concerne les effets secondaires gastro-intestinaux, ils ont été testés au cours d'études spécifiques en Phase 1 et Phase 2. Après 12 jours de traitement sur des sujets volontaires sains, des réductions

significatives des atteintes gastro-intestinales ont été observées. Des mesures endoscopiques ont montré une réduction de 65% des érosions et lésions entre le naproxcinod 375 mg administré deux fois par jour et le naproxcinod 750 mg administré deux fois par jour d'une part, et entre le naproxcinod 750 mg administré deux fois par jour et le naproxène 500 mg administré deux fois par jour d'autre part.

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

NCX 4016

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

Présentation de la maladie et du marché

Le diabète est une pathologie associée à une morbidité significative tout au long de la durée de vie et la part des ressources de santé consacrées aux patients qui en souffrent est en augmentation constante. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de la maladie, qui se caractérise par une hyperglycémie persistante due à une résistance à l'insuline, à l'augmentation de la production de glucose par le foie et à une diminution subséquente de la capacité à sécréter de l'insuline. Le diabète affectait entre 151 et 171 millions de personnes dans le monde en 2000 et ce chiffre pourrait atteindre 366 millions en 2030.

Maintenir le taux de glycémie dans une fourchette physiologique est une fonction vitale qui nécessite l'intervention de différentes hormones, telles que l'insuline et le glucagon, ainsi que de différents organes et tissus, notamment les muscles du squelette, le foie et les tissus adipeux. La résistance à l'insuline, qui se définit comme la moindre efficacité de l'insuline à abaisser le taux de glycémie, joue un rôle majeur dans le développement du diabète de type 2 et constitue une caractéristique principale de la maladie. La résistance à l'insuline précède en général le début de la maladie de 10 à 20 ans ; elle est initialement compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline. L'amélioration du contrôle de la glycémie réduit l'incidence des complications liées au diabète chez les patients et une diminution du coût global des soins associés à la prise en charge de cette maladie. Chez la plupart des patients, un régime alimentaire approprié et de l'exercice physique sont considérés comme les premières options de traitement pour gérer l'hyperglycémie. Cependant, pour une grande majorité de patients nouvellement diagnostiqués, une thérapie limitée à un régime alimentaire et de l'exercice physique ne suffit pas et des agents pharmacologiques sont recommandés.

Différentes classes de médicaments sont actuellement disponibles tels que des agents hypoglycémiques oraux : les biguanides TZD, les sécrétagogues d'insuline et les inhibiteurs d'alpha-glucosidase. Les TZD (rosaglitazone et pioglitazone) sont des agents sensibilisateurs à l'insuline qui surmontent la résistance à l'insuline par l'activation de PPAR γ . Ces agents améliorent le contrôle de la glycémie et réduisent les concentrations d'insuline en circulation. Les biguanides (comme la metformine) inhibent la glycogénèse dans le foie. Les sécrétagogues d'insuline (sulfonylurées et meglitinides) augmentent la sécrétion d'insuline basale et post-prandiale. Les TZD et la metformine, qui n'entraînent pas d'hypoglycémie et normalisent effectivement les taux de HbA1c, doivent être envisagés chez les patients dont la maladie vient d'être diagnostiquée lorsque régime et exercice physique sont insuffisants.

L'aspirine ingérée à forte dose (6 à 7 grammes par jour) améliore l'hyperglycémie à jeun et post-prandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 par l'intermédiaire de son principal métabolite, le salicylate⁽²⁵⁾. Cet effet s'exerce par la diminution de la production de glucose basal par le foie, l'amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline et la diminution de l'élimination de l'insuline. Ces données sont cohérentes avec des conclusions antérieures qui montraient que de fortes doses de salicylate avaient permis d'inverser une hyperglycémie par une diminution de l'élimination de l'insuline et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. En outre, le salicylate de sodium a un effet protecteur sur l'apoptose des cellules β de

l'homme et sur la diminution fonctionnelle après exposition à IL-1 β et à un glucose élevé in vitro. Cependant, de fortes doses d'aspirine ou de salicylate peuvent conduire à des effets secondaires inacceptables et ne peuvent donc pas être considérées comme des traitements viables du diabète de type 2.

Le marché des antidiabétiques oraux, qui représentait plus de 7 milliards de dollars US en 2005 devrait croître pour atteindre plus de 12 milliards de dollars US d'ici à 2011. Les ventes de TZD, antidiabétiques oraux ciblant la résistance à l'insuline, ont représenté plus de 4,5 milliards de dollars US en 2005 et devraient continuer à représenter une part majoritaire du marché jusqu'en 2010. Leur profil clinique offre des effets positifs sur de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire métaboliques. Ils représentent les premières options de traitements utilisés tant en monothérapie qu'en association avec d'autres antidiabétiques oraux tels que l'insuline. La prise de poids fait partie de leurs effets secondaires indésirables. Ils induisent aussi d'autres effets secondaires importants tels qu'œdème et toxicité du foie, qui remettent en cause l'utilisation de ces TZD ; en particulier, le troziglitazone (Rezulin, BMS) a été retiré du marché et le développement de muraglitazar (Pargluva, BMS) et de tesoglitazar (Galida, AZ) a été interrompu à des stades pourtant avancés de leur développement. De nouvelles classes de médicaments antidiabétiques sont actuellement en phase de développement, telles que le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Valeur thérapeutique

Le NCX 4016 peut représenter une alternative valable aux médicaments contre le diabète, en raison de sa libération prolongée de salicylate à partir de la molécule et des effets amplement documentés de l'oxyde nitrique sur le flux sanguin, l'absorption du glucose et les mécanismes inflammatoires vasculaires ; en particulier, les effets synergiques entre le salicylate et l'oxyde nitrique pourraient améliorer la sensibilité à l'insuline et l'abaissement des taux de glucose sanguin à des niveaux plasmatiques de salicylate moins élevés. NCX 4016 peut donc jouer un rôle phare dans le traitement précoce des patients atteints de diabète de type 2, soit sous forme de monothérapie, soit comme thérapie complémentaire.

Stade de développement

En juillet 2006, la Société a décidé de poursuivre le développement clinique de NCX 4016 en conduisant deux études de Phase 2, qui débiteront en 2007. La première de ces études devrait être monocentrique, croisée, et vise à confirmer le mécanisme d'action de NCX 4016 comme agent améliorant la sensibilité à l'insuline grâce à la méthode de clamp euglycémique hyperinsulinique. La seconde étude devrait être effectuée contre placebo, parallèle en double-aveugle, et vise à démontrer un avantage clinique de NCX 4016 grâce à la mesure de l'aire sous la courbe du glucose post-prandial, du taux de glucose sanguin à jeûn et post-prandial et de HbA1c (hémoglobine glycolysée).

NCX 4016 a montré des résultats intéressants dans deux études pilotes de Phase 2 sur une population de patients souffrant de diabète de type 2. Dans la première étude, NCX 4016 a démontré des avantages statistiquement significatifs de l'albuminurie nocturne par rapport à l'aspirine ($P < 0,025$), une augmentation statistiquement significative de la sensibilité à l'insuline par rapport à la valeur de base ($P < 0,05$) et une hausse significative du volume systolique et une diminution des résistances vasculaires périphériques (évaluées par échocardiographie) par rapport à la valeur de base. Dans la seconde étude, le traitement avec NCX 4016 a également empêché l'hyperactivation plaquettaire induite par l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, un effet qui n'a pas pu être constaté avec l'aspirine, ainsi que la formation induite par l'hyperglycémie d'agrégats plaquettaires/leucocytaires et l'expression de COX-2 dans les monocytes sanguins. En outre, NCX 4016 a conduit à une hausse de l'utilisation du glucose et de l'insulinémie au bout de deux semaines de traitement. Enfin, une étude menée sur 12 sujets sains souffrant d'obésité (avec un fort risque de diabète de type 2) a démontré une amélioration hautement significative de l'absorption de glucose après deux semaines de traitement avec NCX 4016.

En novembre 2005, la Société a annoncé les résultats d'une étude randomisée de Phase 2, parallèle, contre un placebo, multicentrique menée dans le cadre d'un traitement de six mois sur 442 patients AOMI. Le principal critère d'évaluation de cette étude était basé sur la distance maximale de marche. Les données obtenues n'ont pas fait apparaître de différences significatives entre le NCX 4016 sur la distance maximale de

marche par rapport au placebo. Cependant, dans une sous-étude prédéfinie de sujets diabétiques (environ 30 % de la population de l'étude), une hausse statistiquement significative de la distance maximale de marche a été constatée pour les sujets ayant reçu le NCX 4016. Cette différence a été encore plus prononcée au sein de la population de patients les plus gravement atteints.

NCX 1020

NCX 1020 est un dérivé donneur d'oxyde nitrique du budésonide en Phase 2a de développement clinique. Le budésonide est un stéroïde largement 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 nitro-stéroïdes inhalables destinés au traitement des affections respiratoires sévères telles que l'asthme ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Présentation de la maladie et du marché

Selon le programme « *Global Initiative For Asthma* », plus de 300 millions de personnes sont asthmatiques dans le monde⁽²⁶⁾ et cette pathologie serait à l'origine de plus de 180 000 décès par an⁽²⁷⁾. De plus, la prévalence de l'asthme est en pleine croissance, avec une augmentation de 50 % par décennie⁽²⁷⁾. En 2003, le marché mondial des thérapies antiasthmatiques était estimé à environ 11,8 milliards de dollars US⁽²⁸⁾. Le marché global des thérapies respiratoires /anti-inflammatoires est estimé à 30 milliards de dollars US⁽²⁹⁾. Les médicaments combinant un corticostéroïde anti-inflammatoire et un agoniste bêta-adrénérique bronchodilatateur représentent le segment le plus dynamique de ce marché⁽³⁰⁾.

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) désigne un ensemble de pathologies des voies respiratoires qui se caractérisent par une gêne persistante lors de l'expulsion de l'air (ou exhalation) des poumons. La BPCO est l'une des pathologies dont la prévalence croît le plus rapidement. Ainsi, aux Etats-Unis, on estime que 32 millions de personnes en souffrent (environ 8 millions présentant une bronchite chronique et 2 millions un emphysème)⁽³¹⁾. La BPCO constitue la quatrième cause de mortalité en Amérique du Nord⁽³¹⁾.

Valeur thérapeutique

Des études ont montré que la libération de l'oxyde nitrique relaxe les muscles lisses des bronches, réduit l'inflammation et protège l'endothélium des vaisseaux adjacents. La Société estime que la donation d'oxyde nitrique en combinaison avec un stéroïde pourrait améliorer l'efficacité des stéroïdes dans le traitement des BPCO et autres maladies respiratoires. Les données publiées, issues de plusieurs modèles animaux, ont montré que le NCX 1020 disposait d'un large profil d'activité pharmacologique et qu'il a démontré une activité anti-inflammatoire nettement plus importante que celle du budésonide⁽³²⁾⁽³³⁾. De surcroît, et contrairement au budésonide et aux stéroïdes conventionnels, NCX 1020 a fait preuve d'une activité plus efficace que celle du budésonide pour bloquer le recrutement de cellules inflammatoires (neutrophiles) dans différents modèles animaux d'affections respiratoires et inflammatoires.

Stade de développement

Topigen, le partenaire de la Société, poursuit le développement de NCX 1020 pour le traitement des BPCO. En avril 2006, Topigen a démarré son étude clinique de Phase 2, toujours en cours, dans l'optique d'évaluer la sécurité générale, la tolérabilité et l'activité pharmacodynamique de NCX-1020 administré par inhalation à des fumeurs souffrant d'asthme. Cette étude, d'une durée de 21 jours, est multicentrique, en double aveugle et randomisée. Elle évaluera des doses répétées et croissantes de NCX-1020 ou de budésonide administrées à deux groupes de traitement de 15 sujets chacun. Des objectifs secondaires évalueront des mesures préliminaires d'efficacité.

En mars 2005, les résultats d'une étude de Phase 2a, menée par le « *Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science* » du King's College London, ont été communiqués. Ces résultats montraient une évolution prometteuse de l'activité de broncho-relaxation de NCX 1020 et une présence prolongée à mi-durée-de-vie du NCX 1020 chez des patients atteints d'asthme. Ils indiquaient également 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 secondaires systémiques par comparaison avec les corticostéroïdes en inhalation existants. L'étude était randomisée, en double-aveugle et comportait trois tranches distinctes. Douze patients asthmatiques ont reçu par inhalation une dose de chacun des composés étudiés : NCX 1020 (600 mcg), budésonide (400 mcg) et placebo, aux 1^{er}, 4^{ème} et 7^{ème} jours.

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 sujets 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 de placebo.

NCX 1000

Le NCX 1000 est un dérivé donneur d'oxyde nitrique de l'acide ursodéoxycholique (UDCA), en cours de co-développement avec Axcan 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.

Présentation générale de la maladie et du marché

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⁽³⁴⁾. Parmi les complications sévères de la cirrhose, on compte les hémorragies digestives par rupture de varices, ascites et hémorragies dues à une hypertension portale⁽³⁴⁾. La cirrhose, en tant que dégénérescence d'une maladie chronique du foie, se place parmi les 15 premières causes de mortalité dans le monde⁽³⁴⁾. 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⁽³⁴⁾. Selon l'American Liver Foundation (ALF)⁽³⁵⁾, 25 millions d'américains sont ou ont été atteints de maladies du foie ou de maladies biliaires. En outre, 20 300 américains décèdent chaque année de maladies chroniques du foie et de cirrhoses, étant précisé que 360 000 personnes sont hospitalisées chaque année pour cause de cirrhoses. Il est estimé que 70 à 80 % des patients infectés par le virus de l'hépatite C développeront la forme chronique de la maladie⁽³⁶⁾. La cirrhose est la principale cause d'hypertension portale aux Etats-Unis⁽³⁷⁾. Selon les estimations, environ 20 % des patients chroniques développeront une cirrhose sur une période de 15 à 20 ans.

Valeur thérapeutique

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*⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾. Ces articles suggèrent 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 influencer sur la pression artérielle systémique.

Stade de développement

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 a été lancée en Avril 2006 par Axcan, partenaire pour le développement de NCX 1000. Cette étude de Phase 2a, randomisée, en double aveugle, avec des doses croissantes, doit utiliser des patients qui souffrent d'une hypertension portale et ils recevront des doses croissantes de NCX 1000 ou placebo. 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 de NCX 1000 et a

permis de démontrer une bonne tolérabilité et sécurité. Une IND, déposée aux Etats-Unis en décembre 2002, a été octroyée en janvier 2003.

NCX 1510

NCX 1510 est le dérivé donneur d'oxyde nitrique d'un médicament anti-histaminique en co-développement avec Biolipox. Son profilage est en cours dans le traitement topique nasal de la rhinite allergique associée à des manifestations inflammatoires.

Présentation générale de la maladie et du marché

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

Valeur thérapeutique

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

Stade de développement

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

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

Depuis le mois de décembre 2006, Biolipox réfléchit aux possibilités de partenariat pour la commercialisation et le développement du composé.

