



Société anonyme au capital de 14 469 656,60 euros
Siège social : Taissounières HB4 - 1681, route des Dolines
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

RAPPORT DE GESTION

2009

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 5 mars 2010, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles auprès de NicOx S.A., 1681 route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313 06560 Valbonne, sur le site internet de NicOx S.A. (www.nicox.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org

Les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2008 figurant à la section 5.3 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF en date du 27 février 2009 sous le numéro D.09-0085 ;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2007 figurant à la section 5.3 du document de référence de l'exercice 2007 déposé auprès de l'AMF en date du 3 mars 2008 sous le numéro D.08-0082.
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat figurant aux sections 5.1 et 5.2 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF en date du 27 février 2009 sous le numéro D.09-0085.

SOMMAIRE

1.	PERSONNE RESPONSABLE	6
1.1	Responsable du document de référence	6
1.2	Attestation du responsable du document de référence	6
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	7
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants	7
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années	8
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	8
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	9
4.	FACTEURS DE RISQUES	11
4.1	Risques liés à l'activité.....	11
4.2	Risques de marché	25
4.3	Assurances et couverture des risques.....	25
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	29
5.1	Historique et évolution de la Société	29
5.2	Investissements	30
6.	APERCU DES ACTIVITES	31
6.1	Principales activités.....	31
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle ...	58
6.3	Concurrence.....	61
7.	ORGANIGRAMME	64
7.1	Description du Groupe NicOx	64
7.2	Description des filiales du Groupe.....	64
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	65
8.1	Immobilisations corporelles	65
8.2	Conséquences de l'activité de la Société sur l'environnement.....	65
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	67
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	70
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	71
11.1	Recherche et développement	71
11.2	Brevets, propriété industrielle.....	72
11.3	Accords de licence	73
12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	74
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	75
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	76
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance	76
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.....	88
15.	REMUNERATION ET AVANTAGES	89
15.1	Rémunération des mandataires sociaux	89
15.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	101
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	102

16.1	Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne	102
16.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	138
17.	SALARIES.....	143
17.1	Rapport social	143
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites	145
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.....	153
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	154
18.1	Actionnariat de la Société.....	154
18.2	Existence de droits de vote différents	155
18.3	Contrôle de la Société	155
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société	155
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	156
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR.....	162
20.1	Informations financières historiques	162
20.2	Informations financières pro-forma	162
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2009	162
20.4	Vérification des informations historiques annuelles	223
20.5	Date des dernières informations financières.....	264
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	264
20.7	Politique de distribution des dividendes.....	264
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrages	264
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2010	264
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	265
21.1	Capital social	265
21.2	Actes constitutifs et statuts	269
21.3	Marché des titres de la Société	273
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	274
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	275
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	276
24.1	Responsable de la communication financière	276
24.2	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières ..	276
24.3	Document d'information annuel 2009	276
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	282

TABLE DE CONCORDANCE

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

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

RAPPORT FINANCIER ANNUEL « DIRECTIVE TRANSPARENCE »

	DOCUMENT DE REFERENCE
1. COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.3
2. COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.1
3. RAPPORT DE GESTION	Voir rubrique ci-dessous « Rapport de gestion annuel »
4. DECLARATION DE LA RESPONSABILITE	Paragraphe 1.2
5. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
6. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
7. COMMUNICATION RELATIVE AUX HONORAIRES DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	Chapitre 2

RAPPORT DE GESTION ANNUEL – L. 225-100 ET SUIVANTS DU CODE DE COMMERCE

	DOCUMENT DE REFERENCE
1. RAPPORT D'ACTIVITE GROUPE	Chapitres 6 et 9
2. ACTIVITES ET RESULTATS DE NICOX SA, SOCIETE MERE	Chapitre 7 et paragraphe 20.3
3. PARTICIPATIONS – CONTROLES – FILIALES	Chapitre 7
4. INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	Paragraphes 8.3 et 17.1
5. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitres 14, 15 et 16, paragraphes 17.2, 20.4.3 et 26.1
6. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE CAPITAL	Chapitres 18 et 21, paragraphe 17.2
7. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE ET DES UTILISATIONS FAITES AU COURS DE L'EXERCICE 2009	Paragraphe 21.1.3
8. TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES	Paragraphe 20.3.2
9. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET LE CONTROLE INTERNE	Paragraphe 16.1
10. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3	Paragraphe 16.1, 16.3
11. INFORMATIONS SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS	Chapitre 9

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 Responsable du document de référence

M. Michele Garufi, Président du Conseil d'administration et Directeur Général de NicOx S.A.

1.2 Attestation du responsable du document de référence

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que les informations du rapport de gestion figurant dans le corps du présent document présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de NicOx SA et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Les informations financières historiques présentées dans le Document de Référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux sur les comptes consolidés et annuels au 31 décembre 2009, figurant aux sections 20.3 et 20.4 du présent document ; ces rapports contiennent une observation.

Le Président Directeur Général

Michele Garufi

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

Commissaires aux Comptes titulaires

Deloitte & Associés siège : 185 C avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly-sur-Seine) Les Docks – Atrium 10.4 10, Place de la Joliette BP 64529 13567 Marseille Cedex 02 représenté par Monsieur Hugues Desgranges, Commissaire aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles	Ernst & Young Audit (siège : 11, allée de l'Arche – 92400 Courbevoie) 408, avenue du Prado - BP116 13 267 Marseille Cedex 08 représenté par Monsieur Jérôme Magnan, Commissaire aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles
---	--

Date de début du premier mandat

2008

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

Commissaires aux Comptes suppléants

BEAS SARL 7-9, villa Houssay 92200 Neuilly Commissaire aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles	Auditex SAS 11, allée de l'Arche 92400 Courbevoie Commissaire aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles
---	--

Date de début du premier mandat

2008

2008

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

A l'expiration du mandat de PricewaterhouseCoopers Audit, lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la candidature du cabinet Deloitte & Associés a été présentée à l'assemblée générale ordinaire des actionnaires, laquelle a exprimé un vote favorable.

2.3 Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux

Au titre des exercices 2008 et 2009, les honoraires engagés par NicOx SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008
Audit								
? Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur (1)	84 050	116 400	27,9	73,7	74 000	79 440	41,4	100
• Filiales intégrés globalement	41 214	35 630	13,7	22,6				
? Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	175 971	5 954	58,4	3,7	104 600	-	58,6	-
• Filiales intégrés globalement	-	-	-	-				
<i>Sous-total</i>	301 235	157 984	100	100	178 600	79 440	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
? Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
? Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous total</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	301 235	157 984	100	100	178 600	79 440	100	100

(1) L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, NicOx S.A.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les données ci-dessous sont établies suivant les normes comptables internationales IFRS (« *International Financial Reporting Standards* »), sauf indication contraire.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008 Retraité*
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Chiffre d'affaires	1 119	3 362
Coût des ventes.....	(75)	(750)
Frais de recherche et développement.....	(51 673)	(74 281)
Frais administratifs.....	(6 415)	(6 649)
Frais commerciaux.....	(8 582)	(4 709)
Autres produits.....	3 641	3 814
Perte opérationnelle.....	(61 985)	(79 213)
Produits financiers	1 637	6 209
Charges financières.....	(159)	(751)
Perte avant impôts sur le résultat.....	(60 507)	(73 755)
Charge d'impôt sur le résultat.....	157	(132)
Perte nette de l'exercice.....	(60 350)	(73 887)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	(8)	-
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	(8)	-
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(60 358)	(73 887)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société	(60 358)	(73 887)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(1,20)	(1,56)

Eléments du bilan

Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	148 275	89 931
Instruments financiers	-	14 770
TOTAL ACTIF	157 425	123 619
Total des capitaux propres	142 878	102 069
Total des passifs courants.....	10 381	21 235

4. FACTEURS DE RISQUES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

4.1 Risques liés à l'activité

Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard du naproxcinod

NicOx estime que sa capacité à générer un chiffre d'affaires stable avec ses ventes dans un futur proche dépendra de la réussite du développement et de la commercialisation du naproxcinod. NicOx a concentré la majorité de ses ressources, et concentre actuellement quasiment toutes ses ressources, sur le développement du naproxcinod. Il ne peut être garanti que le naproxcinod rencontrera un succès commercial. Le succès commercial du naproxcinod dépendra de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :

- l'approbation du dossier de NDA déposé auprès de la FDA en septembre 2009, y compris pour la notice réglementaire (« *label* ») demandée,
- l'approbation d'une MAA auprès de l'EMA,
- le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers, le succès du lancement des ventes commerciales et de la distribution et
- l'adoption du naproxcinod par la communauté médicale.

Si la FDA ou l'EMA accordent une autorisation pour le naproxcinod, elles peuvent imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du produit et pourraient imposer à NicOx de conduire des essais supplémentaires postérieurement à la vente. De telles restrictions peuvent limiter le marché potentiel pour le naproxcinod et toute obligation d'effectuer des essais supplémentaires augmenterait les dépenses, retarderait le lancement du naproxcinod et réduirait potentiellement le chiffre d'affaires. Si NicOx ne parvient pas à commercialiser avec succès le naproxcinod, son produit-candidat phare, ou connaît des retards ou limitations significatives dans ladite commercialisation, cela pourrait avoir un effet négatif sur ses activités et la Société pourrait devoir réduire ou cesser ses activités.

Les autres facteurs de risque décrits dans le présent Document de Référence auront également un effet sur l'acceptation par le marché et la réussite commerciale générale du naproxcinod.

Risques commerciaux et développements cliniques

À la date du présent document, NicOx n'a pas achevé le développement ni mis sur le marché de nouveaux médicaments intégrant ses composés donneurs d'oxyde nitrique. La Société possède une expérience limitée dans le domaine du déroulement et de la gestion des essais cliniques de la phase 3 et ne possède aucune expérience en matière de processus de soumission de dossiers réglementaire finaux ou en matière de commercialisation de nouvelles entités moléculaires dans l'environnement réglementaire actuel (y compris en ce qui concerne la publicité et la promotion).

Le développement et la commercialisation de médicaments comportant un groupement donneur d'oxyde nitrique exposent NicOx à plusieurs risques, notamment :

- ses produits peuvent être inefficaces, ne pas être sûrs, ou peuvent ne pas recevoir les autorisations réglementaires nécessaires ;
- ses produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle requise pour atteindre les objectifs commerciaux de la Société, ou même à l'échelle nécessaire à la réalisation d'un essai clinique, et il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- ses produits peuvent ne pas être rentables ;
- la Société peut ne pas obtenir les autorisations réglementaires requises pour la commercialisation de ses produits dans les délais nécessaires, ou ne pas les obtenir du tout ;
- des produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par la communauté médicale ;
- la date de commercialisation prévue de ses produits peut être retardée ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation des produits ;
- ses produits peuvent ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tierces parties ; et
- ces tierces parties peuvent commercialiser des produits similaires ou d'une qualité supérieure.

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

Une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée pour un produit, les effets défavorables, qu'ils soient connus ou nouveaux, doivent en permanence être rapportés aux autorités réglementaires, et l'utilisation généralisée de tout médicament par la population est moins bien contrôlée que lors de la mise en place d'essais cliniques particulièrement surveillés durant la période préalable à l'autorisation. De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée pour un produit, des tiers peuvent librement produire de nouvelles données relatives à ce produit et rendre ces données publiques, au travers de publications scientifiques ou autrement, sans aucun contrôle par le fabricant de ce produit.

Si la Société ou des tiers (y compris ses partenaires ou les autorités réglementaires) identifient des effets secondaires précédemment inconnus pour un produit de la Société, ou pour un produit perçu comme étant similaire à un produit de la Société, ou si un effet secondaire connu devient une source d'inquiétude plus sérieuse ou plus fréquente au regard de nouvelles données ou d'autres développements, ou si des problèmes de fabrication surviennent, les ventes du produit concerné pourraient baisser significativement et les autorisations réglementaires pour ce produit pourraient être restreintes ou retirées.

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

Les délais et coûts nécessaires en vue d'obtenir des approbations réglementaires et de répondre à des modifications des exigences réglementaires pourraient impacter négativement

la capacité de la Société à développer et distribuer ses produits et à générer des revenus à partir de ces produits.

NicOx ne peut garantir qu'elle obtiendra les autorisations réglementaires nécessaires pour la commercialisation de ses candidats-médicaments. Les candidats-médicaments sont soumis à des réglementations rigoureuses et étendues, et la réglementation applicable est incertaine et peut être modifiée. L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), l'EMA, la FDA et des organisations comparables dans d'autres pays imposent des contraintes réglementaires, notamment pour la recherche et le développement, les essais qualité (notamment CMC), la sécurité, l'innocuité, l'efficacité, l'enregistrement, le marketing, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques. Afin d'obtenir l'autorisation réglementaire d'un produit, la Société doit soumettre des données non cliniques et cliniques approfondies, pour chaque indication, et doit démontrer l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit. La procédure réglementaire peut prendre plusieurs années et nécessite des ressources financières importantes. Le produit peut faire l'objet de réexamens ultérieurs. L'agrément obtenu pour un candidat-médicament peut être retiré à une date ultérieure.

Le processus réglementaire peut, quelles que soient les étapes, donner lieu à des retards ou des rejets, en raison de l'impossibilité de démontrer la conformité des études cliniques avec les exigences des autorités réglementaires en matière de sécurité, d'efficacité ou de qualité, ou de l'incapacité du produit à satisfaire lesdites exigences. Un candidat-médicament ne peut être commercialisé dans un pays ou une juridiction avant d'avoir été approuvé par l'autorité réglementaire compétente. Une fois approuvés, les médicaments, ainsi que leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes inconnus précédemment au titre de ces produits, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité pourraient entraîner des restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché. De plus, les autorités réglementaires ont généralement le pouvoir, lorsqu'elles approuvent un produit, d'imposer des limitations significatives sur le produit sous la forme d'avertissements, précautions d'emploi et contre-indications, restrictions à l'usage indiqué, conditions d'utilisation, étiquetage, publicité, promotion, commercialisation, distribution et/ou production, qui peuvent impacter négativement la rentabilité d'un médicament. L'AFSSAPS, l'EMA, la FDA et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Si la Société n'est pas en mesure de s'y conformer, elle pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être amenée à payer des amendes.

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

- refuser ou retarder le commencement des essais cliniques et la commercialisation des produits potentiels de la Société ;
- limiter l'utilisation de produits potentiels à certaines indications ;
- imposer des contraintes financières sur les activités de la Société ; ou

- imposer de nouvelles contraintes plus rigoureuses ou suspendre l'enregistrement des produits ou exiger l'arrêt des essais cliniques si des résultats défavorables ont été obtenus lors de tests effectués par d'autres chercheurs dans le domaine d'activité de la Société.

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

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

Actuellement, NicOx ne dispose pas de capacité en matière de vente ou distribution, et ses ressources en matière de marketing sont limitées. La Société peut décider de 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 de ces sociétés dans le marketing et la promotion des produits de la Société. 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, y compris le lancement commercial du naproxcinod, ses résultats et sa condition financière en seront négativement affectées.

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

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

En outre, le succès commercial et l'acceptation des produits de la Société dépendent en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants tentent souvent de contrôler les dépenses de santé en limitant et en refusant la couverture de nouveaux produits. À la connaissance de la Société, il n'existe aucun précédent pour les composés donneurs d'oxyde nitrique de la Société 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.

Historique des pertes d'exploitation nettes; pertes futures

NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996 et son déficit cumulé s'élève à 277,9 millions d'euros au 31 décembre 2009. Ces pertes d'exploitation résultaient principalement d'investissements importants dans ses programmes de recherche, ses études cliniques et précliniques. Les pertes nettes pour l'exercice clos le 31 décembre 2008 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 s'élèvent respectivement à €73,9 millions d'euros et €60,35 millions d'euros. La Société estime que ses charges opérationnelles resteront significatives du fait de la préparation de la commercialisation du naproxinod, des activités de recherche et développement ainsi que des activités administratives et liées aux brevets. La Société n'a pas perçu à ce jour de revenus tirés de la vente 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 d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles.

NicOx ne peut garantir qu'elle deviendra rentable. La Société prévoit qu'elle ne pourra être rentable qu'après la mise sur le marché du naproxinod, son principal candidat-médicament, qui n'est pas prévue avant 2011 au plus tôt, et la rentabilité pourrait n'intervenir que plusieurs années après ladite mise sur le marché.