- (1) Datamonitor 2006
- (2) 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
- (3) Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. Clin. Ther. 2003 Jan;25(1):1-18
- (4) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. Ann Rev Pharmacol Toxicol; 1998;38:97-120
- (5) *Drug Information: Anti-inflammatory drugs, Nonsteroidal (systemic)*, Medline Plus, A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health, www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202743.html
- (6) Waldman SD, Kilbride, DO. *Pharmaceutical Review : The nonsteroidal anti-inflammatory drugs – Current concepts*. Pain Digest (1992) 2 : 289-294
- (7) Bombardier C, Laine L., Reicin A, Shapiro, D, Burgos-Vargas, R, Davis, B, Day, R, Bosi Ferraz, M, Hawkey, CJ, Hochberg, MC, Kvien TK, Schnitzer, TJ. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med. 2000 Nov 23;343(21):1520-8
- (8) Mukherjee, D, Nissen, SE, Topol, EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA (2001) 286 (8) : 954-959
- (9) Cleland, LG, James, MJ, Stamp, LK, Penglis, PS. *COX-2 Inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance*. MJA (2001) 175: 214-217
- (10) Pope JE, Anderson JJ and Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure*. Arch Intern Med. 1993 Feb 22;153(4):477-484
- (11) Chrischilles EA and Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. J Gerontol. 1993 May;48(3):M91-96
- (12) Johnson AG et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. Br J Clin Pharmacol. 1993 May;35(5):455-459
- (13) Johnson AG, Nguyen TV and Day RO. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. Ann Intern Med. 1994 Aug 15;121(4):289-300
- (14) Grover SA, Coupal L and Zowall H. *Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization?* Hypertension. 2005 Jan;45(1):92-97
- (15) Brater, DG. *Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors*. J. of Pain and Symptom Management. (2002) 23: S15-S20
- (16) www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp
- (17) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med. (2005) 352 (11): 1092-1102
- (18) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. N Engl J Med. (2005) 352 (11): 1071-1080
- (19) *Prescription Pulse, décembre 2005, UBS Investment Research*
- (20) *Annual Reports 2004 from Merck & Pfizer Pharmacia*
- (21) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. Eur J Pharmacol 1994a;257:249-55
- (22) Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. Gastroenterology 1994b;107:173-9
- (23) Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, del Soldato P, Calignano A, Cirino G and Wallace JL. *NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects*. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:69-79
- (24) Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS 1999;20:319-23
- (25) Hundal, RS, Petersen, KF, Mayerson, AB, Randhawa, PS, Inzucchi, S, Shoelson, SE, Shulman, GI. *Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes*. The Journal of Clinical Investigation (2002) 109(10) 1321-1326
- (26) GINA: *Global burden of asthma*
- (27) www.medical-explorer.com
- (28) *IMS Business Insight. The asthma and COPD market outlook, 2004*
- (29) *Annual Report 2003 from AstraZeneca*
- (30) *Annual Report 2003 from NicOx*
- (31) www.emedicine.com Paul Kleinschmidt. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema*.
- (32) 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
- (33) 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

(34) www.emedicine.com Wolf DC. Cirrhosis.

(35) <http://www.liverfoundation.org/>

(36) www.emedicine.com S Mukherjee and VK Dhawan. *Hepatitis C*

(37) www.emedicine.com J Carale and S Mukherjee. *Portal Hypertension*

(38) 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

(39) 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

(40) Biolipox Press Release- January 21st, 2004

4.1.5 Programme de Recherche

La Société a développé des médicaments libérateurs d'oxyde nitrique donneur brevetés dans un large éventail de produits thérapeutiques. L'accent est mis sur ses activités de recherches dans le domaine thérapeutique des maladies cardiométaboliques et inflammatoires en :

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

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- *De nouveaux antihypertenseurs disposant de propriétés protectrices des organes (avec Merck & Co).*

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 permettre d'obtenir un meilleur contrôle de la pression sanguine dans une population plus large, ce qui devrait entraîner 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 une activité supérieure à celle du composé de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. 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.

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

Plusieurs essais cliniques ont permis de démontrer que les statines, agents hypocholestérolémiants, réduisent l'incidence des maladies coronaires cardiaques et autres événements sérieux comme l'attaque cérébrale. La Société s'est appuyée sur le fait qu'une partie des propriétés des statines, au-delà de la baisse du taux de cholestérol, est attribuable à la stimulation de la synthèse de l'oxyde nitrique dans les cellules de l'endothélium. Partant de ce constat, la Société a modifié la structure chimique de statines très fréquemment utilisés afin de profiter des effets bénéfiques de l'oxyde nitrique. De fait, ces nouveaux composés, tout en conservant leur capacité à diminuer le taux de cholestérol, disposent d'effets anti-inflammatoires prononcés qui ont été mis en évidence dans des modèles prédictifs de leur potentiel thérapeutique pour le traitement des 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'athérosclérose et des événements cliniques cardiovasculaires qui lui sont associés.

- *Une thérapie innovante du glaucome (avec Pfizer).*

Le vieillissement de la population entraîne une augmentation de l'incidence des maladies oculaires (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.

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

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

4.1.6 Organisation de la recherche et du développement

La Société 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. En juin 2006, le Head of « Research and Development », Dr. Ali Raza, a décidé de quitter la Société pour des raisons personnelles. Ennio Ongini, Vice Président de la Recherche, Staffan Strömberg, Vice Président du « Drug Development » et Maarten Beekman, Vice Président du « Clinical Development » continuent de gérer les opérations dans leurs domaines de responsabilités et répondent directement au Président Directeur Général. La Société recherche activement un cadre pour remplacer Dr. Raza.

La Société a constitué des équipes de projet multi-compétences responsables de la conception de la stratégie et de l'exécution de tous les aspects des programmes pour les diverses nouvelles entités moléculaires en développement. La Société externalise la majorité de la recherche préclinique et des essais cliniques de ses candidats-médicaments auprès d'un réseau d'instituts de recherche et d'organismes de recherche clinique renommés et de *Contract Research Organizations* (CRO) spécialisées. Parmi celles-ci, Pharmaceutical Research Associates, Inc. a été sélectionnée pour conduire un certain nombre d'études de Phase 3 dans le cadre du programme naproxinod concernant le traitement de l'arthrose. Cette approche permet à la société de travailler avec des instituts de recherche et de développement réputés, sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 octobre 2006 64% des dépenses globales de recherche et de développement.

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

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

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société de 2004 au 31 octobre 2006 est présenté ci-dessous :

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2004	11 479	73
2005	17 976	79
2006 (jusqu'au 31 octobre).....	24 891	80

4.1.7 Accords de Collaboration

Merck & Co., Inc.

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

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. En janvier 2007, la première étape de l'accord a été franchie avec la mise en place de bonnes pratiques dites de « *Good Laboratory Practice* » pour des études toxicologiques sur les premiers développements de candidats-médicaments sélectionnés par les deux sociétés. NicOx recevra de Merck un paiement de 5 millions d'euros au titre de cette première étape. NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant de 274 millions d'euros. La Société a la possibilité, dans certaines circonstances, de co-promouvoir des produits résultant de cet accord auprès de cardiologues, d'autres spécialistes médicaux ou professionnels de la santé, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. Merck & Co. paiera des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes des produits résultant de sa collaboration avec la Société. La Société continuera de participer au nouveau programme de recherche qui sera centré sur l'identification de candidats tête de série au développement, alors que Merck & Co. financera et gèrera les activités de développement préclinique et clinique suite à la sélection de ces composés tête de série. Merck & Co. a le droit de mettre fin à l'accord, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

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

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

Pfizer Inc.

Accord de mars 2006

En mars 2006, NicOx a conclu un accord de recherche, option, développement et licence avec Pfizer Inc. (Pfizer), lui conférant les droits exclusifs d'utilisation de la technologie brevetée par NicOx de libération d'oxyde nitrique pour l'ensemble du domaine de l'ophtalmologie et le traitement du glaucome. En contrepartie, Pfizer a effectué un paiement initial de 8 millions d'euros (5 millions d'euros pour l'exclusivité de la technologie et 3 millions d'euros pour le financement de la recherche) et NicOx recevra 3 millions d'euros pour financer la recherche à chaque date d'anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche sur les composés libérateurs d'oxyde nitrique. En juin 2006, en vertu de l'accord de mars 2006, Pfizer a également pris une participation au capital de NicOx de 15 millions d'euros, à un prix supérieur de 4,9 % au cours de l'action NicOx au jour de l'achat. Le prix de souscription des nouvelles actions était de 11,11 euros. Après l'augmentation du capital social de juin 2006, les 1 350 135 actions nouvellement acquises représentaient 3,68 % du capital social avant l'augmentation et 3,55 % du capital social après l'augmentation.

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

Accord d'août 2004

En août 2004, NicOx a signé avec Pfizer un accord de recherche, option, développement et licence portant sur certains composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés par NicOx. NicOx a accordé à Pfizer une option pour acquérir une licence mondiale exclusive couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement dans le domaine de l'ophtalmologie. Le Groupe a reçu un paiement initial d'1 million d'euros et un second paiement d'1 million d'euros en février 2005.

En novembre 2005, Pfizer a exercé son option et a sélectionné un composé principal candidat au développement. NicOx a reçu un paiement de 2 millions d'euros de Pfizer. Pfizer sera responsable du financement des développements ultérieurs et de la future commercialisation mondiale des principaux composés sélectionnés. NicOx a révélé en septembre 2006 que Pfizer prévoyait de demander une autorisation pour conduire des essais cliniques sous le régime de l'Investigation New Drug (IND) pour le premier composé en développement pour traiter le glaucome au cours du premier trimestre 2007. De nouveaux paiements par étapes d'un montant de 33 millions d'euros seront versés par Pfizer si sa collaboration avec NicOx entraînait la mise sur le marché d'un produit. NicOx recevra des royalties conformes aux pratiques de l'industrie biopharmaceutique sur les ventes de tout produit issu de la collaboration de la recherche. L'accord comporte une clause standard qui permet à Pfizer de le résilier à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

Topigen Pharmaceuticals Inc.

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

Ferrer Grupo Internacional SA

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

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

Parmi les nombreux composés couverts par l'accord de recherche et développement conjoint et de licence, un composé qui était évalué initialement dans le cadre de cet accord, le NCX 1022, n'a finalement pas été retenu. Cependant, le programme se concentre maintenant sur le développement pré-clinique d'un autre composé principal.

Axcan Pharma Inc.

En mai 2002, NicOx a signé avec Axcan Pharma Inc. (Axcan), une société canadienne cotée au NASDAQ, un accord de développement et de licence couvrant le NCX 1000, un dérivé nitré de l'ursodiol, destiné au traitement des affections hépatiques chroniques, en particulier l'hypertension portale et l'hépatite C. Selon les termes de cet accord, Axcan a le droit exclusif de commercialiser les produits contenant le composé NCX 1000 au Canada et en Pologne, assorti d'une option pour avoir le même droit exclusif aux Etats-Unis, exerçable dans les 120 jours qui suivent la validation des études de Phase 2a (preuve du concept), et des droits de co-exclusivité sur la France. En contrepartie des droits accordés, Axcan a versé à NicOx 2 millions de dollars US au titre de la licence suite à l'obtention d'un accord des autorités sur le dépôt d'une IND sur le NCX 1000 en janvier 2003. Axcan s'est aussi engagée à verser des paiements d'étapes qui seront facturés lorsque des objectifs de développements prédéfinis auront été atteints. Le montant total (hors le premier versement de 2 millions de dollars US mentionné ci-dessus) que NicOx pourrait recevoir dans le cadre de cet accord, varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou pas, avec un minimum de 2,4 millions d'euros et un maximum de 13,4 millions d'euros (au taux de change du 31 octobre 2006, pour les futurs montants libellés en dollars US). En outre, NicOx recevra des royalties qui pourront aller jusqu'à 12 % du chiffre d'affaires net réalisé par Axcan sur les ventes de médicaments, dans les territoires faisant l'objet de l'accord de licence, pendant toute la durée de validité du brevet protégeant ces médicaments. Lors de la commercialisation d'un médicament, NicOx aura aussi le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. Si le composé NCX 1000 ne passait pas la première étape de développement, représentée par la validation des études de la Phase 2a, le montant initial de 2 millions de dollars US sera imputable à un nouveau projet de développement.

NicOx mènera le programme de développement pendant la Phase pré-clinique et les études cliniques de Phase 1, tandis qu'Axcan le mènera pendant les phases suivantes. Les deux partenaires partageront certains coûts relatifs au futur développement du composé NCX 1000 jusqu'à la fin des études de Phase 2. Axcan mènera les essais de Phase 3 et achèvera les procédures d'enregistrement dans les territoires protégeant ces médicaments. NicOx fournira le principe actif pour la durée du programme de développement. En 2005, NicOx a enregistré 340 000 euros de revenus liés à la recherche et au développement. En 2006, Axcan a débuté une étude pilote de Phase 2 sur la preuve du concept thérapeutique.

Biolipox AB

En juin 2001, NicOx a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox, une société de recherche suédoise. Cet accord porte sur une nouvelle classe de composés nitrés utilisés dans le traitement des maladies respiratoires. Cet accord de collaboration repose sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique et sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le ciblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Les coûts du développement clinique sont supportés par Biolipox. L'accord stipule que les revenus des futurs partenariats commerciaux seront partagés. En janvier 2003, après des résultats positifs obtenus pendant la phase de recherche de la collaboration, NicOx et Biolipox ont conclu un autre accord de collaboration portant sur le traitement des maladies respiratoires. En 2004, l'accord a de nouveau été amendé au sujet d'un des composés couverts par l'accord, le NO-Cetirizine pour application locale, pour modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être amené à reverser à NicOx. En mai 2006, l'accord concernant le NO-Cetirizine a été réitéré et modifié, à la fois pour une application locale et par voie orale, afin de préciser que Biolipox a l'intention de poursuivre le développement de NO-Cetirizine dans le cadre d'un accord de sous-licence. Conformément à cet accord reconduit et modifié, Biolipox détient une licence exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser le NO-Cetirizine pour des applications dans le domaine des maladies respiratoires, allergiques et dermatologiques. L'accord comprend une clause standard permettant à Biolipox de résilier l'accord, à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours. Les accords conclus avec Biolipox n'ont généré aucun revenu à ce jour.

4.1.9 Concurrence

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

Concernant le produit principal de NicOx pour le premier marché cible de l'arthrose, naproxinod sera en concurrence avec des AINS existants, dont les AINS sélectifs de la COX-2 récemment lancés sur le marché, les opioïdes faibles, le paracétamol (acetaminophen) et des combinaisons de ces médicaments. En particulier, naproxinod sera en concurrence sur le segment de marché des AINS. Les retraits de rofecoxib (VIOXX, les ventes en 2004 étaient estimées à 2,7 milliards de dollars US) et de valdecoxib (Bextra, les ventes en 2004 étaient estimées à 1,3 milliard de dollars US) ont conduit à une augmentation de l'utilisation d'AINS non-sélectifs. Aux Etats-Unis, les parts de marché des médicaments sous ordonnance prescrits pour l'arthrose sont approximativement réparties comme suit : Celebrex (16%), meloxicam (8%), ibuprofen (25%), naproxen (16%) et autres médicaments (35%).

Par rapport au marché cible du diabète de type 2, le produit du Groupe, NCX 4016, est en concurrence avec des agents hypoglycémiques oraux, dont les thiazolidinediones (TZD), les biguanides, les sécrétagogues d'insuline et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

De plus, le Groupe pourrait avoir à faire face à la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques déjà actives ou se lançant dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique. A la connaissance de NicOx, il existe trois sociétés pharmaceutiques travaillant dans le domaine des médicaments nitrés : Novokin, Inc. (Canada), Medinox, Inc. (Etats-Unis) et NitroMed, Inc. (Etats-Unis). NitroMed avait signé un accord de collaboration avec Merk & Co. en janvier 2003 pour le développement de médicaments libérateurs d'oxyde nitrique. Novokin en est aux premiers stades de développement de certains dérivés d'AINS ayant des propriétés de libération d'oxyde nitrique. Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins cinq sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des implications thérapeutiques de l'oxyde nitrique : Nitrox (Etats-Unis), OxoN Medica (Etats-Unis), ArgiNOx (Etats-Unis), Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne) et Renopharm (Israël), dont l'activité déclarée est le développement de dérivés nitrés de composés naturels.

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

4.1.10 Propriété intellectuelle

Les Brevets

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

Tous les produits en développement de NicOx sont couverts par des brevets délivrés et des demandes de brevets, ou par des brevets sous accord de licence. Le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 600 brevets délivrés et plus de 500 demandes de brevets au 31 décembre 2006. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 28 brevets délivrés et au moins 35 demandes de brevets. Au moins 24 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 34 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

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

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

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

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

Un des concurrents de NicOx possède un brevet aux Etats-Unis qui porte sur des composés comportant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de dioxyde d'azote liés à un médicament conventionnel. NicOx a obtenu de cabinets d'avocats réputés des consultations qui concluent que le brevet en cause ne serait pas valable. Néanmoins, si une action judiciaire était intentée à ce titre contre NicOx, cette dernière n'aurait pas la garantie d'obtenir gain de cause ou d'obtenir, à des conditions commercialement acceptables, une licence pour commercialiser ses produits libérateurs d'oxyde nitrique.