Au 31 décembre 2009, la Société a procédé à l'analyse de son risque de liquidité. Dans le cadre de la marche normale des affaires, NicOx estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités au-delà de la mise sur le marché prévue du naproxinod, et ce même en l'absence d'un accord de partenariat. Cette prévision est établie sur le postulat qu'il n'y aura aucune demande substantielle inattendue de la part de la FDA et de l'EMA, pouvant potentiellement retarder les dates de mise sur le marché prévues.

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 :

- le coût de fabrication et de commercialisation des produits ;
- les délais et les coûts élevés liés au développement des candidats-médicaments, ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration ;

- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats-médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- 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.

NicOx ne peut garantir que ses besoins futurs en capitaux seront satisfaits, ni que des financements complémentaires seront disponibles dans des conditions acceptables. Si la Société se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, elle pourrait être contrainte de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains programmes de recherche et de développement, de rechercher des financements à travers des accords avec des entités avec lesquelles la Société souhaite conclure des accords de collaboration, d'accorder des licences pour le développement et la production de candidats-médicaments qu'elle aurait préféré développer ou 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.

Risques liés aux fabricants et dépendance à l'égard de fabricants tiers

La stratégie de la Société consistant à devenir une société pharmaceutique de spécialité pleinement intégrée n'inclut pas, à ce jour, la fabrication des composés. La Société dépend de tiers pour la fabrication des composés liés à ses programmes de développement clinique, 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 dépend actuellement d'un fournisseur pour la fabrication du naproxcinod en quantités industrielles. La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits destinés aux essais cliniques à grande échelle ou dans des quantités industrielles et les fabricants eux-mêmes décident souvent s'il faut mettre en place une capacité de fabrication suffisante seulement lorsque les perspectives de commercialisation d'un composé deviennent plus certaines. La Société ne peut garantir que les produits développés par elle ou ses licenciés seront fabriqués dans des quantités industrielles à des prix acceptables et dans les délais requis. Le procédé de fabrication de ces produits est complexe et nécessite une expertise en matière de production qui implique des processus chimiques complexes et dangereux que seules quelques sociétés maîtrisent. En cas de limitation ou de rupture de production de ces composés, la Société pourrait être contrainte de retarder le développement clinique ou la commercialisation de ses produits. Ceci peut également amener la Société à choisir entre procéder à des investissements dans sa propre fabrication de composés ou de réaliser d'autres investissements en vue de garantir une capacité de production suffisante.

De plus, la fabrication de médicaments doit se conformer aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux, ainsi qu'à d'autres réglementations, autorisations et normes obligatoires. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation par la FDA et d'autres autorités de régulation avant d'obtenir les autorisations de mises sur le marché. Même après l'approbation des produits, les installations des fabricants avec lesquels la Société est en relation restent sujettes à des inspections périodiques de la FDA et d'autres autorités de régulation. La Société ne peut garantir que de telles inspections ne donneraient pas lieu à des problématiques de conformité susceptibles d'empêcher ou de retarder l'autorisation de mise sur le marché, d'impacter négativement la

capacité de la Société à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger la Société à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. De plus, les fabricants de la Société doivent adhérer à des réglementations sévères établissant les bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques. Ces réglementations requièrent, entre autres, que les produits de la Société soient facturés et les archives maintenues avec précaution en termes de fabrication, tests et contrôle de la qualité. L'activité de la Société serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas à ces exigences.

En outre, la capacité de la Société à développer et à fournir des produits dans des délais et conditions concurrentiels peut être affectée de manière significative si, par exemple, la Société 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.

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.

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. Ainsi, en août 2009, Pfizer a mis fin à l'accord de commercialisation et de développement du NCX 116. Une telle situation augmenterait les besoins de la Société en capitaux et pourrait la forcer à réduire ses activités de développement dans d'autres domaines. La résiliation ou la non-reconduction d'un accord de collaboration peut également provoquer un impact négatif sur l'image de la Société et sur le cours de l'action de la Société.

Si des conflits avec des partenaires surviennent, ceux-ci peuvent agir dans leurs propres intérêts, qui pourraient être opposés à ceux de la Société. Des conflits sont survenus ou pourraient survenir avec des partenaires passés, actuels ou futurs de la Société en raison de litiges liés aux paiements que la Société pense être dus au titre d'un accord de collaboration ; de désaccords sur la propriété intellectuelle, du refus de la part d'un partenaire de tenir la Société informée de l'avancement de ses activités de développement et de commercialisation, ou de permettre de porter ces activités à la connaissance du public, du retard d'un partenaire dans ses efforts de développement et de commercialisation s'agissant des candidats-médicaments de la Société, ou de la cessation ou du non-renouvellement de la collaboration. En outre, les partenaires de la Société pourraient chercher à la concurrencer. 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.

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. 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.

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. 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 n'initient pas 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 contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de NicOx

NicOx sera en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle contre une utilisation par des tiers uniquement si ces droits de propriété intellectuelle sont protégés par des brevets et marques valables et opposables ou s'ils sont suffisamment protégés en tant que secrets commerciaux. La protection conférée en pratique par un brevet varie selon les produits, les pays concernés et dépend de nombreux facteurs tels que la nature du brevet, l'étendue de sa protection, la possibilité d'extensions réglementaires, l'existence de voies de recours légales dans un pays déterminé, et la validité et l'opposabilité des brevets.

Portée, validité et opposabilité des brevets

Bien que NicOx possède de nombreux brevets, la délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité et pourrait ne pas nous offrir de protection exclusive ou d'avantage concurrentiel contre des concurrents disposant de produits similaires. NicOx

essaie de protéger sa position exclusive en déposant des demandes de brevet aux Etats-Unis et à l'étranger, en relation avec son importante technologie exclusive, ses inventions et ses améliorations. Les demandes en cours de la Société, celles qu'elle pourrait déposer dans le futur ou celles dont elles pourraient obtenir une licence d'un tiers pourraient ne pas déboucher sur la délivrance de brevets. Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront obtenues et la non-obtention de ces extensions est susceptible de nuire aux produits concernés.

L'appréciation de la situation des sociétés biopharmaceutiques au regard des brevets soulève des questions juridiques, administratives et factuelles complexes et de ce fait, la délivrance, l'étendue, la validité et l'opposabilité des brevets ne peut être prévue avec certitude. Les brevets, dans la mesure où ils seraient délivrés, pourraient être remis en cause, invalidés, contrefaits ou rendus inopposables. Les brevets ou demandes de brevets déposés aux Etats-Unis pourraient faire l'objet de procédures de contestation, les brevets déposés aux Etats-Unis pourraient faire l'objet de procédures de réexamens ou de nouvelle délivrance auprès du *U.S. Patent and Trademark Office*, ou PTO, et les brevets accordés en dehors des Etats-Unis pourrait faire l'objet d'oppositions ou de procédures similaires auprès des organes compétents. 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. Ces procédures pourraient entraîner la perte du brevet, le rejet de la demande de brevet, ou la perte ou la réduction de l'étendue d'une ou plusieurs des revendications du brevet ou de la demande de brevet. De plus, de telles procédures de contestation, de réexamination ou de nouvelle délivrance pourraient s'avérer coûteuses. Tout brevet détenu par la Société ou pour lequel elle bénéficie de l'octroi d'une licence par un tiers pourrait donc ne procurer aucune protection vis-à-vis de ses concurrents. Enfin, une décision défavorable dans le cadre d'une procédure en contestation pourrait permettre à un tiers de recevoir les droits liés au brevet que NicOx cherchait à obtenir, ce qui pourrait en conséquence altérer sa capacité à commercialiser un produit potentiel qui faisait l'objet de cette demande de brevet.

Contentieux et défense des droits liés aux brevets

Il existe un grand nombre de litiges au sein de l'industrie biopharmaceutique en matière de brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Des concurrents de NicOx peuvent ou 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. De plus, la capacité de la Société à faire valoir ses droits découlant de brevets dépend de sa capacité à détecter les contrefaçons. Il est difficile de détecter les contrefacteurs qui ne font pas de publicité relative aux composés utilisés dans leurs produits. En outre, il pourrait s'avérer difficile ou impossible de détecter une contrefaçon dans les produits ou les produits potentiels d'un concurrent. Tout contentieux pour faire valoir ou défendre les droits de la

Société découlant de brevets, même si les droits de la Société devaient prévaloir, pourrait s'avérer coûteux en moyens et en temps, et détournerait l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société.