En mai 2003, Merck & Co. et NitroMed ont fait opposition auprès de l'Office Européen des Brevets au brevet européen n° 904 110 de NicOx, relatif à la réduction de toxicité de médicaments grâce à l'utilisation de composés organiques comportant un groupe nitrate ou des composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique. Aucun des produits du portefeuille actuel de NicOx n'est couvert par le brevet faisant l'objet de cette opposition. La Société conteste devant l'Office Européen des Brevets les oppositions formées par Merck & Co. et NitroMed. Les plaidoiries devraient avoir lieu en mars 2007, et la décision devrait être rendue en 2007.

Marques

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

4.1.11 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 1401 m², dont le bail d'une durée de 9 ans a été signé le 26 juin 2006 (entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2006). Concernant le centre de recherche de la Société, situé à Milan, un bail de 6 ans (renouvelable pour 6 ans) a été signé le 1^{er} septembre 2006, pour des locaux d'une superficie de 681 m² (pour les bureaux) et 808 m² (pour le laboratoire).

NicOx détient également une filiale à 100 %, NicOx Inc., immatriculée dans le Delaware aux Etats-Unis. Afin de réduire ses coûts d'exploitation, NicOx a décidé en 2003 de fermer ses bureaux

américains. Néanmoins, NicOx envisage de reprendre ses activités aux Etats-Unis début 2007 avec l'embauche d'un collaborateur.

4.1.12 Fabrication

NicOx ne dispose pas de site de fabrication. La Société a conclu des contrats avec des tiers fabricants pour la fourniture des ingrédients (principes pharmaceutiques actifs, IPA) et des médicaments (par exemple les gélules et comprimés) utilisés pour la recherche et le développement clinique. La Société fera également appel à des fabricants tiers pour obtenir ces fournitures à l'avenir.

4.1.13 Aspects réglementaires

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

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général de six mois à plusieurs années à compter de la date du dépôt de la demande pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits, et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques est soumis, pour l'essentiel, aux mêmes exigences réglementaires dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation, suit cinq étapes : (1) recherche, (2) recherche et essais précliniques, (3) essais cliniques sur l'Homme, (4) approbation réglementaire et (5) commercialisation. Le tableau et le commentaire présenté en Annexe 1 du document de référence présentent une description résumée de chacune de ces étapes.

Cadre réglementaire aux États-Unis

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

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

Le processus d'essais et d'approbation nécessite un temps, des efforts et des ressources financières substantiels ; en outre, la durée nécessaire à l'obtention des autorisations est incertaine, et cette obtention n'est pas garantie. Les études précliniques comprennent des évaluations en laboratoire du candidat-médicament et des études modèles visant à établir sa sécurité et son efficacité. Les résultats des études précliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (IND), dont l'approbation est obligatoire avant tout lancement des essais cliniques.

Approbation des essais cliniques

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

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

- **Phase 1.** Les essais cliniques de Phase 1 consistent à administrer le médicament à l'homme, en général des sujets volontaires sains. Ces études ont pour objet de déterminer les effets sur le métabolisme et l'action pharmacologique du médicament sur l'homme, ses effets secondaires en fonction de la posologie et, si possible, d'obtenir des preuves de son efficacité. En Phase 1, le médicament est en général testé pour déterminer sa sécurité, notamment ses effets secondaires, sa tolérance en fonction de la posologie, son absorption, sa métabolisation, son excrétion et sa pharmacodynamique.
- **Phase 2.** Les essais cliniques de Phase 2 prennent généralement la forme d'études sur un nombre limité de patients, avec les objectifs suivants : (1) évaluer l'efficacité du médicament pour des indications spécifiques et ciblées ; (2) établir la tolérance aux dosages et la posologie optimale ; (3) identifier les effets secondaires éventuels et les risques. Bien que la Phase 2a et la Phase 2b ne fassent pas l'objet de définitions légales ou réglementaires précises, la Phase 2a décrit en général les essais cliniques de Phase 2 visant à établir l'efficacité, les effets secondaires et les risques en termes de sécurité du médicament ; la Phase 2b sert généralement à décrire un essai clinique ultérieur, de Phase 2 lui aussi, mais visant en outre à évaluer la tolérance aux dosages et la posologie optimale.
- **Phase 3.** Lorsque les études de Phase 2 établissent l'efficacité potentielle d'un composé et son profil de sécurité acceptable, le programme d'essais cliniques est étendu pour en démontrer l'efficacité clinique, le dosage optimal et la sécurité sur une population élargie de patients, répartie sur des sites d'essais cliniques dispersés d'un point de vue géographique. Les études de Phase 3 portent généralement sur plusieurs centaines de patients, voire plusieurs milliers.
- **Phase 4.** Ces essais cliniques sont des études exigées du promoteur du médicament, ou qu'il accepte de conduire, après que la FDA a autorisé la mise sur le marché du médicament. Ces études servent à acquérir une expérience complémentaire sur la base du traitement de patients dans le cadre des indications thérapeutiques prévues, et à vérifier les avantages cliniques du médicament lorsque sa mise sur le marché a été autorisée dans le cadre d'un protocole accéléré. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent parfois satisfaire, en totalité ou en partie, aux exigences des essais cliniques de Phase 4 en utilisant les données issues d'essais cliniques en cours, mais non requises lors de l'autorisation de la mise sur le marché par la FDA. Ces essais cliniques sont souvent appelés essais cliniques de Phase 3-4 après autorisation de mise sur le marché. Si les essais cliniques de Phase 4 ne sont pas effectués dans les délais prescrits, l'autorisation de mise sur le marché des médicaments approuvés dans le cadre d'un protocole accéléré peut être annulée.

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

Autorisation de mise sur le marché

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

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

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

Prix et remboursement des médicaments

La capacité de NicOx à commercialiser avec succès ses candidats-médicaments et à attirer des partenaires stratégiques dépend dans une large mesure de l'existence d'assurances médicales offrant une couverture satisfaisante et le remboursement par des tiers, notamment, aux États-Unis, par des organismes fédéraux tels que les programmes Medicare et Medicaid, les organismes de prestations de santé et les

compagnies d'assurance privées. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité et leur efficacité, mais également leur efficience en fonction de leur coût.

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

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

Cadre réglementaire au sein de l'UE

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

Approbation des essais cliniques

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

Autorisation de mise sur le marché

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

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

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

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

Lorsque le recours à la procédure centralisée n'est pas obligatoire, le laboratoire pharmaceutique peut demander la reconnaissance mutuelle du nouveau médicament par les États membres de l'UE, selon une procédure décentralisée. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'évaluation principale est effectuée par les autorités de l'État membre de référence (EMR) choisi par le demandeur, c'est-à-dire par l'un des États membres, qui peut déjà avoir autorisé, ou non, la mise sur le marché du médicament. L'autorisation de mise sur le marché peut être soumise pour reconnaissance mutuelle aux États membres choisis par le demandeur (États membres concernés ou EMC), ou faire l'objet d'un rapport d'évaluation soumis aux EMC pour reconnaissance mutuelle et délivrance de l'autorisation de mise sur le marché correspondante. Chaque EMC saisi dispose de 90 jours pour décider s'il accepte ou rejette la décision de l'EMR. Le rejet ne peut intervenir que sur la base d'un risque sérieux pour la santé publique.

Le concept de risque pour la santé publique étant mal défini, le droit dont dispose chaque État membre de refuser de reconnaître l'autorisation de mise sur le marché accordée par un autre État membre de l'UE reste marqué par des incertitudes. Lorsqu'un État membre considère que le médicament concerné est susceptible de présenter un risque pour la santé publique, le désaccord est soumis à un groupe de coordination composé des États membres de l'UE, qui doivent essayer de s'accorder sur les mesures à prendre. Le demandeur pourra renvoyer le dossier au CHMP lorsque les États membres n'arrivent pas à s'accorder. Une fois saisi pour décision finale, le CHMP pourra accorder ou révoquer l'autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble des États membres, sauf en cas de retrait préalable de toutes les demandes de mise sur le marché et autorisation de mise sur le marché pouvant être en vigueur.

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

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

Prix et remboursement des médicaments

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

Cadre réglementaire dans les autres pays

Que le médicament ait, ou non, été approuvé aux États-Unis ou dans l'UE, sa mise sur le marché dans un autre pays pourra nécessiter l'autorisation des autorités du pays en question. La procédure d'autorisation

varie d'un pays à l'autre. Elle peut imposer des essais complémentaires. Le temps nécessaire pour obtenir l'autorisation peut varier par rapport aux États-Unis ou à l'UE. En général, chaque pays dispose de ses propres procédures et exigences, souvent longues et coûteuses.

4.1.14 Assurances et couverture des risques

Assurances

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

- Assurances concernant les essais cliniques

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par NicOx, la Société a souscrit une police d'assurance permettant la couverture de sa responsabilité civile en tant que promoteur de recherches biomédicales. Le niveau maximum de couverture s'élève à un montant global de 10 millions d'euros sans sous-limitation par patient. En 2006, le coût global des primes payées au titre des assurances cliniques s'est élevé à 73 877 euros.

- Assurances des locaux

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

L'assurance des locaux du siège prévoit une indemnisation maximale de 371 740 euros en cas d'incendie, de catastrophe naturelle, de vandalisme, d'émeutes, d'attentats ou de dégât des eaux, de 190 000 euros en cas de vol, de 11 709 euros en cas de dommages électriques, et de 25 000 euros en cas de bris de glace. En 2006, la prime annuelle s'est élevée 3 607 euros.

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 la couverture des risques d'incendie, catastrophe naturelle affectant les bâtiments pour un montant maximal de 715 000 euros, la couverture des risques d'incendie, catastrophe naturelle affectant les matériels et équipements pour un montant maximal de 207 000 euros, la couverture de la responsabilité civile dans la limite de 2 500 000 euros et l'indemnisation des vols dans la limite de 93 000 euros. La prime annuelle pour l'assurance des locaux, au titre de 2006, s'est élevée à 2 850 euros. La police d'assurance relative aux laboratoires prévoit une indemnisation maximale de 1 000 000 euros pour couvrir la responsabilité civile, notamment en conséquence de l'utilisation de radioisotopes, en cas d'atteinte aux bâtiments, mobiliers et équipements et de 850 000 euros pour les sinistres incendie portant sur les bâtiments et de 300 000 euros pour couvrir les dommages aux produits inflammables. La prime annuelle de cette police, au titre de 2006, s'est élevée à 7 651 euros.

- Assurance des matériels informatiques

La Société a souscrit une police d'assurances spécifique portant sur son matériel informatique assuré pour une valeur globale de 371 710 euros. En 2006, la prime annuelle s'est élevée à 891 euros.

- Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales, dont le montant de garantie pour 2006 était fixé à 15 millions d'euros. Au titre de 2006, la prime annuelle au titre de cette police s'est élevée à 109 132 euros.

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

Couverture des risques

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

4.2 FACTEURS DE RISQUES

4.2.1 Risques commerciaux et développements cliniques

À la date du présent document, NicOx n'a pas encore totalement développé ou mis sur le marché de nouveaux médicaments intégrant sa technologie de libération d'oxyde nitrique. La Société possède une expérience limitée dans le domaine du déroulement et de la gestion de la Phase 3 des essais cliniques et ne possède aucune expérience en matière de processus d'obtention des autorisations réglementaires finales. NicOx ne prévoit pas actuellement de demander les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation de l'un quelconque de ses candidats-médicaments avant le premier trimestre 2009 au plus tôt, et ne sera pas en position de les commercialiser pendant au moins un an après ladite demande.

Le développement et la commercialisation de médicaments composés d'une structure libérant de l'oxyde nitrique expose NicOx à plusieurs risques, notamment :

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

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

4.2.2 Risques liés aux essais cliniques et précliniques

La responsabilité de NicOx pourrait être engagée vis-à-vis des patients participant aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées.

Pour toute obtention d'autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation d'un produit, NicOx 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 que ces essais ne soient achevés. En outre, il ne peut être garanti que NicOx ou ses partenaires obtiendront les autorisations requises pour procéder à des essais complémentaires sur les candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement clinique, ni pour procéder à des essais complémentaires sur ses autres candidats-médicaments actuellement en cours de recherche ou de développement préclinique. De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par NicOx ou ses partenaires dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.

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

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

4.2.3 Risques liés aux nouveaux composés chimiques

Chaque molécule synthétisée par NicOx par le biais de l'implantation d'une structure de libération d'oxyde nitrique dans un médicament conventionnel au moyen d'un pont chimique est 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 afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Par conséquent, avant d'atteindre un stade de développement clinique avancé, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études de laboratoire, ni que ces composés n'interagissent de manière imprévisible et toxique avec le système biologique chez l'homme.

4.2.4 Historique des pertes d'exploitation nettes ; pertes futures

NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996. Au 31 octobre 2006, les pertes cumulées s'élevaient à 108,3 millions d'euros (en tenant compte de la réduction du capital social d'un montant de 2,6 millions d'euros 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, ses études précliniques et ses essais cliniques. Les pertes nettes pour l'exercice clos le 31 décembre 2005 et pour la période de 10 mois close le 31 octobre 2006 s'élevaient respectivement à 15,5 millions d'euros et à 22 millions d'euros. Dans un futur proche, NicOx estime que ses dépenses opérationnelles devraient croître de manière significative avec l'augmentation des activités de recherche, développement, précliniques et cliniques, ainsi que des activités

administratives et de celles liées à l'obtention de brevets. NicOx n'a tiré aucun revenu de ventes de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments. De plus, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre de ses accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges d'exploitation.

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

4.2.5 La Société n'a jamais versé de dividendes

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

4.2.6 Fluctuations des revenus et des taux de change

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

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

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

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

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

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

4.2.8 Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains

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

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

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

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

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

4.2.10 Manque de capacités dans les domaines de la vente et du marketing

Actuellement, NicOx ne dispose d'aucune capacité en matière de vente, marketing ou distribution. La Société peut conclure des accords avec des tiers dans le but de commercialiser et de vendre certains de ses produits. La Société peut ne pas être en mesure de conclure des accords de vente et de marketing avec des tiers dans des conditions acceptables, ou même ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit.

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

4.2.11 Concurrence et évolution technologique rapide

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

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

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

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

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

NicOx ne peut garantir qu'elle obtiendra les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses candidats-médicaments. Les candidats-médicaments sont soumis à des réglementations rigoureuses et étendues, et la réglementation applicable est incertaine et peut être modifiée. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'EMA, la FDA aux Etats-Unis et des organisations comparables dans d'autres pays imposent des contraintes réglementaires, notamment pour la recherche et le développement, les essais, la sécurité, l'innocuité, l'efficacité, l'enregistrement, le marketing, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques. Afin d'obtenir l'autorisation

réglementaire d'un produit, la Société doit soumettre des données précliniques et cliniques approfondies, pour chaque indication, et doit démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit. La procédure réglementaire peut prendre plusieurs années et nécessite des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. L'agrément obtenu pour un médicament candidat peut être retiré à une date ultérieure.

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

Les dispositions réglementaires peuvent :

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

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

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

Le succès de NicOx dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Si le ou les brevets relatifs à un composé ou un produit en développement venaient à être annulés ou déclarés inopposables, le développement et la commercialisation de ce composé ou produit seraient directement affectés ou interrompus. Au 31 décembre 2006, la Société détenait ou accordait sous licence plus de 600 brevets et plus de 500 demandes de brevets, et les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 1 732 901 euros en 2006. Dans le secteur pharmaceutique au sein duquel la Société exerce ses activités, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre, est en constante évolution et est entourée d'une grande incertitude. Par conséquent, NicOx ne peut garantir :

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

Bien que NicOx possède de nombreux brevets, la délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité s'il est contesté par un tiers. La Société sera en mesure de protéger ses candidats-médicaments contre une utilisation par des tiers uniquement si des brevets valables et opposables couvrent ses candidats-médicaments ou s'ils sont suffisamment protégés par des secrets commerciaux. Si ces brevets, ou les brevets que la Société a accordé sous licence à des tiers, sont reconnus comme étant non valables ou inopposables, la Société ne sera plus en mesure d'empêcher des tiers de fabriquer, d'utiliser ou de vendre les inventions protégées par ces brevets. Un concurrent pourrait contester avec succès les brevets de la Société et une telle contestation pourrait entraîner une limitation des droits couverts par ces brevets.