Violations possibles des brevets de 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. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par NicOx de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle au regard de la technologie utilisée dans ses candidats-médicaments. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtienne gain de cause, ni qu'elle soit en mesure d'obtenir, à des conditions acceptables, toute licence nécessaire pour commercialiser ses produits donneurs d'oxyde nitrique. De plus, même si NicOx a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses produits candidats contreviennent à des brevets détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les brevets pertinents ont été identifiés, en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches. En outre, la Société anticipe que de nombreuses demandes de brevets sont actuellement en cours ou pourraient être déposées dans le futur pour des produits liés de façon générale à ses candidats-médicaments, y compris de nombreuses demandes de brevet qui restent confidentielles après le dépôt de la demande. En raison de ces facteurs, la Société ne peut être certaine que ses candidats-médicaments ne contreviennent pas aux droits issus de brevets détenus par des tiers.

Des tiers pourraient introduire une ou plusieurs actions en contestation à l'encontre de la Société. Les contentieux liés aux brevets peuvent donner lieu à des questions factuelles et juridiques complexes, et l'issue en est incertaine. Toute demande portant sur des contrefaçons de brevet dont l'issue serait défavorable à NicOx pourrait l'obliger à verser des dommages et intérêts significatifs à raison de l'utilisation passée de la propriété intellectuelle concernée ainsi qu'à payer des royalties futures dans la mesure où elle serait dans l'obligation de bénéficier d'une licence. Si un procès en contrefaçon de brevet était intenté contre la Société, elle pourrait être contrainte d'arrêter ou de retarder le développement, la fabrication ou la vente de produits potentiels qui seraient réputés enfreindre la propriété intellectuelle d'un tiers, à moins que ledit tiers n'octroie à NicOx un droit d'utilisation de sa propriété intellectuelle, et la Société pourrait être amenée à verser des dommages et intérêts. Dans de tels cas, la Société pourrait être contrainte d'obtenir des licences d'utilisation des brevets ou des droits exclusifs de tiers afin de continuer à commercialiser ses produits. Cependant la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir de telles licences à des conditions acceptables, ou même de les obtenir. Même si NicOx était en mesure d'obtenir des droits relatifs à la propriété intellectuelle de tiers, ces droits pourraient ne pas être exclusifs, conférant ainsi à ses concurrents un accès à la même propriété intellectuelle, et toute licence pourrait être accordée en contrepartie du versement de royalties. En conséquence des demandes de tiers, la Société pourrait être forcée de modifier ou renommer ses produits afin d'éviter la contrefaçon de droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait soit s'avérer impossible, soit se révéler coûteux en moyens et en temps. Enfin, la Société pourrait ne pas être en mesure de commercialiser certains de ses candidats-médicaments ou pourrait devoir interrompre le développement de produits-candidats, ou cesser de conduire certaines

de ses activités en raison de demandes portant sur des contrefaçons de brevet ou en raison de l'incapacité de la Société à obtenir des licences pour les technologies qui lui sont essentielles.

Marques

NicOx est exposée à certains risques liés aux marques. NicOx a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer plusieurs marques, dont la marque « NicOx ». Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque pour laquelle une demande est en cours. Par exemple, la Société a conclu en 2007 un accord de coexistence avec Aerocrine AB aux termes duquel la marque « NicOx » ne peut être utilisée seule pour désigner des biens ou des services. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société rencontrent des oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Il y a eu des précédents dans l'industrie pharmaceutique où des marques enregistrées ont été rejetées par des autorités de santé telles que la FDA.

Salariés, consultants et sous-traitants

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 sous-traitants. 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.

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 notamment en matière commerciale, de fabrication, et d'approbations réglementaires nécessitera le recrutement de personnel scientifique et d'encadrement supplémentaire. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. Le Groupe propose par conséquent des rémunérations attractives à ses dirigeants et scientifiques clés, lesquelles comportent notamment des options de souscription d'actions, des actions gratuites et/ou 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.

Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (cf. paragraphe 8.2 du Document de Référence). Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. À ce jour, ces activités sont concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan, et le Groupe a pris les mesures nécessaires pour prévenir tout risque de contamination. Le Groupe dépend de sociétés spécialisées dans les domaines de la conformité et de la sécurité environnementales pour former ses employés de laboratoire. En ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, le Groupe utilise les services d'une société externe pour récupérer et détruire ces substances conformément à une procédure spécifique ayant été communiquée à tous les employés de son centre de recherche de Milan. S'agissant des produits radioactifs, la Société emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances. Le Groupe est soumis aux lois et réglementations françaises et italiennes relatives au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe pense que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. NicOx pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs à ceux couverts par sa police d'assurance. La réalisation d'un tel risque peut avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation du Groupe.

Risques liés aux essais cliniques et précliniques

La responsabilité de NicOx pourrait être engagée vis-à-vis des patients participant aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques.

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

La réalisation des essais cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques suivis, la proximité entre les patients et les sites des essais cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques pour le recrutement de patients pour mener les essais cliniques, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé de qualité appropriée, la

capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés (et l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.

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

Risques liés aux nouveaux composés chimiques

Chaque molécule synthétisée par NicOx par le biais de l'implantation d'une structure de libération d'oxyde nitrique dans un médicament conventionnel au moyen d'un pont chimique est une nouvelle entité chimique dont le profil chimique et pharmacologique diffère de celui du médicament conventionnel. Chaque nouvelle entité chimique doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Par conséquent, 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'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

Responsabilité du fait des produits et assurances

La vente de produits et l'utilisation de candidats-médicaments dans des essais cliniques exposera la Société à des actions en responsabilité. Aux Etats-Unis, l'autorisation d'un produit par la FDA peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses candidats-médicaments ou de la future vente commerciale de ses candidats-médicaments, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, elle pourrait être forcée de limiter la commercialisation de ses candidats-médicaments ou pourrait connaître une baisse de la demande pour ses produits.

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate en matière d'essais cliniques de ses candidats-médicaments, mais elle n'a pas encore obtenu de couverture d'assurance s'agissant de la responsabilité du fait des produits pour la vente commerciale du naproxcinod ou d'un autre candidat-médicament. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la couverture d'assurance additionnelle qui pourrait être adéquate

pour couvrir les risques de responsabilité du fait des produits qui pourraient survenir si un futur candidat-médicament reçoit une autorisation de mise sur le marché, et elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir cette couverture à un coût raisonnable.

Quels que soient les fondements ou l'issue éventuelle, des actions en responsabilité pourraient résulter en une baisse de la demande pour un produit, une atteinte à la réputation de la Société, un retrait des volontaires dans des essais cliniques, et une perte de chiffre d'affaires.

Ainsi, que la Société soit ou non assurée, une action en responsabilité pourrait engendrer des pertes significatives.

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 pharmaceutique de spécialité. 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.

NicOx pourrait ne pas parvenir à gérer la croissance qu'elle pourrait connaître

La réussite de NicOx dans le futur dépendra de la croissance de ses activités et de l'efficacité de la gestion de cette croissance, qui fera peser des contraintes significatives sur ses équipes dirigeantes ainsi que sur ses ressources administratives, opérationnelles et financières. Pour gérer cette croissance, NicOx doit agrandir ses locaux, développer ses systèmes opérationnels, financiers et de gestion, et recruter et entraîner du personnel qualifié supplémentaire. Si NicOx n'était pas en mesure de gérer efficacement sa croissance, ses activités en seraient affectées.

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.

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 de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

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.

Bien que les fluctuations du taux de change de l'euro par rapport au dollar US n'aient pas eu d'impact important sur la situation financière ou sur le résultat d'exploitation de la Société par le passé, NicOx peut à l'avenir être exposée à des risques importants liés aux fluctuations du taux de change entre l'euro et le dollar US. 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 Risques de marché

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 23 de l'annexe aux comptes consolidés.

4.3 Assurances et couverture des risques

4.3.1 Assurances

Assurances des locaux

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

L'assurance des locaux du siège de la Société prévoit une indemnisation maximale de 690 973 euros en cas d'incendie, de catastrophe naturelle, de vandalisme, d'émeutes, d'attentats, de dégât des eaux, 12 988 euros en cas de dommages électriques, de 137 103 euros en cas de vol/détérioration, et de 27 732 euros en cas de bris de glace. Cette assurance est souscrite pour une période allant du 1er avril 2009 jusqu'au 1er avril 2010. La prime au titre de 2009 s'élève à 5 086 euros.