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

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

La capacité de commercialisation des candidats-médicaments de la Société dépend de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments sans enfreindre les droits exclusifs de tiers. Cependant, d'autres sociétés jouent un rôle actif dans le domaine des médicaments libérant de l'oxyde nitrique et ont également obtenu des brevets ou déposé des demandes de brevets dans ce domaine. Par exemple, l'un des concurrents de la Société détient un brevet aux Etats-Unis qui porte sur des molécules comportant un groupe de monoxyde nitrique ou un groupe de dioxyde nitrique liés à un médicament conventionnel. La Société a obtenu de cabinets d'avocats américains réputés des consultations qui concluent que le brevet en cause ne serait pas valable. Néanmoins, si une action judiciaire était intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtienne gain de cause, ni qu'elle soit en mesure d'obtenir, à des conditions acceptables, toute licence nécessaire pour commercialiser ses produits libérateurs d'oxyde nitrique.

NicOx est exposée à certains risques liés aux marques. NicOx a déposé des demandes en France et aux Etats-Unis en vue de faire enregistrer la marque « NicOx » et a l'intention de déposer des demandes pour enregistrer d'autres marques de commerce déposées de manière adéquate. Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom « NicOx » ou celle de toute autre marque pour laquelle une demande est en cours. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société rencontrent des oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir.

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

NicOx conclut régulièrement des accords avec des chercheurs travaillant dans le milieu universitaire ou avec d'autres entités publiques ou privées et, dans de tels cas, la Société a mis en place des accords de confidentialité et des accords liés à la propriété intellectuelle avec ces entités. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société aurait alors à souffrir d'un impact négatif significatif sur son activité, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

4.2.14 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

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

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

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

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

4.2.16 Dépendance à l'égard de fabricants tiers

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

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

4.2.17 Responsabilité du fait des produits et assurances

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

4.2.18 Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. À ce jour, ces activités sont concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan, et la Société a pris les mesures nécessaires pour prévenir tout risque de contamination. La Société dépend de sociétés spécialisées dans les domaines de la conformité et de la sécurité environnementales pour former ses employés de laboratoire. En ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, le Groupe utilise les services d'une société externe pour récupérer et détruire ces substances conformément à une procédure spécifique ayant été communiquée à tous les employés de son centre de recherche de Milan. Concernant les produits radioactifs, la Société emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances. Le Groupe est soumis aux lois et réglementations françaises et italiennes

relatives au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe pense que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. NicOx pourrait, par conséquent, être tenu pour responsable pour des montants supérieurs à ceux couverts par sa police d'assurance. La réalisation d'un tel risque peut avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation du Groupe.

4.3 PROCÉDURES EN COURS

En novembre 2004, un ancien salarié de la filiale italienne de la Société NicOx Research Institute Srl, avait assigné NicOx et sa filiale et demandait leur condamnation conjointe et solidaire à lui verser une indemnisation au titre de son licenciement qu'il estimait injustifié, en faisant valoir qu'il aurait été privé du bénéfice de la procédure applicable aux licenciements disciplinaires. Il réclamait par ailleurs la rémunération d'une activité inventive, cette demande n'étant pas chiffrée. Ce litige a fait l'objet d'une transaction le 19 juillet 2006. En contrepartie du versement par la Société d'une somme de 550 000 euros, ledit salarié a renoncé à toute instance et action à l'encontre de la Société au titre de son contrat de travail et au titre des brevets détenus par la Société pour lesquels il est désigné comme inventeur ou co-inventeur, y compris pour les brevets déposés antérieurement au début de ses relations avec le Groupe.

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, 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 euros lesquelles ont déjà été enregistrées dans la comptabilité de la Société, de sorte qu'aucune provision n'a été enregistrée au titre de ce litige. L'audience de plaidoirie est fixée au 4 juillet 2007.

En mai 2003, Merck & Co et NitroMed ont fait opposition auprès de l'Office Européen des Brevets au brevet européen n° 904110 attribué à NicOx qui couvre l'utilisation de composés organiques contenant un groupe nitré ou de composés inorganiques contenant un groupe oxyde nitrique pour réduire la toxicité des médicaments. Aucun des produits du portefeuille actuel de NicOx n'est couvert par le brevet qui fait l'objet de ce recours. La Société conteste devant l'Office Européen des Brevets les oppositions formées par Merck & Co et NitroMed. L'audience est fixée au 29 mars 2007 et la décision de l'Office Européen des Brevets devrait être rendue courant 2007.

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

4.4 PERSONNEL

La répartition des effectifs de NicOx est présentée ci-dessous :

	<u>Au 31 décembre 2006</u>
Recherche et Développement.....	64
Autres services.....	25
Total.....	89

Au 31 décembre 2006, le Groupe employait 89 personnes (86 personnes en contrat à durée indéterminée et 3 personnes en contrat à durée déterminée), (50 en France dont 2 à temps partiel, et 39 en Italie), dont 64 personnes en recherche et développement et 25 personnes à la Direction et dans les services administratifs. Au cours de l'exercice 2006, le Groupe a recruté 23 personnes, et il y a eu 5 départs. Les charges de personnel se sont élevées à 7 975 882 euros en 2006. Le rapport charges de personnel/effectif total

s'est élevé à 89 617 euros en 2006. Les dépenses de formation au titre de l'exercice 2006 se sont élevées à 58 026 euros.

Compte tenu de l'effectif de la Société, la représentation du personnel au sein de NicOx se compose de deux délégués, l'un pour le collège des cadres, 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.

CHAPITRE 5. PATRIMOINE - SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS

5.2 COMMENTAIRES DES DIRIGEANTS SUR LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS POUR LA PÉRIODE DE 10 MOIS SE TERMINANT LE 31 OCTOBRE 2006

5.2.1 Présentation Générale

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

Lors de son introduction en bourse sur le Nouveau Marché d'Euronext Paris en novembre 1999, la société NicOx a levé 33,2 millions d'euros. En mai 2001, elle a levé un montant brut de 59,3 millions d'euros au travers d'une nouvelle augmentation de capital par appel au marché. En septembre 2004 et mai 2006, la Société a levé, respectivement, 26 et 45,5 millions d'euros bruts au travers de deux levées de fonds. En juin 2006, le Société a reçu 15 millions d'euros de l'augmentation de capital réservée à son partenaire Pfizer. Ces apports de fonds ont fourni des ressources significatives pour accélérer le développement des produits et ont permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement. Avec 60,3 millions d'euros de trésorerie et d'équivalents trésorerie au 31 octobre 2006, la Société poursuivra sa croissance avec l'objectif de devenir une société pharmaceutique intégrée leader dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments libérant de l'oxyde nitrique. La Société anticipe la poursuite de la hausse de ses dépenses opérationnelles et des pertes nettes, conformément à sa stratégie consistant à assurer, lorsque cela est possible, la conduite en interne du développement clinique de ses candidats-médicaments les plus avancés et notamment suite à l'entrée en Phase 3 au cours du dernier trimestre 2005 de son composé naproxinod.

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

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

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

5.2.2 Résultats Opérationnels

Pour les périodes de dix mois se terminant les 31 octobre 2006 et 2005

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société a atteint 7,6 millions d'euros au cours de la période de dix mois se terminant le 31 octobre 2006, contre 4,5 millions d'euros pour la même période de 2005. Cette augmentation

significative du chiffre d'affaires provient de la comptabilisation en chiffre d'affaires au 31 octobre 2006 des montants suivants :

- 3,7 millions d'euros correspondant au paiement initial de 8 millions d'euros par Pfizer (5 millions d'euros au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et 3 millions d'euros au titre du financement de la recherche) suite à la signature en mars 2006 d'un nouvel contrat accordant à Pfizer une option pour l'obtention d'une licence exclusive mondiale pour développer et commercialiser de nouveaux candidats-médicaments dans le domaine de l'ophtalmologie.
- 3,8 millions d'euros correspondant au paiement initial de 9,2 millions d'euros reçu de Merck & Co. à la signature en mars 2006 d'un accord de collaboration portant sur des nouveaux candidats-médicaments antihypertenseurs.
- 0,2 million d'euros correspondant à l'étalement sur la période de dix mois se terminant le 31 octobre 2006 d'une partie du paiement de licence et d'option d'un montant de USD 2 millions reçus de la société Axcan pour partie en décembre 2002 et le solde en janvier 2003.

Ces sommes initialement comptabilisées en produits constatés d'avance sont étalées à compter de février 2003 pour Axcan et de mars 2006 pour Pfizer et Merck & Co., sur les périodes d'implication active de la Société dans les programmes de recherche et de développement prévues aux contrats, lesquelles durées font l'objet de révisions périodiques.

Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles consolidées se sont élevées à 31,1 millions d'euros au cours de la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006, contre 17,7 millions d'euros au cours de la même période de 2005. Cette augmentation de 13,4 millions d'euros résulte principalement de la hausse des dépenses de recherche et développement.

Les dépenses de recherche et développement se sont élevées à 24,9 millions d'euros au 31 octobre 2006, contre 13,7 millions d'euros au 31 octobre 2005 (dont 1,5 million d'euros affectés au coût des ventes au cours de cette période de 2006 et 1,1 million d'euros au cours de la même période de 2005). Cette augmentation significative résulte essentiellement des dépenses de développement et s'explique principalement par les coûts associés au développement en Phase 3 du composé naproxinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et fournisseurs impliqués dans les travaux de développement clinique et de fabrication de ce composé. Au 31 octobre 2006, la Société employait 63 personnes en recherche et développement, contre 51 salariés au 31 octobre 2005.

Les frais administratifs et commerciaux se sont élevés à 6,2 millions d'euros au 31 octobre 2006, contre 4 millions d'euros à la même période en 2005. Les frais généraux et administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif et financier et aux rétributions des mandataires sociaux. Ces frais incluent également les dépenses de structures (loyers, charges locatives et frais de maintenance) à l'exclusion des coûts structurels des activités de recherche et développement, des honoraires juridiques et comptables, et des autres charges administratives externes. Les frais commerciaux correspondent aux dépenses relatives aux activités de « *business development* » et de communication.

Perte opérationnelle

La perte opérationnelle s'établit à 23,5 millions d'euros au 31 octobre 2006 contre 13,3 millions d'euros au 31 octobre 2005. Cette augmentation significative s'explique par la forte croissance des dépenses opérationnelles, comme expliqué ci-dessus.

Autres résultats

Les produits financiers nets s'élèvent à 1,7 million d'euros au 31 octobre 2006 contre 0,9 million d'euros au 31 octobre 2005 et provient essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie et des instruments financiers courants de la Société.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par la Société au cours de la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006 concerne principalement sa filiale italienne et s'est élevée à 0,2 million d'euros, soit un montant pratiquement identique à celui comptabilisé au 31 octobre 2005.

Perte nette

La perte nette a augmenté de 9,5 millions d'euros au cours de la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006 pour atteindre 22 millions d'euros, contre 12,5 millions d'euros au 31 octobre 2005. Cette importante progression de la perte nette consolidée, nonobstant l'augmentation du chiffre d'affaires reconnu sur la période résulte de l'augmentation des charges opérationnelles au cours de la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006.

5.2.3 Trésorerie et ressources en capitaux

Les besoins financiers de NicOx ont été satisfaits à ce jour au travers de placements privés d'actions, de paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration conclus avec des partenaires pharmaceutiques, au travers d'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 de placements privés en septembre 2004 et mai 2006.

Depuis sa constitution en février 1996, NicOx a reçu un montant brut global de 187,3 millions d'euros provenant d'augmentations de capital, comme suit : 8,3 millions d'euros provenant des placements privés d'actions avant l'introduction en bourse ; 33,2 millions d'euros provenant du produit brut de l'offre initiale d'actions au public en novembre 1999 ; 59,3 millions d'euros provenant de l'appel au marché en mai 2001 ; 26 millions d'euros et 45,5 millions d'euros provenant respectivement des placements privés intervenus en septembre 2004 et mai 2006 et 15 millions d'euros en juin 2006, suite à l'augmentation de capital réservée à son partenaire Pfizer.

NicOx a également reçu un montant global de 38,1 millions d'euros provenant de paiements perçus dans le cadre d'accords de collaboration.

La Société enregistre des pertes nettes depuis sa création et son déficit cumulé s'élève à 108,3 millions d'euros au 31 octobre 2006. Ce déficit a été réduit lors de la réalisation de la réduction de capital de 2,6 millions d'euros par imputation à due concurrence des pertes inscrites au poste « report à nouveau » décidée lors de l'Assemblée Générale du 28 mai 1999.

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 31 octobre 2006, ses dettes courantes s'élevaient à 20,9 millions d'euros, incluant 10,1 millions d'euros de produits constatés d'avance correspondant à des paiements reçus dans le cadre d'accords de collaboration, 7,7 millions d'euros au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, 1,7 million d'euros au titre des rémunérations des salariés engagées dans leur principe et 1,4 million d'euros au titre des impôts dus.

La Société n'a pas contracté d'emprunt et les engagements de location financement au 31 octobre 2006 s'élevaient à 0,05 million d'euros.

Au 31 octobre 2006, les instruments financiers courants, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 87,7 millions d'euros, contre 42,6 millions d'euros au 31 décembre 2005. La Société utilise ses actifs disponibles principalement pour couvrir les dépenses de recherche et développement, les frais relatifs au développement des relations avec des sociétés pharmaceutiques afin de favoriser de nouveaux partenariats, les frais généraux et administratifs et les frais de communication et de promotion.

Le taux net d'utilisation de la trésorerie, défini par référence au tableau des flux de trésorerie, représente la trésorerie nette consommée par la Société pour ses activités, en excluant les revenus nets provenant de ses activités d'investissement et de financement. Le taux net d'utilisation de la trésorerie de la Société pour la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006 a atteint 12,7 millions d'euros, contre 10,4 millions d'euros durant la même période de 2005. Cette augmentation relativement faible du taux net d'utilisation de la trésorerie, nonobstant l'augmentation significative des pertes nettes encourues par la Société pendant cette période, s'explique par l'importante augmentation des paiements relatifs aux accords de

collaboration et développement reçus par la Société pour un montant global de 17,2 millions d'euros au cours de la période de dix mois prenant fin le 31 octobre 2006. Ces paiements n'ont pas été entièrement considérés comme revenus au cours de la période mais ont été comptabilisés en produits constatés d'avance pour une part significative de 9,5 millions d'euros. La Société estime que son taux d'utilisation de trésorerie continuera d'augmenter de manière soutenue en raison du développement clinique en interne de ses composés, et notamment de son médicament candidat naproxinod actuellement en Phase 3 de développement clinique.

NicOx estime que sa principale source de revenus pour les quelques années à venir consistera en des paiements d'étape dans le cadre de ces accords de collaboration avec ses partenaires pharmaceutiques. Les accords de collaboration signés avec Biolipox et Ferrer n'ont pas généré de revenus depuis leur signature. Dans le cadre de l'accord signé avec Axcan, le montant total des futurs paiements d'étape que la Société pourrait percevoir varie selon que l'option sur les Etats-Unis est exercée ou non, avec un minimum de 2,4 millions d'euros et un maximum de 13,4 millions d'euros (au taux de change du 31 octobre 2006 pour les montants futurs libellés en dollars US). En outre, en cas de commercialisation d'un médicament, la Société percevra des redevances qui se monteront à 12% des ventes nettes d'Axcan au Canada, en Pologne, et aux Etats-Unis si l'option est exercée, pendant toute la durée de validité du brevet. Lors de la commercialisation, la Société aura également le droit de produire et de fournir le principe actif à Axcan. L'accord signé avec Biolipox en juin 2001 prévoit un développement conjoint des composés sélectionnés et dispose par ailleurs que les revenus générés par de futurs partenariats commerciaux seront partagés entre les parties. Selon les termes de l'accord conclu avec Merck & Co. en mars 2006, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étapes additionnels d'un montant de 279 millions d'euros. Aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens, la Société dispose de l'option de co-promouvoir auprès de médecins spécialistes, tels que des cardiologues, les produits résultant de programmes de recherche développés dans le cadre de cet accord moyennant une rémunération. De plus, Merck & Co paiera des redevances d'un montant conforme aux standards de l'industrie sur les ventes de tout produit résultant de cette collaboration. Selon les termes de l'accord conclu avec Ferrer, NicOx pourra recevoir des paiements échelonnés à la réalisation d'objectifs de développement, et en cas de commercialisation d'un médicament, des 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 d'euros, et des redevances sur les ventes de médicaments si la collaboration se traduit par le développement de produits commercialisés. L'accord signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx pourrait percevoir des paiements d'étape potentiels pouvant atteindre plus de 300 millions d'euros dans le domaine de l'ophtalmologie, dont 102 millions d'euros proviendraient du développement réussi et de la mise sur le marché du premier composé issu de ce programme. Dans l'éventualité où NicOx ou Pfizer identifieraient, pour un composé développé dans le cadre du programme de recherche conjoint, une indication potentielle en dehors du domaine de l'ophtalmologie, Pfizer disposerait d'une option pour son développement et sa commercialisation. Dans un tel cas, NicOx pourrait alors recevoir de potentiels paiements d'étape pouvant atteindre 194,3 millions d'euros si Pfizer exerçait cette option. Pfizer paiera des redevances conformes aux standards de l'industrie pour tous les produits issus de cette collaboration qui seraient commercialisés. Enfin, selon les termes de l'accord avec Topigen, la Société pourra percevoir des paiements liés au franchissement d'objectifs de développement et d'objectifs commerciaux. Le montant total des paiements d'étapes et de réalisation des objectifs commerciaux que NicOx pourrait percevoir dans le cadre de cet accord varie selon que l'option pour l'obtention des droits pour le reste du monde est exercée ou non, avec un minimum de 26 millions d'euros et un maximum de 52,9 millions d'euros. De plus, en cas de commercialisation du composé, NicOx recevra des redevances sur les ventes réalisées par Topigen dans les territoires licenciés. Enfin, dans le cas où Topigen conclurait un accord de développement et de commercialisation portant sur le composé NCX 1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des paiements d'étape et des redevances potentiels.

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

Les besoins futurs en capitaux de la Société, le calendrier et le montant des dépenses et l'adéquation des capitaux disponibles dépendent d'une série de facteurs, notamment de sa trésorerie ou des équivalents de

trésorerie disponibles ; de sa capacité à lever des fonds ; de l'étendue et de l'avancement de ses programmes de recherche et développement ; de sa capacité à conclure des nouveaux partenariats stratégiques et à maintenir ses accords de collaboration en vigueur ; des progrès du développement et de la commercialisation de nouveaux composés résultant de ses programmes de développement et de ses accords de collaborations ; des développements technologiques ; de la préparation et du dépôt de demandes de brevets, de leur obtention ; du maintien des brevets et autres droits de propriété intellectuelle et de ses interventions dans les procédures réglementaires.

NicOx anticipe la possibilité d'une augmentation significative et continue de ses dépenses de recherche et développement jusqu'en 2010, au plus, tôt, année au cours de laquelle le lancement de son premier produit sur le marché est envisagé. Le niveau des dépenses de la Société pourrait différer significativement des projections, en fonction de l'avancement des études cliniques sur ses candidats-médicaments, de sa situation financière et des conditions de marché. Dans le cadre du contrat conclu avec Axcan, certaines dépenses de recherche et développement relatives au composé NCX 1000 seront partagées entre les deux parties jusqu'à la fin des études de Phase 2. Les études de Phase 3 et les procédures de dépôt réglementaire seront réalisées par Axcan dans les territoires licenciés. L'accord signé avec Biolipox prévoit que les coûts de développement clinique des composés sélectionnés sont supportés intégralement par Biolipox. Dans le cadre de l'accord signé avec Merck & Co. conclu en mars 2006, NicOx est impliquée dans un programme de recherche visant à identifier des candidats au développement, tandis que Merck & Co. financera et mènera toutes les activités de développement précliniques et cliniques suivant la sélection des composés têtes de série. Le contrat signé avec Ferrer prévoit que Ferrer sera responsable du financement des activités de développement des composés sélectionnés jusqu'à l'enregistrement. Dans le cadre du contrat signé avec Pfizer en août 2004, Pfizer financera et assumera la responsabilité du développement du composé sélectionné. Le contrat signé en mars 2006 avec Pfizer prévoit que NicOx recevra 3 millions d'euros au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord et ce, pendant la durée du programme de recherche. Dans le cas où Pfizer exercerait son option pour obtenir une licence exclusive mondiale, Pfizer financera l'intégralité du développement des composés sélectionnés. 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 produits, les partenaires sélectionnés devraient prendre en charge une partie, si ce n'est l'intégralité des coûts de développement futurs de ces composés. Jusqu'à la signature d'éventuels nouveaux partenariats sur des composés, la Société continuera de supporter l'intégralité de leurs coûts de développement.

5.3 PRÉSENTATION DES COMPTES CONSOLIDÉS POUR LA PÉRIODE DE 10 MOIS SE TERMINANT LE 31 OCTOBRE 2006

Comptes consolidés intermédiaires IFRS – 31 octobre 2006 Compte de résultat consolidé

	Notes	Période de 10 mois prenant fin au :	
		31 octobre 2006	31 octobre 2005
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	4.1	7 648	4 466
Coût des ventes.....	4.2	(1 489)	(1 067)
Frais de recherche et développement.....	4.2	(23 402)	(12 628)
Frais administratifs et commerciaux.....	4.3	(6 244)	(4 046)
Perte opérationnelle.....		(23 487)	(13 275)
Produits financiers nets.....	4.4	1 689	928
Perte avant impôts.....		(21 798)	(12 347)
Charge d'impôt sur le résultat.....	5	(201)	(176)
Perte nette		(21 999)	(12 523)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société mère		(21 999)	(12 523)
- Aux minoritaires.....		-	-
Résultat par action	6	(0,62)	(0,39)
Résultat dilué par action	6	(0,62)	(0,39)

Comptes consolidés intermédiaires IFRS – 31 octobre 2006
Bilan consolidé

	Notes	31 octobre 2006	31 décembre 2005
		(en milliers d'€)	
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles*		1 819	1 444
Immobilisations incorporelles		128	190
Subventions publiques à recevoir	7	972	266
Autres actifs financiers		140	148
Impôts différés		-	13
Total actif non courant		3 059	2 061
Actif courant			
Créances clients		2 178	2 172
Subventions publiques à recevoir	7	708	708
Autres actifs courants		1 974	1 724
Charges constatées d'avance		2 282	1 535
Instruments financiers courants	8	27 415	7 109
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	60 324	35 476
Total actif courant		94 881	48 724
TOTAL ACTIF		97 940	50 785
PASSIF			
Capitaux propres attribuables aux actionnaires de l'entité mère			
Capital apporté	10	7 610	6 429
Autres réserves	10, 11.1, 11.2	69 223	32 606
Intérêts minoritaires		-	-
Total capitaux propres		76 833	39 035
Passif non courants			
Provisions pour risques et charges	11.3	93	61
Impôts différés		84	83
Dettes de location financement		33	20
Total des passifs non courants		210	164
Passif courants			
Provisions pour risques et charges	12	-	354
Dettes de location financement		21	20
Dettes fournisseurs		7 686	7 931
Produits constatés d'avance	13	10 085	558
Dettes fiscales et sociales		3 105	2 709
Autres passifs courants		-	14
Total des passifs courants		20 897	11 586
TOTAL PASSIF		97 940	50 785

* La variation des immobilisations corporelles sur la période s'explique essentiellement par des investissements réalisés dans le laboratoire de recherche et par des investissements consécutifs aux nouveaux baux signés au cours du 1^{er} semestre 2006 (cf. note 14.1).

COMPTES CONSOLIDES INTERMEDIAIRES IFRS – 31 OCTOBRE 2006
TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE

	Notes	Période de 10 mois prenant fin le :	
		31 octobre 2006	31 octobre 2005
		(en milliers d'€)	
Perte nette (*)		(21 999)	(12 523)
Élimination des éléments non monétaires :			
Amortissement des immobilisations incorporelles	4.3	91	102
Amortissement des immobilisations corporelles	4.3	414	284
Variation des provisions pour risques et charges.....	4.4	(323)	(26)
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		(66)	(123)
Charges et produits calculés liés aux options de souscription d'actions et assimilés		1 725	350
Gain et perte latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers courants et équivalents de trésorerie	4.4	(579)	(495)
Impôts différés.....	5	12	32
Variation du besoin en fonds de roulement :			
Créances clients.....		79	(2 087)
Subventions publiques.....	7	(697)	1 733
Charges constatées d'avance		(747)	661
Dettes fournisseurs		(245)	2 734
Dettes fiscales et sociales		396	1 366
Produits constatés d'avance.....		9 527	(1 650)
Autres		(264)	(746)
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles.....		(12 676)	(10 388)
Flux de trésorerie utilisé par les activités d'investissement :			
Acquisition d'instruments financiers courants.....		(19 727)	(30)
Cession d'instruments financiers courants		-	-
Acquisition d'immobilisations incorporelles.....		(29)	(61)
Acquisition d'immobilisations corporelles		(757)	(179)
Autres actifs à long terme		(18)	(6)
Flux de trésorerie net lié aux opérations d'investissement.....		(20 531)	(276)
Flux de trésorerie généré par les activités de financement :			
Produits d'émission d'actions.....		57 903	-
Rachat et revente d'actions propres		170	(20)
Augmentation (diminution) d'emprunts de locations financement.....		(18)	(8)
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement.....		58 055	(28)
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie			
		24 848	(10 692)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice	9	35 476	23 335
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice	9	60 324	12 643
(*) dont:		(189)	(146)
- impôt payé / reçu		1 038	310
- produit de cession d'instruments financiers courants et équivalents de trésorerie			

COMPTES CONSOLIDES INTERMEDIAIRES IFRS – 31 OCTOBRE 2006
TABLEAU DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

	Capital apporté		Autres réserves				Intérêts minoritaires	Total des capitaux propres	
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé			Ecart de conversion
	Nombre	Montant							
(en milliers d'€, à l'exception des nombres d'actions)									
Au 1^{er} janvier 2005	32 145 898	6 429	114 777	(43)	1 091	(68 214)	(2)	-	54 038
Emission d'actions ordinaires...	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paiements en actions	-	-	-	-	350	-	-	-	350
Actions propres	-	-	-	(25)	-	11	-	-	(14)
Résultat de la période	-	-	-	-	-	(12 523)	-	-	(12 523)
Ecart de conversion.....	-	-	-	-	-	-	(6)	-	(6)
Au 31 octobre 2005	32 145 898	6 429	114 777	(68)	1 441	(80 726)	(8)	-	41 845
Emission d'actions ordinaires...	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paiements en actions	-	-	-	-	194	-	-	-	194
Actions propres	-	-	-	(13)	-	(5)	-	-	(18)
Résultat de la période	-	-	-	-	-	(2 986)	-	-	(2 986)
Ecart de conversion.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2005	32 145 898	6 429	114 777	(81)	1 635	(83 717)	(8)	-	39 035
Emission d'actions ordinaires...	5 902 135	1 181	56 722	-	-	-	-	-	57 903
Paiements en actions	-	-	-	-	1 725	-	-	-	1 725
Actions propres	-	-	-	73	-	92	-	-	165
Résultat de la période	-	-	-	-	-	(21 999)	-	-	(21 999)
Ecart de conversion.....	-	-	-	-	-	-	4	-	4
Au 31 octobre 2006	38 048 033	7 610	171 499	(8)	3 360	(105 624)	(4)	-	76 833

COMPTES CONSOLIDES INTERMEDIAIRES IFRS – 31 OCTOBRE 2006
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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, compartiment C (segment Next Economy) depuis le 3 novembre 1999, est une société pharmaceutique, 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 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis. Les états financiers publiés ont été arrêtés par le Conseil d'administration le 20 décembre 2006.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Principes de préparation des états financiers

Les comptes consolidés intermédiaires résumés de NicOx SA et de ses filiales (« le Groupe ») arrêtés au 31 octobre 2006 ont été établis en conformité avec IAS34 Information financière intermédiaire.

Les comptes consolidés intermédiaires résumés ne contiennent pas l'ensemble des informations et notes annexes requises pour l'établissement des comptes annuels, et doivent être lus en rapport avec les comptes annuels consolidés arrêtés au 31 décembre 2005.

2.2. Conformité aux normes comptables

Les comptes consolidés intermédiaires résumés du Groupe sont établis selon les normes comptables internationales IAS/IFRS applicables au 31 octobre 2006 telles qu'approuvées par l'UE.

Les méthodes comptables appliquées sont les mêmes que celles adoptées pour la préparation des états financiers annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2005, telles qu'exposées dans les états financiers annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2005.

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice depuis le 1 janvier 2006 mais n'ont pas d'impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendement à IAS 19, Ecart actuariels, régimes multi-employeurs et informations à fournir (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe a décidé de maintenir la méthode comptable appliquée jusqu'à maintenant pour la comptabilisation des écarts actuariels ;
- Amendement à IAS 39, Amendement « Option juste valeur » (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Cet amendement n'a pas d'impact sur la classification et l'évaluation des instruments financiers classés à la juste valeur par résultat avant le 1^{er} janvier 2006, le Groupe étant à même de respecter les conditions modifiées de désignation d'un instrument financier à la juste valeur par résultat ;
- Amendement à IAS 21, Investissement net dans une entité étrangère (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cette norme ;
- Amendement à IAS 39, Couverture de flux de trésorerie au titre de transactions intragroupe futures (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cet amendement ;
- Amendement à IAS 39 et IFRS 4, Contrats de garanties financières (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cet amendement ;

- IFRS 6, Prospection et évaluation de ressources minérales (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cet amendement ;
- IFRIC 4, Droits d'utilisation d'actifs : conditions permettant de déterminer si un accord contient une location (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Après examen de différents contrats, Le Groupe a conclu que certains d'entre eux doivent être comptabilisés comme des contrats de location conformément à IAS 17. Toutefois, ces contrats sont des contrats de location simple, dont le reclassement n'a pas eu d'impact sur la charge comptabilisée y afférent ;
- IFRIC 5, Droits aux intérêts émanant de fonds de gestion dédiés au remboursement des coûts de démantèlement et de remise en état des sites (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2006). Le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation ; et
- IFRIC 6, Passifs résultant de la participation à un marché spécifique-Déchets d'équipements électriques et électroniques (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} décembre 2005). Cette interprétation ne s'applique pas aux activités du Groupe.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas applicables de façon obligatoire en 2006 et n'ont pas été adoptées par anticipation :

- IFRIC 7, Modalités pratiques de retraitement des états financiers selon IAS 29, Information financière dans les économies hyperinflationnistes (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} mars 2006). La direction estime que cette interprétation ne devrait pas s'appliquer aux activités du Groupe ;
- IFRIC 8, Champs d'application d'IFRS 2 (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} mai 2006). La direction évalue actuellement l'impact d'IFRIC 8 sur les activités du Groupe ;
- IFRIC 9, Réexamen des dérivés incorporés (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juin 2006). La direction estime que cette interprétation ne devrait pas avoir d'impact significatif sur le réexamen des dérivés incorporés, celui-ci étant effectué par le Groupe selon des principes conformes à IFRIC 9 ; et
- IFRS 7, Instruments financiers : informations à fournir (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2007). Amendement à IAS 1, Présentation des états financiers : informations à fournir sur le capital (entrée en vigueur à compter du 1^{er} janvier 2007). Après évaluation de l'impact d'IFRS 7 et de l'amendement à IAS 1, le Groupe a conclu que les principales informations supplémentaires à fournir porteront sur la sensibilité au risque de marché et les informations sur le capital requises par l'amendement IAS 1. Le Groupe appliquera IFRS 7 et l'amendement à IAS 1 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2007.

3. INFORMATION SECTORIELLE ET ACCORDS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. 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 périodes présentées 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.

3.1. Biolipox AB

Au mois de juin 2001, le Groupe a signé un accord de recherche et de co-développement avec Biolipox AB (« Biolipox »), société de recherche suédoise portant sur une nouvelle classe de composés nitrés dans le traitement des maladies respiratoires et reposant sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire de NicOx dans le domaine de l'oxyde nitrique ainsi que sur l'expertise de Biolipox dans la caractérisation des mécanismes et le criblage des molécules pour le traitement des maladies respiratoires. Faisant suite à l'obtention des résultats positifs lors de la phase de recherche, la collaboration a été étendue, dans le même domaine thérapeutique, en janvier 2003 à de nouveaux composés. Cet accord n'a pas généré de revenus au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2005, ni au 31 octobre 2006. Les coûts de développement cliniques sont supportés par Biolipox. L'accord prévoit que les composés principaux sélectionnés feront l'objet d'un développement conjoint et d'un partage des revenus issus des futurs partenariats commerciaux. En 2004, il a été amendé concernant le NO-Cetirizine pour application locale, l'un des composés objet des contrats de janvier 2003 pour, notamment, modifier le pourcentage des revenus de licence que Biolipox pourrait être

amené à reverser au Groupe.