NicOx Inc. a souscrit une police d'assurance pour ses locaux qui prévoit la couverture des dommages occasionnés aux matériels et équipements pour un montant maximal de 561 700 dollars US, la couverture de la responsabilité civile dans la limite de 2 000 000 de dollars US par évènement et 4 000 000 de dollars US au total. Cette assurance est souscrite pour une période allant du 1er octobre 2008 jusqu'au 1er octobre 2009. La prime pour l'assurance des locaux s'élève à 2 680 dollars US.

Assurance des matériels informatiques

La Société a souscrit une police d'assurances spécifique portant sur son matériel informatique assuré pour une valeur totale de 900 000 euros. Cette assurance est souscrite pour une période allant du 17 juin 2009 au 1er avril 2010. La prime payée en 2009 s'élève à 1 733 euros.

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales dont le montant de garantie pour 2008 était fixé à 15 millions d'euros et pour une prime annuelle de 98 200 euros. Au titre de 2009, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 98 200 euros.

Responsabilité civile exploitation et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurances destinée à couvrir la responsabilité civile de la Société dans le cadre de son activité, dont le montant de garantie pour 2009 est fixé à 10 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers du fait de son activité (Responsabilité Civile Exploitation), et à 5 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers par la fourniture d'une prestation immatérielle, et imputables à l'inexécution d'une obligation contractuelle (Responsabilité Civile Professionnelle).

Au titre de 2009, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 109 032 euros.

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

Les primes relatives à ces polices pour 2009 s'élèvent respectivement à 984 dollars US et à 1 272 dollars US.

Responsabilité civile liée aux rapports sociaux

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

charge les frais de défense y afférent. Le montant de garantie est fixé à 3 millions d'euros par période de garantie et par sinistre.

Au titre de 2009, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 15 360 euros.

Assurance individuelle accidents

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

La prime au titre de cette police s'élève à 11 365 euros au titre de 2009.

Assurance responsabilité civile liée aux déplacements des salariés

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir les déplacements professionnels des salariés lorsqu'ils utilisent occasionnellement leurs véhicules personnels pour des missions ponctuelles dans le cadre de leur travail. La limite de garantie est fixée à 15 250 euros en cas d'incendie, de vol et de dommages accidentels, et à 7 625 euros en cas de recours.

La prime au titre de cette police s'élève à 1 813 euros au titre de 2009.

Assurances concernant les essais cliniques

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par NicOx, la Société a souscrit une police d'assurance permettant la couverture de sa responsabilité civile en tant que promoteur de recherches biomédicales. Le niveau maximum de couverture est variable selon les pays. Certaines polices couvrent l'ensemble des études cliniques conduites sur un territoire géographique alors que d'autres sont, pour la zone géographique concernée, spécifiques à une étude clinique.

Ainsi, pour ce qui concerne l'ensemble des études cliniques conduites aux Etats-Unis et au Canada, la couverture s'élève à un montant global de 10 000 000 de dollars US sans sous-limitation par patient. Cette police d'assurance a été souscrite pour la période allant du 17 février 2008 jusqu'au 17 février 2009 et a ensuite été prolongée pour une durée de 3 ans, jusqu'au 17 février 2012. Il est précisé qu'un contrat de seconde ligne avait été pris pour cette police d'assurance à partir du 1er septembre 2008 et s'est terminé 17 février 2009.

La couverture maximale pour l'étude HCT 3012-X-113 en Suisse est de 10 000 000 de francs suisses par protocole, avec des sous-limitations par patient de 1 000 000 de francs suisses pour les dommages corporels et de 50 000 francs suisses pour les dommages matériels. Cette police d'assurance couvre la période allant du 1^{er} janvier 2009 jusqu'à la fin de l'étude clinique, au plus tard jusqu'au 31 mai 2009.

La couverture maximale pour l'étude HCT 3012-X-114 en Suisse est de 10 000 000 de francs suisses par protocole, avec des sous-limitations par patient de 1 000 000 de francs suisses pour les dommages corporels et de 50 000 francs suisses pour les dommages matériels. Cette assurance couvre la période allant du 1^{er} mai 2009 jusqu'à la fin de l'étude clinique, au plus tard jusqu'au 31 mars 2010.

La couverture maximale pour l'étude NCX 6560-X-101 est en Belgique de 3 000 000 d'euros par protocole avec une sous-limitation de 400 000 euros par patient pour les dommages corporels et matériels. Cette assurance couvre la période allant du 1^{er} février 2009 jusqu'au 31 août 2009.

Au titre de 2009, le coût global des primes au titre des assurances cliniques s'est élevé à 158 749 euros, étant précisé que ce montant inclut la totalité de la prime de 87 228 euros versée au titre de la prolongation jusqu'en 2012 de la police d'assurance pour les études cliniques conduites aux Etats-Unis et au Canada. La prime pour le contrat de seconde ligne a quant à elle été payée intégralement en 2008.

4.3.2 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.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 Historique et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale et nom commercial

La dénomination sociale de la Société est NicOx SA.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

NicOx SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse (06133) sous le numéro 403 942 642. Le code APE de NicOx SA est 7211Z.

5.1.3 Date de constitution et durée de la Société

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

5.1.4 Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège

NicOx SA est une société anonyme à Conseil d'administration soumise aux dispositions du Code de commerce. Son siège social est situé Taissounières HB4, 1681 route des Dolines, Sophia-Antipolis, 06560 – Valbonne. Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00

5.1.5 Evènements importants de l'année 2009 et depuis le 1er janvier 2010

Evènements importants de l'année 2009

- **Quatrième trimestre 2009 : Soumissions réglementaires pour le composé phare de NicOx, le naproxinod, aux Etats-Unis et en Europe** : Un dossier de NDA a été soumis en septembre 2009 pour le naproxinod auprès de la FDA américaine, demandant l'approbation pour l'indication 'soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. En novembre 2009, le dossier de NDA a été estimé recevable par la FDA qui a fixé comme date cible le 24 juillet 2010 pour compléter son évaluation. En Europe, NicOx a soumis un dossier de demande d'AMM pour le naproxinod auprès de l'EMEA en décembre 2009. La recevabilité du dossier a été validée par l'EMEA le 22 janvier 2010.
- **Quatrième trimestre 2009 : Levée de 100 millions d'euros en deux étapes** : une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription, lancée le 25 novembre 2009, a permis de lever un produit brut total de 69,9 millions d'euros. Cette augmentation de capital faisait suite au placement privé de 30 millions d'euros réalisé le 18 novembre 2009. Ce placement privé a bénéficié d'un investissement significatif de 20 millions d'euros réalisé par le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI), qui a également investi 3,7 millions d'euros dans le cadre de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription, par exercice de ses droits et par souscription à titre réductible. Le FSI détenait 5,17% du capital de NicOx à l'issue de ces opérations.
- **Novembre 2009 : Objectifs principaux et secondaires du NCX 6560, un inhibiteur de la HMG-CoA réductase donneur d'oxyde nitrique, atteints dans la première étude chez l'homme** (voir section 6.1.5.4).

- **Août 2009 : Réacquisition de l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un analogue donneur d'oxyde nitrique de la prostaglandine F2 alpha** (voir section 6.1.5.3).
- **Avril 2009 : Acquisition du portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed, consolidant la position de premier plan de NicOx dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique.**
- **Publications et présentations de résultats cliniques du naproxcinod dans des journaux et conférences scientifiques et médicaux de premier plan.** Des résultats cliniques importants du naproxcinod ont été présentés en 2009 lors des congrès scientifiques et médicaux ci-après : congrès annuel de l'*American College of Cardiology* (ACC), ASH, congrès international annuel de l'*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), congrès de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR), *European Meeting on Hypertension* (congrès annuel de l'European Society of Hypertension, ESH), Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009 (congrès annuel de l'*Osteoarthritis Research Society International*, OARSI), congrès scientifique annuel de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et de l'*Association of Rheumatology Health Professionals* (ARHP). De plus, deux publications importantes sont également parues en 2009 dans le *Journal of Rheumatology* et l'*American Journal of Cardiology*.

Événements importants depuis le 1er janvier 2010

- 12 janvier 2010 : NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020 (précédemment TPI 1020), suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis.
- 22 janvier 2010 : l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a validé la recevabilité du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxcinod
- 3 mars 2010 : Signature d'un accord de licence avec Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116.

5.2 Investissements

L'essentiel des investissements de la Société porte sur la préparation de la commercialisation attendue du naproxcinod et sur les activités de recherche et le développement qui sont exposés au Chapitre 11.

Par ailleurs, en avril 2009, NicOx a acquis le portefeuille de brevets non-licencié de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique. Ce portefeuille comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines principaux de NicOx, les maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques, étant précisé que NicOx n'acquiert aucun droit relatif au BiDil (dinitrate d'isosorbide/chlorhydrate d'hydralazine). Selon les termes de l'accord, NicOx a versé à Nitromed €2 millions à la signature et verserait €4 millions supplémentaires si certains critères commerciaux à venir sont remplis. Le traitement comptable de cette acquisition est exposé à la note 3 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 Principales activités

6.1.1 Résumé des principales activités de la Société

NicOx est une société pharmaceutique dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de candidats-médicaments dans les domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques.

NicOx dispose de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) libérant de l'oxyde nitrique. Le candidat-médicament le plus avancé de NicOx est le naproxcinod, le premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs (Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators : Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod a terminé avec succès trois études cliniques pivotales de phase 3 pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Un dossier de NDA a été soumis à la FDA américaine en septembre 2009 et un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été soumis auprès de l'EMEA en décembre 2009. Le naproxcinod est le premier médicament anti-inflammatoire développé pour potentiellement répondre au risque d'augmentation de la pression artérielle associé à l'utilisation d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (« AINS ») chez les patients souffrant d'arthrose. La moitié environ des patients souffrant d'arthrose sont également hypertendus, et les traitements de long terme utilisant des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 peuvent conduire à l'apparition d'une nouvelle hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante. NicOx estime que le naproxcinod jouera un rôle important en tant que nouvelle thérapie médicamenteuse pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose, en particulier du fait qu'il serait moins susceptible d'augmenter la pression artérielle, à la différence des thérapies médicamenteuses standards.

Outre le naproxcinod, NicOx développe un candidat-médicament en interne et trois programmes avec des partenaires :

- Le NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un candidat-médicament pour le traitement du glaucome, en partenariat avec Bausch + Lomb (voir section 6.1.5.3).
- Le NCX 6560, un candidat-médicament ayant le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour améliorer la réduction durisque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD) (voir section 6.1.5.4).
- Des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique, en phase 1 de développement clinique, en partenariat avec Merck & Co., Inc. (« Merck ») (voir section 6.1.5.5).
- Le NCX 1047, en développement préclinique en partenariat avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie (voir section 6.1.5.7).

6.1.2 Stratégie

NicOx vise à optimiser sa plateforme de recherche et développement de pointe et son expertise dans le développement de NEM libérant de l'oxyde nitrique, pour devenir une

société pharmaceutique spécialiste pleinement intégrée, disposant d'équipes de vente ciblant des médecins spécialistes aux Etats-Unis, ainsi que de programmes de recherche et développement internes novateurs. Les éléments clés de la stratégie de NicOx sont les suivants :

S'assurer une part significative de la valeur économique du naproxcinod en jouant un rôle direct dans sa commercialisation

NicOx a ciblé sa stratégie commerciale en vue de maximiser la valeur économique et stratégique du naproxcinod. Afin de tirer parti de la taille du marché américain, la Société cherchera à conclure un partenariat avec une société pharmaceutique pour la promotion et le marketing du naproxcinod auprès des médecins généralistes, en conservant des droits conjoints pour la promotion auprès des prescripteurs spécialistes. NicOx va préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis en mettant en place une force de vente dédiée aux prescripteurs spécialistes. La Société cherchera à optimiser le coût de sa force de vente dédiée via des accords d'acquisition ou de licences pour des produits générant des synergies. En Europe, NicOx cherchera, pour lancer le naproxcinod sur les principaux marchés pharmaceutiques, à conclure des contrats de licences avec des sociétés disposant d'une solide force de vente à destination des généralistes et de références solides dans la commercialisation de produits. La Société a l'intention d'optimiser les ventes globales du naproxcinod en concluant des accords de licence avec des partenaires locaux pour le marketing et la vente du naproxcinod au Japon et dans le reste du monde.

Accroître la diffusion des données cliniques relatives au naproxcinod par certains canaux

A la suite de la finalisation réussie du programme clinique de phase 3 du naproxcinod, la Société a soumis un dossier de NDA auprès de la FDA américaine en septembre 2009 (considéré recevable par la FDA en novembre) et un dossier de demande d'AMM en Europe en décembre 2009 (considéré recevable par l'EMA en janvier 2010). En conséquence, NicOx prévoit actuellement que le lancement commercial du naproxcinod devrait intervenir après 2010. La Société entend continuer à investir pour assurer la pleine réussite du lancement du naproxcinod.

A cette fin, au cours des deux dernières années, NicOx a significativement amélioré la diffusion des données cliniques du naproxcinod au sein de la communauté scientifique et médicale, grâce à de nombreuses publications et présentations dans des conférences scientifiques majeures. NicOx a l'intention de continuer à promouvoir des échanges scientifiques au sujet des données cliniques du naproxcinod entre les leaders d'opinion clés (Key Opinion Leaders) tels que rhumatologues, chirurgiens orthopédiques, experts de la douleur et de l'hypertension et médecins généralistes.

Maîtriser la chaîne d'approvisionnement relative au naproxcinod

NicOx a l'intention d'optimiser la chaîne d'approvisionnement existante en augmentant les capacités et le débit de production du naproxcinod et en mettant en place les stocks nécessaires en vue du lancement. La Société a déjà conclu un accord avec DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du naproxcinod, ainsi qu'un accord avec Capsugel pour la production commerciale de gélules de naproxcinod.

Avancer le développement du portefeuille de produits dans les domaines de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques

La Société estime que le NCX 116, le premier analogue de la prostaglandine donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome, pourrait avoir un important potentiel commercial. Même si elles n'ont pas atteint le critère d'évaluation principal, deux études de phase 2 achevées en 2008 ont démontré une réduction de la pression intraoculaire potentiellement plus importante et plus durable par rapport au médicament leader sur le marché pour le traitement du glaucome (voir section 6.1.5.3). En outre, NicOx a recouvré de Pfizer, en août 2009, l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié, et peut également accéder à certaines données du Xalatan® appartenant à Pfizer (voir section 6.4.1). En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (voir communiqué de presse NicOx du 3 mars 2010).

NicOx se concentre également sur le développement de produits pour les maladies cardiométaboliques. Une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été achevée en novembre 2009 avec le NCX 6560. Par ailleurs, la Société a conclu un partenariat avec Merck pour le développement agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique.

Continuer le programme novateur de recherche et développement afin de développer un large portefeuille de candidats-médicaments

NicOx dispose d'un portefeuille de produits, comprenant d'autres composés se trouvant à diverses étapes de recherche et de développement dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, des maladies cardiométaboliques et de l'ophtalmologie, qu'elle entend continuer à renforcer à travers une activité focalisée de recherche et développement.

6.1.3 Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- ***Le naproxinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire présentant un mécanisme d'action novateur, pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose*** (voir section 6.1.5.2)
- ***Leadership dans le développement des médicaments donneurs d'oxyde nitrique.*** NicOx considère que sa plate-forme de recherche et développement dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique offre un avantage concurrentiel important pour la découverte et le développement de nouveaux candidats-médicaments à profil novateur et différencié. La Société se concentre sur le développement de thérapies innovantes qui s'adressent à des maladies courantes pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait apporter des effets bénéfiques clairs. En outre, NicOx a encore consolidé en 2009 sa position de premier plan dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique en rachetant le portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique, qui comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.
- ***Une gamme de candidats-médicaments large et équilibrée.*** Outre le naproxinod, le portefeuille de produits de NicOx comprend plusieurs nouvelles entités moléculaires

pour le traitement de maladies répandues, à des stades de développement variés (voir section 6.1.5).