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

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

Au 31 octobre 2006, Biolipox évalue les possibilités de partenariats commerciaux et de développement du composé NCX 1510.

3.2. 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. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 octobre 2006, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de € 231 000 en chiffre d'affaires contre € 288 000 au 31 octobre 2005.

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 € 2 363 000 et un maximum de € 13 390 000 (au taux de change du 31 octobre 2006 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.

Au 31 octobre 2006, l'étude clinique de Phase 2a débutée en juin 2006 et visant à mesurer l'efficacité du composé NCX 1000 dans l'hypertension portale se poursuit.

3.3. Merck & Co, Inc.

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

Suite à l'achèvement réussi de la collaboration de recherche, NicOx et Merck ont signé en mars 2006 un nouvel accord majeur de collaboration pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 octobre 2006, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de € 3 750 000 en chiffre d'affaires.

Selon les termes du contrat, NicOx pourrait recevoir des paiements supplémentaires potentiels liés au franchissement d'étapes de 279 millions d'euros. NicOx dispose de l'option de co-promouvoir les produits résultants de cet accord, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes, tels que les cardiologues, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. De plus, Merck versera à NicOx des royalties d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes de tous produits résultant de cette collaboration. L'accord porte sur les dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la tension artérielle élevée, des complications de l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Merck dispose du droit exclusif de développement et commercialisation des antihypertenseurs utilisant la technologie de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le traitement de l'hypertension systémique. NicOx continue d'être impliquée dans le nouveau programme de recherche qui sera centré sur l'identification de candidats tête de série au développement, alors que Merck financera et gèrera toutes les activités de développement précliniques et cliniques supplémentaires qui suivront l'identification des composés tête de série.

3.4. 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 de l'exercice clos au 31 décembre 2005, ni au cours des dix premiers mois de 2006. 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'UE (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'UE et dans l'AELE.

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

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

En octobre 2006, le développement du composé NCX 1047 se poursuit activement entre autre pour la synthèse industrielle et la formulation du produit.

3.5. Pfizer, Inc.

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

Selon les termes de l'accord, NicOx a accordé à Pfizer, dans le domaine de l'ophtalmologie, une option de licence mondiale et exclusive portant sur des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement. Le Groupe a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de € 1 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 ont été comptabilisés en chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2004 et

€ 1 333 000 au titre de l'exercice 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de € 2 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. NicOx a annoncé le 2 mars 2006 avoir obtenu des résultats précliniques très prometteurs dans le cadre de sa collaboration avec Pfizer sur le développement de traitements plus efficaces du glaucome utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx.

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un nouvel accord majeur allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de € 8 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). Ces montants sont étalés d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 octobre 2006, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de € 3 667 000 en chiffre d'affaires. 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 a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de € 15 millions (cf. note 10 – Capital émis et réserves).

Selon les termes de cet accord Pfizer dispose d'une option d'obtention d'une licence exclusive

mondiale pour développer et commercialiser les composés issus du programme de recherche dans le domaine de l'ophtalmologie. L'accord prévoit des paiements potentiels liés au franchissement d'étapes de plus de € 300 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.

3.6. Topigen Pharmaceuticals, Inc.

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

Selon les termes du contrat, Topigen a acquis les droits de développement et de commercialisation sur le composé TPI-1020 pour l'Amérique du Nord et le Mexique, 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 TPI-1020 avec un tiers, NicOx recevrait également une part de tout revenu découlant pour Topigen d'un tel accord, y compris des revenus de licence, des versements d'étapes et des redevances potentiels.

Au 31 octobre 2006, le programme de développement de Phase 2 sur le composé TPI-1020 (anciennement NCX 1020) dans les pathologies respiratoires initié en mai 2006 par Topigen se poursuit.

4. PRODUITS ET CHARGES

4.1. Chiffre d'affaires

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :	(en milliers d'€)	
Topigen.....	-	2 000
Axcan.....	231	317
Merck.....	3 750	816
Pfizer.....	3 667	1 333
Total chiffre d'affaires.....	7 648	4 466

4.2. 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.

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées	(25 682)	(14 105)
Contributions de partenaires	68	298
Crédit d'impôt recherche et subventions ⁽¹⁾	723	112
Total des Frais de recherche et développement	(24 891)	(13 695)
Dont part affectée au coût des ventes.....	(1 489)	(1 067)
Dont part affectée aux frais de recherche et développement	(23 402)	(12 628)

(1) Ces subventions sont constituées du Crédit d'impôt Recherche et d'une subvention accordée par la Communauté Européenne (EICOSANOX).

4.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs et commerciaux se sont élevés à € 6 244 000 au 31 octobre 2006, contre € 4 046 000 sur la même période en 2005. Les frais administratifs correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier, et aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais commerciaux correspondent aux dépenses relatives aux activités de business development et de commercialisation.

Les frais administratifs et commerciaux incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action et aux options de souscription d'actions attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'aux administrateurs. Ces charges se sont élevées à € 1 213 000 et € 309 000 respectivement au 31 octobre 2006 et 31 octobre 2005.

Amortissements et dépréciations

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Amortissement des actifs incorporels	(91)	(102)
Amortissement des actifs corporels	(414)	(284)
Dépréciation d'actifs.....	-	-
Total	(505)	(386)

4.4. Produits financiers nets

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des périodes de 10 mois prenant fin le 31 octobre 2006 et 2005.

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie	579	495
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie réévalués à la juste valeur en résultat	1 038	310
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....	66	123
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	(1)	(1)
Autres produits financiers.....	7	1
Total produits financiers nets	1 689	928

5. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 octobre 2006 et 2005 est principalement composée de :

Compte de résultat consolidé

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(189)	(146)
Produit (charge) d'impôt différé	(12)	(30)
Total de la charge d'impôt consolidée.....	(201)	(176)

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 € 33,6 millions.

6. RÉSULTAT 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.

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net	(21 999)	(12 523)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	35 491 705	32 145 898
Résultat de base par action (en €).....	(0,62)	(0,39)

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 octobre 2006 et 2005, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions n'ont pas d'effet dilutif.

	Période de 10 mois prenant fin le :	
	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€ à l'exception des données par actions)	
Résultat net	(21 999)	(12 523)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	35 491 705	32 145 898
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat ou de souscription d'actions.....	-	-
Résultat dilué par action (en €).....	(0,62)	(0,39)

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.

7. SUBVENTIONS PUBLIQUES A RECEVOIR (CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE)

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

	Echéances de recouvrement de la créance						Total
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
(en milliers d'€)							
Au 1^{er} janvier 2005	1 849	670	-	111	-	-	2 630
Actualisation des créances	-	31	-	7	-	-	38
Créance constatée au cours de la période.....	-	-	-	-	116	-	116
Créance remboursée au cours de la période..	(1 849)	-	-	-	-	-	(1 849)
Au 31 octobre 2005	-	701	-	118	116	-	935
Actualisation des créances	-	7	-	-	-	-	7
Créance constatée au cours de la période.....	-	-	-	-	32	-	32
Créance remboursée au cours de la période..	-	-	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2005	-	708	-	117	148	-	974
Actualisation des créances	-	-	-	5	-	-	5
Créance constatée au cours de la période.....	-	-	-	-	86	615	701
Créance remboursée au cours de la période..	-	-	-	-	-	-	-
Au 31 octobre 2006	-	708	-	123	235	615	1 680

Le Crédit d'Impôt Recherche n'est plus actualisé à compter du 1^{er} janvier 2006 conformément à IAS20 §37.

En date du 20 juillet 2006, la Société NicOx a reçu du ministère délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche une notification d'avis d'expertise portant sur la déclaration de crédit d'impôt recherche déposée au titre de l'année 2002. Au 31 octobre, le dossier est toujours en cours d'étude au ministère.

8. 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 représentée par l'indice EONIA.

	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers courants	27 415	7 109

9. 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.

	31 octobre 2006	31 octobre 2005
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse.....	391	1 228
Valeurs mobilières de placement	59 933	34 248
Total des disponibilités	60 324	35 476

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 représentée par l'indice EONIA.

Le produit des augmentations de capital et des paiements reçus dans le cadre des accords de recherche et développement conclus avec les sociétés Pfizer et Merck, ont été placés en OPCVM.

10. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 octobre 2006, le capital social est composé de 38 048 033 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

	Au 31 octobre 2006	Au 31 décembre 2005
Actions ordinaires de € 0,2 chacune	38 048 033	32 145 898

En mai 2006, la Société a réalisé une opération de levée de fonds par voie de placement privé réservée à 43 investisseurs internationaux (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique. L'opération a été effectuée dans le cadre de l'autorisation et conformément aux modalités fixées par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 1 Juin 2005. A ce titre, 4 552 000 actions nouvelles d'un nominal de €0,2 ont été émises à un prix de souscription unitaire de €10 calculé le 27 avril 2006 et ont été admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes. Le produit net de l'émission, suite à cette opération, s'est élevé à € 42 941 000 correspondant au montant brut de l'émission de € 45 520 000 diminué des coûts de l'opération de € 2 579 000. Les 4 552 000 actions nouvelles représentent 14,16% du capital avant augmentation et 12,40% après l'augmentation.

En Juin 2006, la Société a réservé une augmentation de son capital social à une société du groupe Pfizer. Cette prise de participation est intervenue dans le cadre de l'accord entre Pfizer Inc. et NicOx annoncé le 2 mars 2006, lequel a octroyé à Pfizer des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx dans le domaine de l'ophtalmologie (cf. note 3.5). L'augmentation de capital a été approuvée par l'Assemblée Générale des actionnaires qui s'est tenue le 1^{er} juin 2006. Elle s'est traduite par l'émission de 1 350 135 actions nouvelles. Le produit net de l'émission suite à l'opération s'est élevé à € 14 961 000 correspondant au montant brut de l'émission de € 15 000 000 diminué des coûts de l'opération de € 39 000.

Le prix de souscription des actions nouvelles était de € 11,11 prime d'émission incluse, et a été calculé en appliquant une prime de 4,9% à la moyenne des cours de clôture de l'action NicOx sur le marché Eurolist d'Euronext au cours des 20 séances de bourse précédant la date de l'assemblée des actionnaires, et ce conformément aux termes de l'accord entre NicOx et Pfizer. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital d'une valeur nominale de € 0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de € 270 027. Les 1 350 135 actions nouvelles représentent 3,68% du capital social avant augmentation et 3,55% après l'augmentation.

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2005	32 145 898	6 429
Au 31 octobre 2005.....	32 145 898	6 429
Au 31 décembre 2005.....	32 145 898	6 429
Actions émises en mai 2006 par voie de placement privé	4 552 000	911
Actions émises en juin 2006 par prise de participation de la société Pfizer dans le capital de NicOx.....	1 350 135	270
Au 31 octobre 2006.....	38 048 033	7 610

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 1^{er} juin 2006 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 2005	11 235	43
Au 31 octobre 2005.....	19 410	68
Au 31 décembre 2005	22 158	81
Au 31 octobre 2006.....	658	8

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.

Au 31 octobre 2006, aucune option de souscription n'a été exercée et 1 530 950 options de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquelles 1 616 450 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être exercées.

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.

Au 31 octobre 2006, aucun bon de souscription d'actions n'a été exercé et 405 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 405 000 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

Réserves et résultat consolidé

	Au 31 octobre 2006	Au 31 décembre 2005
Report à nouveau déficitaire	(83 785)	(68 282)
Résultat de l'exercice.....	(21 999)	(15 508)
Réserves indisponibles.....	68	68
Autres réserves	92	5
Total réserves et résultat consolidé.....	(105 624)	(83 717)

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.

Ecarts de conversion

La rubrique « écarts 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 € (4 000) et € (8 000) respectivement aux 31 octobre 2006 et au 31 décembre 2005.

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). Les paiements en actions s'élèvent à € 3 360 000 et € 1 635 000 respectivement aux 31 octobre 2006 et au 31 décembre 2005.

11. AVANTAGE AU PERSONNEL ET REMUNERATION

11.1. 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 1^{er} juin 2005 a autorisé, jusqu'au 31 août 2007, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 1 500 000 actions du Groupe.

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 1^{er} juin 2006 a autorisé, jusqu'au 31 août 2008, le Conseil d'administration à consentir aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximum de 500 000 actions du Groupe.

Depuis le 1^{er} janvier 2006 :

- Trois attributions de 311 000, 36 600 et 52 000 options de souscription d'action ont été effectuées au bénéfice de l'ensemble des salariés du groupe, aux prix d'exercice respectifs de € 3,49, € 9,98 et € 11,44.
- 153 200 options de souscription d'action ont été annulées suite au départ de certains salariés,
- 12 250 options de souscription d'actions ont expiré.

L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à € 1 760 000 et à € (354 000) au 31 octobre 2006.

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 long terme du titre NicOx:	
Pour les options attribuées avant le 01/07/2005	50%
Pour les options attribuées après le 01/07/2005 et avant le 01/01/2006	46%
Pour les options attribuées le 30/01/2006	94,56%
Pour les options attribuées le 25/07/2006	95,64%
Pour les options attribuées le 25/10/2006	94,40%
Pour les bons de souscription d'actions attribués le 01/06/2006	96,53%
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
30/01/2006	3,26
01/06/2006	3,70
25/07/2006	3,74
25/10/2006	3,71
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
Hypothèse Taux de rotation de l'effectif cadre dirigeant	
	23,33%

⁽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, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances extraordinaires de la vie du titre.

11.2. Bons de souscription d'actions (BSA)

Au cours de la période, 150 000 bons de souscription d'actions ont été attribués au bénéfice de certains experts et administrateurs au prix d'exercice de € 11,70. Aucun bon de souscription d'action n'a été annulé ou exercé au cours de cette période, 204 000 bons de souscription d'actions ont expiré.

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 € 1 600 000 et à € (1 371 000) au 31 octobre 2006.

11.3. 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 € 32 000 au 31 octobre 2006 et à € (1 000) au 30 décembre 2005. La valeur actualisée de l'obligation au 31 octobre 2006 s'élève à € 93 000 et à € 61 000 au 31 décembre 2005.

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

	31 octobre 2006	31 décembre 2005
Taux d'actualisation.....	4,41%	4,39%
Augmentations futures des salaires	3%	1,50%

12. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

	Litiges salariés	Avantages postérieurs à l'emploi	Loyers	Total
Au 1^{er} janvier 2005	350	53	38	441
Dotations de la période	-	7	-	7
Utilisations.....	-	-	(29)	(29)
Reprises de provisions devenues sans objet.....	-	(4)	-	(4)
Au 31 octobre 2005	350	56	9	415
Dotations de la période	-	7	-	7
Utilisations.....	-	-	(5)	(5)
Reprises de provisions devenues sans objet.....	-	(2)	-	(2)
Au 31 décembre 2005	350	61	4	415
Dotations de la période	200	32	(4)	228
Utilisations.....	(550)	-	-	(550)
Reprises de provisions devenues sans objet.....	-	-	-	-
Au 31 octobre 2006	-	93	-	93
Courant				
Au 1 ^{er} janvier 2005.....	350	-	38	388
Au 31 octobre 2005.....	350	-	9	359
Au 31 décembre 2005	350	-	4	354

Au 31 octobre 2006.....	-	-	-	-
Non courant				
Au 1 ^{er} janvier 2005.....	-	53	-	-
Au 31 octobre 2005.....	-	56	-	-
Au 31 décembre 2005.....	-	61	-	-
Au 31 octobre 2006.....	-	93	-	-

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 réclamait la rémunération d'une activité inventive, cette dernière demande n'étant pas chiffrée. Afin de résoudre ce contentieux, le Conseil d'administration du 13 avril 2006 a approuvé le principe d'une éventuelle transaction du litige moyennant le paiement de € 550 000. Le Groupe a par conséquent comptabilisé une dotation supplémentaire de € 200 000 au cours du premier semestre 2006, portant ainsi le total de la provision à € 550 000. La procédure engagée à l'encontre de NicOx S.A. et sa filiale italienne par ce salarié a fait l'objet d'un accord transactionnel en date du 18 juillet 2006. Dans le cadre de cette transaction, le Groupe a payé € 550 000 en contrepartie de la renonciation de ce salarié à toute instance et action à l'encontre du Groupe relativement à la relation de travail et aux brevets détenus par le Groupe dans lesquels il est désigné comme inventeur ou co-inventeur.

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la société NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de la société NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 3 075 081 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 octobre 2006. 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 € 2 485 969 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 octobre 2006. 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 octobre 2006.

13. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à € 10 085 000 au 31 octobre 2006 et à € 558 000 au 31 décembre 2005. Ils correspondent :

- 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 ;
- au paiement de € 8 millions reçus de la société Pfizer (€ 5 millions au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et € 3 millions au titre du financement de la recherche) en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération de d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en mars 2006 ;
- au paiement initial de € 9 178 0000 reçus de la société Merck faisant suite à l'accord exclusif mondial dans le domaine des hypertenseurs signé en mars 2006.

Ces montants ont été comptabilisés en produits constatés d'avance en 2002 pour Axcan et en 2006 pour Pfizer et Merck. Ils sont étalés à compter de février 2003 pour Axcan et de Mars 2006 pour Pfizer et Merck, sur la durée d'implication active du groupe dans les programmes de recherche et 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.

Au 31 octobre 2006, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit:

Co-contractant	Versement initial	Chiffre d'affaire reconnu au Produits constatés d'avance	
		titre de la période	au 31 octobre 2006
		(en milliers d'€)	
Axcan.....	1 981	231	323
Pfizer	8 000	3 667	4 333
Merck.....	9 178	3 750	5 429
Total.....	19 159	7 648	10 085

14. 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 3.

Engagements donnés

Au 31 octobre 2006, les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Paiements dus par période			A plus de cinq ans
		Total	A moins d'un an	De un à cinq ans	
		(en milliers d'€)			
Contrats de location simple.....		3 140	831	2 309	-
Contrats de location financement (1).....		24	18	6	-
Contrats de sous-traitance et maintenance.....		574	502	72	-
Engagements de R&D.....		9 341	8 145	1 196	-
Total.....		13 079	9 496	3 583	-

(1) L'impact de l'actualisation des engagements de location financement au 31 octobre 2006 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.....		9 736
Autres engagements de R&D.....		511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....		4 151
Total.....		14 398

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.....		263
Total.....		263

A la connaissance du Groupe, les engagements présentés dans les tableaux ci-dessus, représentent

l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

Les principales variations du poste engagements données au 31 octobre 2006 se répartissent comme suit :

14.1. 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. Afin d'accompagner sa croissance, le Groupe, a signé deux baux au cours du premier semestre 2006; NicOx S.A a signé un bail triennal effectif au 1^{er} juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant de € 702 000 sur la période du 1 juillet 2006 au 30 juin 2009. La filiale italienne, NicOx Srl a signé un bail de 6 ans effectif au 1^{er} septembre 2006 d'un montant de € 2 103 000.

14.2. Engagements de Recherche et Développement

Le Groupe conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche.

Dans le cadre de ses études cliniques sur le Naproxinod, NicOx a confié, au cours des 10 premiers mois de 2006, trois importantes études cliniques à un prestataire américain augmentant de façon substantielle ses engagements de Recherche et Développement.

15. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 1^{er} mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de € 30 000 avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention, conformément aux termes l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006 et notifié aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 7 mars 2006. Ce contrat sera soumis à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Le 23 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox AB destiné à remplacer les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1^{er} août 2004 sur le NO-Cetirizine pour application orale et locale. L'objet de ce nouvel accord est principalement de donner acte à Biolipox de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillés dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Biolipox a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée AR le 23 mai 2006. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Le 27 octobre 2006, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, 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. Ce contrat prendra fin le 31 décembre 2006. Ladite convention, autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 25 octobre 2006, a été notifiée aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée AR du 6 novembre 2006. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Le contrat du 27 octobre 2006 annule et remplace un précédent contrat de consultant du 7 janvier 2005 qui avait le même objet mais prévoyait la fourniture de deux jours de travail par mois moyennant une rémunération annuelle de € 60 000. Le contrat du 27 octobre 2006 prévoit quant à lui la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de € 40 000. Il est précisé que le contrat du 7 janvier 2005, qui ne produit plus effet, avait été autorisé par le Conseil d'administration lors de sa séance du 20 décembre 2004, présentée dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes de la Société du 15 avril 2005 et approuvé lors de l'assemblée du 1^{er} juin 2005.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures versé par le groupe au cours des dix premiers mois de 2006 aux administrateurs en fonction et aux membres du Comité de direction durant cette période s'est élevé à € 2 115 085.

5.4 RAPPORT D'EXAMEN LIMITÉ DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes et à votre demande, nous avons procédé à l'examen limité des comptes intermédiaires consolidés résumés de la société NicOx relatifs à la période du 1er janvier au 31 octobre 2006, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes intermédiaires consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes professionnelles applicables en France. Un examen limité de comptes intermédiaires consiste à obtenir les informations estimées nécessaires, principalement auprès des personnes responsables des aspects comptables et financiers, et à mettre en œuvre des procédures analytiques ainsi que toute autre procédure appropriée. Un examen de cette nature ne comprend pas tous les contrôles propres à un audit effectué selon les normes professionnelles applicables en France. Il ne permet donc pas d'obtenir l'assurance d'avoir identifié tous les points significatifs qui auraient pu l'être dans le cadre d'un audit et, de ce fait, nous n'exprimons pas une opinion d'audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité, dans tous leurs aspects significatifs, des comptes intermédiaires consolidés résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sophia-Antipolis, le 5 janvier 2007

Les Commissaires aux Comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

ERNST & YOUNG Audit

Philippe Willemin

Anis Nassif

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

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

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

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

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

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

- Göran Ando avec lequel il a été conclu, en date du 26 décembre 2006, 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.

La conclusion de cet accord a été autorisée par le Conseil d'administration lors de sa séance du 20 décembre 2006. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes par une lettre recommandée avec accusé de réception du 16 janvier 2007.

Le contrat du 26 décembre 2006 remplace un précédent contrat de consultant du 27 octobre 2006 qui avait le même objet. Le contrat du 26 décembre 2006 prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros.

- 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, il est prévu que Bengt Samuelsson présidera deux réunions annuelles du Comité Scientifique. Cette convention, soumise à la procédure de l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006. Les Commissaires aux comptes de la Société ont été informés de sa signature par lettre recommandée avec accusé de réception du 7 mars 2006.

Administrateurs indépendants

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil doit se composer, autant que possible pour moitié, d'administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise.

Lors de sa délibération du 27 juillet 2005, le Conseil s'est ainsi accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration :

- ne pas être, et ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes, salarié ou mandataire social de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être salarié, mandataire social et, plus généralement, n'être lié d'aucune façon à un cocontractant, investisseur détenant plus de 5% du capital social, client, fournisseur ou établissement de crédit de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas avoir de liens personnels avec un autre administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe ;
- ne pas être administrateur de l'une quelconque des entités du Groupe depuis plus de douze années.

Lors de sa délibération du 25 juillet 2006, le Conseil s'est accordé sur le fait que trois administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères arrêtés le 27 juillet 2005 :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité d'une part de mandataire social de Biolipox, société à laquelle la Société a consenti une licence et d'autre part de Président du Conseil scientifique de NicOx ;
- Göran Ando en qualité de consultant de la Société ;

alors que Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Par ailleurs, aux termes du règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque administrateur est prié de fournir, avant la fin de chaque exercice, un état décrivant ses liens avec la Société, les membres du Conseil d'administration et ses Directeurs Généraux.

Aux termes des déclarations effectuées en décembre 2006, deux administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard et Jörgen Buus Lassen ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs, ni à leurs Directeurs Généraux. Cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général de NicOx SA ;
- Göran Ando en qualité de consultant pour NicOx SA ;
- Bengt Samuelsson en qualité de Président du Comité Scientifique de la Société ;
- Vaughn Kailian et Frank Baldino comme suit : Vaughn Kailian est administrateur et membre du Comité des rémunérations de Cephalon Inc et Franck Baldino est Président Directeur Général de Céphalon Inc. Vaughn Kailian est également associé principal de MPM Capital et Frank Baldino est consultant de MPM Capital ;
- Bengt Samuelsson et Göran Ando en qualité de membres du Comité consultatif d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap) et par ailleurs d'administrateurs de LTB4 Sweden AB, étant précisé que Göran Ando a démissionné de ces deux fonctions avec effet au 31 décembre 2006 ;
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino en qualité, respectivement, de membre du Comité consultatif et de consultant d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap).

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 2006 s'est déroulée le 20 décembre 2006. A cette occasion, et conformément aux recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise, il a été décidé de diffuser un questionnaire relatif au fonctionnement du Conseil d'administration à chacun de ses membres qui sera discuté lors de la prochaine réunion qui doit se tenir en février 2007.

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. Les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration prévues par le règlement intérieur ont été modifiées par le Conseil d'administration du 1^{er} juin 2006, à la suite de la loi n° 2005-842 du 26 juillet 2005 qui a supprimé certaines des limites posées à l'utilisation de la visioconférence pour la participation des administrateurs aux réunions du Conseil d'administration. Désormais, le règlement intérieur prévoit que, sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

6.1.3 Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2006, 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 2006 se répartit comme suit :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
30/01/2006	4	7
28/02/2006	7	7
13/04/2006	5	7
27/04/2006	5	7
01/06/2006	4	7
25/07/2006	7	7
25/10/2006	7	7
20/12/2006	7	7
Pourcentage	82,14%	–

6.1.5 Comité de direction

Le Comité de direction de NicOx se compose actuellement de 7 personnes.

Nom (âge)	Date d'entrée en fonction	Fonctions occupées au sein du groupe NicOx
Michele Garufi (53)	1996	Président Directeur Général
Eric Castaldi (42)	1998	Directeur Financier
Damian Marron (44)	2002	Vice President Corporate Development
Staffan Strömberg (39)	2005	Vice President Drug Development
Ennio Ongini (54)	2000	Vice Président de la Recherche
Maarten Beekman (47)	2005	Vice President Clinical Development
Philippe Serrano (38)*	2002	Vice President Regulatory Affairs

* désigné avec effet au 1^{er} janvier 2007.

Il est précisé qu'Ali Raza, Head of Research & Development, a démissionné de ses fonctions pour raisons personnelles à effet du 30 juin 2006.

Philippe Serrano, lauréat de la faculté de pharmacie de Montpellier, est titulaire d'un diplôme de docteur d'Etat en pharmacie ainsi que d'une maîtrise des sciences biologiques et médicales (faculté de pharmacie de Montpellier) et d'un diplôme d'étude approfondie en pharmacologie de la faculté des sciences et technologies du Languedoc. De 1997 à 2000, il a obtenu des certificats de management (management général, marketing, ressources humaines, gestion de l'innovation, prospective et organisation de la recherche) au Conservatoire des Arts et Métiers à Paris.

Avant de rejoindre NicOx, Philippe Serrano était directeur associé au sein du département affaires réglementaires globales d'Aventis, basé dans le New Jersey aux Etats-Unis (2000-2002). Précédemment, il occupait la fonction de manager affaires réglementaires stratégie et liaison Europe et de senior regulatory officer dans le département CMC monde d'Aventis à Paris. Auparavant, il était senior regulatory officer pour le groupe Baxter Healthcare, division Biotech.

6.1.6 Conseil scientifique et Comités de consultation ad hoc

Conseil scientifique

Le Conseil d'administration a, lors de sa séance du 28 février 2006, décidé de reformer un Conseil scientifique aux fins de conseiller la Société dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement doit être poursuivi et promouvoir les contacts avec les principaux centres et experts. Le Conseil scientifique est constitué d'une équipe restreinte d'experts acceptant de se rendre disponible sur demande pour répondre à des questions spécifiques : le Professeur Shepherd, le Professeur Moncada, le Professeur FitzGerald et le Professeur Samuelsson. Il est présidé par le Professeur Samuelsson qui est par ailleurs administrateur de la Société.

Le Professeur Shepherd est diplômé en biochimie de l'Université de Glasgow, Grande-Bretagne, où il a obtenu son doctorat en 1972. Il est membre du *Royal College of Pathologists* de Londres, du *Royal College of Physicians and Surgeons* de Glasgow et de la *Royal Society* d'Edinburgh. Le Professeur Shepherd a participé à des programmes de recherche au sein du *Baylor College of Medicine*, Texas, Etats-Unis, de l'Hopital Cantonal de Genève, Suisse, et de l'Université d'Helsinki, Finlande. Il est membre d'un grand nombre d'organisations dont l'objet est l'étude et la prévention des maladies cardiovasculaires, notamment le conseil consultatif du *Coronary Prevention Group* à Londres et d'une division de la Commission Européenne visant à standardiser la mesure des lipoprotéines en Europe. Il est membre fondateur de la *British Hyperlipidaemia Association* et de la *Asian Pacific Society of Artherosclerosis and Vascular Disease*. Les travaux de recherche du Professeur Shepherd portent principalement sur l'appréhension des facteurs responsables du développement des maladies coronariennes, notamment sur le rôle de l'hérédité et de l'environnement dans la régulation des niveaux de lipides dans le sang.

Le Professeur Moncada est Directeur du *Wolfson Institute of Biomedical Research* à l'*University College* de Londres. Il a obtenu un Doctorat du *Royal College of Surgeons* à Londres et a été, de 1986 à 1995, Directeur de la recherche des *Wellcome Research Laboratories*. Il a participé à la découverte du mécanisme d'action des médicaments « aspirine-like » et plus récemment à la découverte de la prostacycline, un vasodilatateur puissant et un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, de l'enzyme thromboxane synthétase et de l'oxyde nitrique. Le Pr. Moncada a publié plus de 700 articles scientifiques dans le domaine de la recherche cardio-vasculaire et de l'inflammation et a écrit plusieurs ouvrages sur le sujet. Il est membre (*Fellow*) de la *Royal Society* et du *Royal College of Physicians*, et membre de la *National Academy of Sciences of United States of America*. Il a reçu de nombreux prix, notamment l'*Amsterdam Prize for Medicine* et la médaille royale (*Royal Medal*) de la *Royal Society*.

Le Professeur FitzGerald est Président du département de pharmacologie de l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis) et Directeur de l'*Institute for Transnational Medicine and Therapeutics* de l'Université de Pennsylvanie. Auteur de très nombreux articles faisant référence, le Professeur FitzGerald est investigateur principal de nombreuses études cliniques.

Le Conseil scientifique de la Société s'est réuni le 16 juin 2006 et le 6 décembre 2006. Lors de la réunion du 16 juin 2006, le Comité scientifique a procédé à l'évaluation de divers composés candidats au développement, notamment des NO-statines parmi lesquels le NCX 6560 pour le traitement de l'artériosclérose. Lors de la réunion du 6 décembre 2006, le Conseil scientifique a examiné les projets issus des collaborations avec Merck & Co. et avec Pfizer. Il a par ailleurs examiné l'état d'avancement du NCX 6560 pour le traitement de la dyslipidémie et de l'artériosclérose. Enfin, des propositions de nouveaux projets ont été faites sur de nouvelles indications thérapeutiques en cardiologie.

Comités de consultation ad hoc

La Société organise régulièrement des réunions de Comités de consultation *ad hoc* constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer la Société dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés.

Au cours de l'année 2006, trois réunions de Comités *ad hoc* ont été organisées : les 17 janvier et 13 juin 2006 concernant le développement du NCX 4016 et le 11 novembre 2006 concernant le développement du NCX 6560.