- ***Une équipe de direction possédant une expérience reconnue.*** L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances, du business development, des affaires commerciales et du marketing acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan telles que Eli Lilly, Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis.
- ***Des partenariats avec des leaders de l'industrie.*** NicOx a conclu des partenariats avec des leaders de l'industrie pour le développement de trois importants programmes de recherche et développement. Le partenariat avec Merck porte sur le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la plateforme de recherche et développement de la Société. L'accord couvre la recherche et développement relative à de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'hypertension. De plus, un accord de licence a été signé en mars 2010 avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116. Enfin, NicOx a également conclu un accord avec Ferrer pour le développement du NCX 1047 dans le domaine de la dermatologie.

6.1.4 L'approche de NicOx

L'oxyde nitrique (NO), molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis ces dernières années.

NicOx a développé une position dominante sur le plan mondial dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique, fondée sur une plateforme de R&D solide créant de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs).

Les composés de NicOx, connus sous le nom de NO-donneurs, sont conçus pour libérer de l'oxyde nitrique avec un effet pharmacologique prolongé à l'échelle tissulaire. Avec cette approche, la Société cherche à concevoir de nouveaux candidats-médicaments dans différentes aires thérapeutiques telles que les maladies cardiovasculaires, la douleur et l'inflammation, et l'ophtalmologie.

6.1.5 Présentation détaillée des activités de la Société : candidats-médicaments et projets de recherche

6.1.5.1 Tableau récapitulatif

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

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Naproxinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Dossier de NDA soumis à la FDA en septembre 2009 et considéré recevable en novembre 2009 Dossier de demande d'AMM soumis à l'EMA en décembre 2009 et considéré recevable en janvier 2010	Evaluation des données en cours par la FDA et l'EMA Date PDUFA prévisionnelle : 24 juillet 2010	NicOx
NCX 116 (précédemment PF-03187207)	Glaucome et hypertension oculaire	Deux études de phase 2 finalisées	Non divulgué	Bausch + Lomb ⁽¹⁾
NCX 6560	Réduction des événements indésirables cardiaques majeurs chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire	Phase 1 terminée	Entrée en phase 2	NicOx
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck & Co., Inc.	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2	Merck & Co., Inc. ⁽²⁾
NCX 1020 (précédemment TPI 1020)	Troubles respiratoires	Phase 2	Evaluation des opportunités stratégiques suite à résiliation de l'accord avec Topigen ⁽³⁾	NicOx
NCX 1047	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer ⁽⁴⁾
Non divulgué	Rétinopathie diabétique	Recherche	Non divulgué	NicOx
Non divulgué	Inflammation Douleur	Recherche	Non divulgué	NicOx

(1) Mondiaux, NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis.

(2) Mondiaux, NicOx détenant des droits de co-promotion aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays de l'Union Européenne, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes tels que les cardiologues.

(3) Le NCX 1020 a terminé en décembre 2008 une étude de phase 2a dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, laquelle n'a pas démontré l'activité différenciée nécessaire à la poursuite de son développement dans cette pathologie.

(4) Ferrer détient des droits partagés pour l'Union Européenne et des droits exclusifs pour l'Amérique Latine, une partie de l'Afrique (en ce compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), et dispose d'une option pour obtenir l'exclusivité des droits de commercialisation pour les Etats-Unis. NicOx conserve l'intégralité des droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que des droits partagés pour l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange.

Le portefeuille de produits en développement de NicOx inclut également le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

6.1.5.2 Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier composé de la classe des CINODs (voir ci-dessous) pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINODs sont de nouveaux candidats-médicaments brevetés, ayant la propriété de se cliver dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs à la complémentarité pharmacologique, un AINS traditionnel (non sélectif), inhibiteur de la cyclooxygénase, et un groupement donneur d'oxyde nitrique. D'autres CINODs ont été synthétisés par NicOx, mais leur développement est moins avancé que celui du naproxcinod. L'appellation générique du naproxcinod reflète son approche innovante de type multi-ligand, qui lui permet de combiner une activité anti-inflammatoire (le médicament existant utilisé comme structure de base étant le naproxène) avec les effets bénéfiques potentiels au niveau cardiovasculaire et gastro-intestinal de l'oxyde nitrique. En juin 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a accepté le nom de naproxcinod comme appellation internationale générique de ce médicament précédemment désigné par la dénomination HCT 3012.

Descriptif de la pathologie et du marché

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui se traduit par des douleurs, une inflammation et une gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation du cartilage à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Business Insight¹, il est estimé que 76,9 millions de personnes souffraient d'arthrose en 2008 dans les sept plus grands marchés mondiaux (Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne), dont 37,2 millions aux Etats-Unis. Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie s'aggrave avec le vieillissement du patient. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque le poids anormal de ces personnes exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension².

Les AINS sont les médicaments les plus couramment utilisés pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Leur mode d'action est basé sur la suppression de l'activité de la cyclooxygénase³, l'une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Or il existe deux types de cyclooxygénase dans le corps humain :

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

¹ Business Insights Ltd **2009**, *The pain management market outlook to 2014*.

² MattsonJack study dated May 2009, based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006, National Institute of Health.

³ Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. Ann Rev Pharmacol Toxicol **1998**, 38: 97-120.

Les AINS suppriment l'activité de la cyclooxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandine dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés. Les AINS traditionnels (non-sélectifs) inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Ils ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique, aiguë, et constituent le principal traitement des douleurs musculo-squelettiques⁴. Ils sont couramment utilisés lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire, comme dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme ayant une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments est sous-optimal en cas d'utilisation prolongée et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'ulcères et d'hémorragies post-opératoires prolongées. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension^{5,6}.

L'introduction dans les années 90 des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, visait à réduire l'incidence des ulcères gastroduodénaux ainsi que les complications associées aux ulcères, par rapport aux AINS traditionnels⁷. Cela pouvait représenter une amélioration du profil de sécurité gastrique. Cependant, une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de tous les AINS existants a été démontrée⁸. Il s'est donc avéré important d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour soulager les signes et symptômes 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. Plusieurs analyses ont démontré qu'une élévation, même faible, de la pression artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité^{5,10,11,12,13,14}. Il est intéressant de noter que plus de 50% des patients arthrosiques

⁴ Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. *Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout*. Chapter 26. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.

⁵ Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. Clin Ther. **2003**, 25(1): 1-18.

⁶ White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418.

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**, 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, Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti inflammatory drugs on blood pressure*. Arch Intern Med. **1993**, 153(4): 477-484

¹¹ Chrischilles EA, Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. J Gerontol. **1993**, 48(3): M91-96

¹² Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. Br J Clin Pharmacol. **1993**, 35(5): 455-459

souffrent d'hypertension². Certains patients dont l'hypertension est contrôlée à l'aide d'une thérapie antihypertensive adéquate peuvent voir leur hypertension augmenter suite à la prise d'AINS, et ce malgré la poursuite de leur traitement antihypertenseur. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension chez des patients qui, au préalable, avaient une pression artérielle normale. Par ailleurs, même si ces complications sont moins fréquentes que les complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients souffrant de déficience rénale¹⁵.

Les inquiétudes concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents thrombotiques graves, ont atteint leur apogée en septembre 2004, lorsque Merck a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-2, le rofécoxib (Vioxx®)^{16,17,18}. Les retraits du rofécoxib¹⁹ (Vioxx®, ventes estimées à 2,5 milliards de dollars US en 2003) et du valdécoxib²⁰ (Bextra®, ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une baisse brutale de la part de marché des coxibs, tout comme l'ajout à la demande de la FDA²¹ de mises en garde pour tous les AINS quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la pression artérielle et l'augmentation subséquente de l'utilisation d'AINS non sélectifs. Les ventes mondiales d'AINS ont totalisé 9,3 milliards de dollars US en 2007 et 5 milliards de dollars US au cours du premier semestre 2008. Business Insight estime qu'elles s'élèveront à 12,2 milliards de dollars US en 2014. En 2007, l'autorisation de mise sur le marché de l'Arcoxia et du Prexige, tous deux inhibiteurs de la COX-2, a été refusée par la FDA^{22,23}, et le Celebrex® est aujourd'hui le seul produit de la famille des inhibiteurs de la COX 2 commercialisé et faisant l'objet d'une promotion commerciale aux Etats-Unis. Entre

¹³ Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. Ann Intern Med. **1994**, 121(4): 289-300

¹⁴ Grover SA, Coupal L, Zowall H. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? Hypertension. 2005, 45(1): 92-97

¹⁵ Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. *The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations*, Am. J. Kidney Disease **1996**, 28(1), Suppl. 1: S56-S62.