6.2 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 2006, le Comité d'audit était composé de Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard (décision du Conseil d'administration du 15 décembre 2005). Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 20 décembre 2006, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 25 juillet 2006, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été considérés indépendants par le Conseil d'administration le 27 juillet 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 2006, le Comité d'audit s'est réuni à trois reprises. Le taux de présence était de 100% à ces trois réunions. Les travaux du Comité d'audit ont consisté, notamment, en l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2005, notamment l'examen des engagements hors bilan, la revue des comptes semestriels 2006, la revue des principaux points d'audit, l'examen des procédures de contrôle interne, la mise en œuvre du budget de l'année 2006, la revue du budget pour 2007, l'examen des propositions d'honoraires des Commissaires aux comptes, l'examen de l'impact financier éventuel des litiges en cours et des provisions qui y sont relatives.

Le Directeur Financier et les Commissaires aux comptes ont participé aux trois réunions du Comité d'audit en 2006.

Comité des rémunérations

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 20 décembre 2006, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 25 juillet 2006 a considéré que Göran Ando et Bengt Samuelsson devaient être considérés comme non-indépendants au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés le 27 juillet 2005, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social de Biolipox, société à laquelle NicOx a consenti une licence et préside le Comité scientifique, et que Göran Ando était lié par un contrat de consultant avec la Société qui a pris fin le 31 décembre 2007.

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 (étant rappelé que ce poste est vacant depuis la démission d'Ali Raza, ayant pris effet le 30 juin 2006) ; 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 2006, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 83,3%. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : les niveaux de salaires des directeurs ; la rémunération fixe et variable du Président Directeur Général ; la masse salariale pour 2007 ; la part variable de la rémunération des directeurs ; les attributions d'options de souscription d'actions et les recrutements de dirigeants clés.

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 2006, 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 20 décembre 2006, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs faisant partie du Comité de gouvernance d'entreprise ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 25 juillet 2006, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil le 27 juillet 2005 sur la base des recommandations du Comité de gouvernance d'entreprise.

Les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration, l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en

matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de directeur.

Au cours de l'exercice 2006, 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.

6.2.1 Options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, le Conseil d'administration a attribué 53 500 options de souscription ou d'achat d'actions à un mandataire social du Groupe, son Président Directeur Général.

Au 31 décembre 2006, les options de souscription d'actions en circulation attribuées à des mandataires sociaux représentent un total de 222 500 options, chaque option permettant de souscrire une action :

Mandataires sociaux	Nombre d'options attribuées	Prix en € ⁽¹⁾	Date d'expiration	Autorisation
Attribution du 30 janvier 2006				
Michele Garufi	53 500	3,49	30 janvier 2012	Assemblée du 1 ^{er} juin 2005

(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 2006, de levée d'option de souscription d'actions par les mandataires sociaux du Groupe.

6.2.2 Bons de souscription d'actions émis au profit de mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006, 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 2006, les 345 000 bons de souscription d'actions en circulation émis au profit de mandataires sociaux permettaient de souscrire un total de 345 000 actions:

Mandataires sociaux	Nombre de bons de souscription d'actions émis et non encore exercés	Prix d'exercice en euros par action	Date d'expiration	Nombre d'actions par bon	Nombre d'actions auxquels ces bons donnent droit
Emission juin 2006					
Bengt Samuelsson	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000
Jörgen Buus Lassen	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000
Frank Baldino	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000
Vaughn Kailian	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000
Jean-Luc Bélingard	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000
Göran Ando	20 000	11,75	31 mai 2011	1	20 000

6.5 RÉMUNÉRATION ET ATTRIBUTIONS D'OPTIONS ET DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MEMBRES DU COMITÉ DE DIRECTION

Au 31 décembre 2006, les membres du Comité de direction détenaient des options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 798 900 actions.

6.6 OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

6.6.1 Conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce

Le 1^{er} mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche ; le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention, conformément aux termes l'article L. 225-38 du Code de commerce, a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 7 mars 2006. Ce contrat sera soumis à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1^{er} août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de ce nouvel accord est principalement de donner acte à Biolipox de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Biolipox a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006. Elle sera soumise à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Le 26 décembre 2006, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant (i) de potentielles opportunités de fusion/acquisition pour assurer une croissance externe et (ii) le programme de développement de Phase 3 pour naproxinod. Ce contrat remplace le contrat du 27 octobre 2006 qui a pris fin le 31 décembre 2006. Le contrat du 26 décembre 2006 prévoit la fourniture de dix (10) jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros et il a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 16 janvier 2007.

Il est rappelé que selon délibération du 2 juin 2005, le Conseil d'administration de la Société a décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce a été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1^{er} juin 2006.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1^{er} mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2006, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord a été conclu le 23 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies

respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

L'avenant à l'amendement du contrat cadre précité du 15 janvier 2003 entre NicOx et Biolipox qui concernait spécifiquement le NO-Cetirizine pour application locale, avec effet au 1^{er} août 2004, s'est poursuivi jusqu'au 23 mai 2006, date à laquelle un nouvel accord de licence sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale a été conclu, comme dit ci-dessus, étant rappelé que cet avenant avait 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 avait 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 en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

6.8 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2006 :

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 euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation au 31 décembre 2006	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options au 31 décembre 2006
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	75 900	0	0
14-sept-00	5 000	3	15 000	14-sept-03	13-sept-06	62,08	5 000	0	0
02-nov-00	49 000	3	147 000	02-nov-03	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	46 100	26 650	79 950
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	7 900	11 300	11 300
<i>Sous total</i>	738 000		1 266 200				445 950	292 050	377 550

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	6 000	78 700	78 700
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	9 000	198 000	198 000
02-juin-05	227 500	1	227 500	01-juin-08	01-juin-11	4,10	10 500	217 000	217 000

Sous total

766 100	766 100	190 500	575 600	575 600
---------	---------	---------	---------	---------

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	1 500	185 000	185 000
5-juil-05	156 000	1	156 000	5-juil-08	4-juil-11	3,93	94 500	61 500	61 500
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
30-jan-06	311 000	1	311 000	30-jan-09	29-jan-12	3,49	22 000	289 000	289 000
25-juil-06	36 600	1	36 600	25-juil-09	24-juil-12	9,98	0	36 600	36 600
25-oct-06	52 000	1	52 000	25-oct-09	24-oct-12	11,44	0	52 000	52 000

Sous total

781 300	781 300	118 000	663 300	663 300
---------	---------	---------	---------	---------

TOTAL	2 285 400	2 813 600	754 450	1 530 950	1 616 450
--------------	------------------	------------------	----------------	------------------	------------------

(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 2006, 53 500 options de souscription d'actions ont été attribuées à un administrateur (Michele Garufi, Président Directeur Général).

6.9 ACTIONS GRATUITES

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 1^{er} juin 2006 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 ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminerait parmi les salariés et mandataires sociaux éligibles de la Société ou de ses filiales. Le Conseil d'administration 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 euros.

TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture de la présente actualisation du 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.

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
PERSONNES RESPONSABLES		
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 1.2 p.5, p. 7	Chapitre 1 – Sections 1.1 et 1.2 Chapitre 3 – Section 3.1.1 p. 4, p. 5
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 p. 5	Chapitre 1 – Section 1.2 p. 4
INFORMATIONS FINANCIERES SÉLECTIONNÉES		
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 bilancielle comparables.	N/A	-
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 p. 53 à 62	Chapitre 4 – Section 4.2 p. 48 à 57
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 p. 8	Chapitre 3 – Section 3.1.1 p. 5

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
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 p. 8	Chapitre 3 – Section 3.1.1 p. 5
les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 3 – Section 3.3.5 p. 25 Chapitre 4 – Section 4.1 p. 27 à 30	Chapitre 4 – Section 4.1 p. 17 à 20
APERÇU DES ACTIVITÉS		
<p><u>Principales activités</u></p> <p>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</p>	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.7 p. 30 à 48	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.7 p. 20 à 39
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. 30 à 40	Chapitre 4 – Sections 4.1.1 à 4.1.4 p. 20 à 34
<p><u>Principaux marchés</u></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>	Chapitre 4 – Sections 4.1.7, 4.1.10, 4.2.9 et 4.2.11 p. 45 à 48, p. 49 à 50, p. 58, p. 59	Chapitre 4 – Sections 4.1.7, 4.1.10, 4.2.13, 4.2.15 et 4.2.16 p. 36 à 39, p. 40-41, p. 53 à 55, p. 55 et p.56
Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	Chapitre 4 – Section 4.1.9 p. 49	Chapitre 4 – Section 4.1.9 p. 40
PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS		
Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.	Chapitre 4 – Section 4.1.11 p. 50 et 51	Chapitre 4 – Section 4.1.11 p. 41 à 42

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT		
<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. 66 à 134</p>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.2 à 5.3 p. 59 à 85</p>
<p><u>Résultat d'exploitation</u></p> <p>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.</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.12 et 4.2.8 p. 51 et p. 57</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.13 et 4.2.12 p. 42 à 47, p. 52-53</p>
TRÉSORERIE ET CAPITAUX		
<p>Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 68 à 72</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 59 à 63</p>
<p>Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 68 à 72</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 59 à 63</p>
<p>Fournir des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 68 à 72</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.2 p. 59 à 63</p>
<p>des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés aux points 5.2.3 (principaux investissements) et 8.1. (immobilisations corporelles importantes) de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004.</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.7, 4.1.8 et 4.2.6 p. 45 à 49, p. 56</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.7 et 4.2.6 p. 36 à 39, p. 50</p>
RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES		
<p>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.</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.5 à 4.1.7 p. 40 à 48</p>	<p>Chapitre 4 – Sections 4.1.5 à 4.1.7 p. 34 à 39</p>

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
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 p. 68 à 72	Chapitre 5 – Section 5.2 p. 59 à 63
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. 53 à 62	Chapitre 4 – Section 4.2 p. 48 à 57
ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE		
<p>Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, dans la société émettrice, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de cette société émettrice lorsque ces activités sont significatives par rapport à celle-ci :</p> <p>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</p> <p>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et</p> <p>d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que la société émettrice dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires.</p> <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes.</p> <p>Pour toute personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour toute personne visée aux points b) et d) du premier alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</p> <p>a) nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire de dresser la liste de toutes les filiales de la société émettrice au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;</p>	Chapitre 6 – Section 6.1 p. 135 à 154	Chapitre 6 – Section 6.1 p. 86 à 90

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
<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 de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004 (personnes visées à la section précédente) 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 de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004 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 de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004 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. 135 à 155</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2 p. 86 à 92</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) de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004:</p>		

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
<p>le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par cette personne.</p> <p>Cette information doit être fournie sur une base individuelle, à moins que des informations individualisées ne soient pas exigées dans le pays d'origine de l'émetteur ou soient autrement publiées par l'émetteur ;</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.3 et 6.5 p. 156 à 159, p. 160</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.5 p. 93</p>
FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION		
<p>Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point 14.1, premier alinéa, a) de l'Annexe 1 du Règlement (CE) n° 809/2004 :</p>		
<p>La date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction ;</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 p. 135 à 147</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 p. 86 à 88</p>
<p>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 ;</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 p. 135 à 147</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.1.1 p. 86 à 88</p>
<p>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.</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.2 p. 154 à 156</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.2 p. 90 à 92</p>
<p>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.</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.2 p. 154 à 156</p>	<p>Chapitre 6 – Section 6.2 p. 90 à 92</p>
SALARIÉS		
<p>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.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.4 p. 63</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.4 p. 57</p>
<p>Participations et stock options</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.3.2 , 6.3.3, 6.4, 6.5 et 6.9 p. 158 à 160, p. 165</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.5, 6.8 et 6.9 p. 93, p. 94 et p. 95</p>

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
Pour chacune des personnes visées au point 14.1, premier alinéa, a) et d) de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004, 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.		
Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 – Sections 6.4, 6.5, 6.8, 6.9 et 6.11 p. 159 à 160, p. 163 à 165	Chapitre 6 – Sections 6.5, 6.8 et 6.9 p. 93, p. 94 et p. 95
PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		
Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur qui doit être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci ainsi que le montant de la participation ainsi détenue, ou, en l'absence de telles personnes, fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 – Sections 3.3.1 et 3.3.2 p. 21 à 24	Chapitre 3 – Sections 3.3.1 et 3.3.2 p. 12 à 15
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 p. 21 et 22	Chapitre 3 – Section 3.3.1 p. 12
OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS		
<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. 160 à 162	Chapitre 6 – Section 6.6 p. 93 -94

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR		
<p><u>Informations financières historiques</u></p> <p>Fournir des informations financières historiques vérifiées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi à chaque exercice. Pour les émetteurs de la Communauté, ces informations financières doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. En l'absence d'équivalence, les informations financières doivent être présentées sous la forme d'états financiers retraités.</p> <p>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>Chapitre 5 – Sections 5.1, 5.3 et 5.4 p. 66 et 67 et p. 73 à 134</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.3 p. 64 à 85</p>

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
<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>Etats financiers</u></p> <p>Si l'émetteur établit ses états financiers annuels à la fois sur une base individuelle et consolidée, inclure au moins, dans le document d'enregistrement, les états financiers annuels consolidés.</p>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.3 et 5.4 p. 73 à 134</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.3 p. 64 à 85</p>
<p><u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u></p> <p>Fournir une déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées. Si les contrôleurs légaux ont refusé d'établir un rapport d'audit sur les informations financières historiques, ou si ce rapport d'audit contient des réserves ou des mises en garde sur l'impossibilité d'exprimer une opinion, ce refus, ces réserves ou ces mises en garde doivent être intégralement reproduits et assortis d'une explication.</p>	<p>Chapitre 5 – Sections 5.3 et 5.4 p. 73 à 134</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.3 p. 64 à 85</p>
<p><u>Informations financières intermédiaires et autres</u></p> <p>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.</p>	<p>N/A</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.3 p. 64 à 85</p>
<p>S'il a été établi plus de neuf mois après la fin du dernier exercice vérifié, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non vérifiées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois du nouvel exercice.</p> <p>Les informations financières intermédiaires doivent être assorties d'états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilancielle comparables.</p>	<p>N/A</p>	<p>Chapitre 5 – Section 5.3 p. 64 à 85</p>
<p><u>Procédures judiciaires et d'arbitrage</u></p> <p>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.</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.3 p. 62-63</p>	<p>Chapitre 4 – Section 4.3 p. 57</p>

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
<p><u>Capital social</u></p> <p>Fournir les informations suivantes datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :</p>		
<p>Le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions :</p> <p>(a) le nombre d'actions autorisées ;</p> <p>(b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées ;</p> <p>(c) la valeur nominale par action, ou le fait que les actions n'ont pas de valeur nominale ; et</p> <p>(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 ;</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 11 à 20</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 5 à 11</p>
<p>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 ;</p>	<p>Chapitre 3 – Sections 3.2 et 3.3.1 p. 11 et 12 et p. 21 - 22</p>	<p>Chapitre 3 – Sections 3.2 et 3.3.1 p. 5 à 12</p>
<p>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 ;</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 11 à 20</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 5 à 11</p>
<p>des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital ;</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 11 à 20</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.2 p. 5 à 11</p>
<p>un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.3 p. 21 à 26</p>	<p>Chapitre 3 – Section 3.3 p. 12 à 15</p>
<p><u>Acte constitutif et statuts</u></p> <p>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.</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2 p. 135 à 156</p>	<p>Chapitre 6 – Sections 6.1 et 6.2 p. 86 à 92</p>
<p>Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.</p>	<p>Chapitre 3 – Sections 3.1 et 3.3 p. 8 à 11 et p. 21 à 26</p>	<p>Chapitre 3 – Sections 3.1 et 3.3 p. 5, p. 12 à 16</p>

Rubriques de l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004	DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages	ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE Paragraphe/Pages
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 p. 8 à 11	Chapitre 3 – Section 3.1 p. 5
CONTRATS IMPORTANTS		
<p>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.</p> <p>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.</p>	Chapitre 4 – Sections 4.1.7 et 4.2.11 p. 45 à 48 et p. 59-60	Chapitre 4 – Sections 4.1.7 et 4.2.15 p. 36 à 39, p. 55
INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS		
(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 et 4.1.10 p. 40 à 45 et p. 49 à 50	Chapitre 4 – Sections 4.1.5, 4.1.6 et 4.1.10 p. 34 à 36, p. 40-41
(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 p. 44 et 45	Chapitre 4 – Section 4.1.6 p. 35-36
(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 p. 27 et p. 45 à 48	Chapitre 4 – Section 4.1.7 p. 36 à 39
(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 p. 33 à 40	Chapitre 4 – Section 4.1.4 p. 24 à 34