¹⁶ <http://www.merck.com/newsroom/vioxx/>

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, Bertagnolli M. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. N Engl J Med. **2005**, 352 (11): 1071-1080

¹⁹ *Annual Report 2004*, Merck

²⁰ *Annual Report 2004*, Pfizer Pharmacia

²¹ Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) approuvé par la FDA, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM135935.pdf>

²² Merck : Communiqué de presse du 27 avril 2007

²³ Novartis : Communiqué de presse du 27 septembre 2007

avril 2008 et mars 2009, le Celebrex® a atteint des ventes de 1,8 milliards de dollars US pour 13% des prescriptions²⁴.

En conséquence des problèmes de sécurité d'emploi posés par les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX 2, des recommandations récentes de l'OARSI²⁵ (*Osteo-Arthritis Research Society International*), de l'EULAR²⁶ (*European League Against Rheumatism*) et de l'EMA²⁷ (*European Medicines Agency*) préconisent une utilisation des AINS la plus limitée possible tant en termes de dosage que de durée de traitement. Cependant, ni ces recommandations, ni d'autres recommandations internationalement reconnues en matière d'arthrose, ne donnent d'indications spécifiques en vue de réduire le risque d'élévation ou de déstabilisation de la pression artérielle lié à l'emploi d'AINS, laissant ainsi les fournisseurs de soins sans option valable face à cette problématique. La demande d'un nouveau traitement médicamenteux qui n'aurait pas d'effet néfaste sur la pression artérielle est donc particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, c'est-à-dire plus de la moitié des patients atteints d'arthrose.

- Ceci est confirmé par une récente étude de marché commandée par NicOx et conduite auprès de 425 prescripteurs d'AINS dans les domaines de la médecine générale, de la rhumatologie et de l'orthopédie. Cette étude quantitative, dotée d'une puissance statistique au niveau national (US 115), a montré une sensibilité croissante des médecins au problème de l'hypertension et des thérapies utilisant des AINS, et a confirmé l'existence d'une vaste opportunité commerciale et d'une forte demande potentielle pour le naproxcinod :
- D'après cette étude, 85% des patients souffrant d'hypertension qui suivent une thérapie utilisant des AINS sont traités pour l'hypertension.
- 64% des médecins (85% des rhumatologues) américains ont indiqué avoir constaté des augmentations de la pression artérielle, qu'ils pensaient être dues aux AINS.
- 78% des médecins ont indiqué apporter une attention particulière à la pression artérielle de leurs patients hypertendus, en particulier pour déceler un effet potentiel des AINS. En fait, une majorité des médecins a même admis surveiller les patients proches de l'hypertension afin de détecter de possibles interférences des AINS avec la pression artérielle.

²⁴ Etude IMS Health sur une période de 12 mois entre avril 2008 et mars 2009

²⁵ Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. *Osteoarthritis Cartilage* **2008**, 16(2): 137-62

²⁶ Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M, *EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*, *Ann Rheum Dis* **2005**, 64:669-681

²⁷ *Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*, EMA/CHMP/410051/2006

- L'étude a révélé que les médecins disposent de peu d'options lorsqu'ils avaient à faire face à des cas de pression artérielle élevée due à l'utilisation d'AINS.
- 55% des médecins indiquent avoir suspendu les thérapies employant des AINS pour les patients hypertendus, en se basant sur leur inquiétude relative à l'augmentation ou la déstabilisation induites de la pression artérielle.
- S'il a été établi qu'une augmentation de la pression artérielle a été causée par des AINS, 82% des médecins américains ont choisi de modifier le cours du traitement, soit en interrompant l'utilisation d'AINS, soit en essayant de modifier le dosage du médicament utilisé pour la pression artérielle.

Au regard de ces éléments et de l'évaluation des leaders d'opinion clefs (KOLs, *Key Opinions Leaders*), NicOx estime que le naproxcinod pourrait potentiellement devenir l'un des médicaments de référence pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

La Société estime, sur la base d'une consultation reçue par son Conseil d'administration, que le naproxcinod sera protégé par brevet jusqu'en 2019. Elle ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra l'extension pour 5 ans du brevet, dont l'échéance initiale est 2014.

Valeur thérapeutique

En conséquence des effets secondaires des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 mentionnés précédemment, des efforts conséquents ont été consacrés au développement d'anti-inflammatoires afin d'améliorer leur profil de tolérabilité,^{28,29,30,31} notamment les CINODs³². La position de la Société concernant le développement du naproxcinod, son principal composé CINOD, repose sur le fait que le naproxcinod :

- soulage les signes et symptômes de l'arthrose de façon comparable à celle des AINS existants les plus performants, et ce en raison de la libération d'un AINS, le naproxène ;
- par la libération prolongée de l'oxyde nitrique, le naproxcinod semble présenter un risque d'augmentation de la pression artérielle significativement moins élevé que les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX-2 existants. Les AINS, dont le naproxène, ont tendance à faire augmenter la pression artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus ;

²⁸ Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. Eur J Pharmacol. **1994**, 257: 249-55

²⁹ Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. Gastroenterology **1994**, 107: 173-9

³⁰ 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

³¹ Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS **1999**, 20: 319-23

³² Berenbaum, F. *New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis*. Arthritis Research & Therapy **2008**, 10(Suppl.2): S1

- stimule des agents protecteurs du système gastro-intestinal du fait de la libération d'oxyde nitrique. Il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale et le profil de sécurité d'emploi du naproxcinod soient meilleurs par comparaison avec les AINS non-sélectifs.

Stade de développement

Le naproxcinod a terminé en 2008 le programme de développement clinique prévu. Ce programme visait à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis puis en Europe et comprenait trois études pivotales de phase 3, les études 301, 302 et 303. En outre, la Société a conduit une analyse de l'ensemble des données recueillies dans ces trois études pivotales, dénommée étude 304. Les premiers résultats des études cliniques sont décrits ci-après.

RESULTATS DE L'ETUDE 301 DE PHASE 3

La première étude clinique de phase 3 sur l'efficacité menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005 et ses premiers résultats positifs ont été annoncés en octobre 2006. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines en double aveugle, contre placebo et naproxène, dans laquelle 918 patients ont été recrutés dans 109 centres d'essais cliniques aux Etats-Unis.

Efficacité : Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg administrés deux fois par jour = *bid*) se sont révélés, de manière statistiquement hautement significative ($p < 0,001$), plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude. Ceux-ci ont été mesurés en termes de variation moyenne entre les valeurs de référence et celles à la 13^{ème} semaine des scores suivants :

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

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

Cette comparaison est requise par les recommandations de la FDA pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

Sécurité d'emploi : Le naproxcinod a montré un bon profil de sécurité d'emploi puisque 47,2% et 40,8% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable, par comparaison avec 56,4% des patients ayant reçu du naproxène et 38,7% des patients ayant reçu du placebo. 17% et 12,9% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal. Dans les groupes ayant reçu du naproxène et du placebo *bid*, ces pourcentages étaient respectivement de 23,6% et 12,2%. Peu d'effets indésirables graves ont été notifiés, et ils étaient répartis de manière homogène entre les groupes de traitement.

Pression artérielle : Lors de cette étude, la pression artérielle des patients a été mesurée par OBPM (*office blood pressure measurement*) lors de chaque visite. Des analyses prédéfinies de la différence entre la pression artérielle de référence et les mesures obtenues aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines ont montré une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique pour les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375 mg *bid*) par rapport au naproxène 500 mg *bid*. A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod a montré, en termes de variations moyennes de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs de base et comparées au naproxène, une différence de -2,89 mmHg ($p < 0,05$) avec la dose de 750 mg *bid* et de 1,82 mmHg ($p = 0,12$) avec la dose de 375 mg *bid*. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) en juin 2008.

Des résultats additionnels de pression artérielle ont été présentés en mars 2009 au congrès annuel de l'*American College of Cardiology* (ACC) à Orlando (Floride) et en mai 2009 au congrès scientifique annuel de l'*American Society of Hypertension* (ASH) à San Francisco (Californie), par le Professeur William B. White, de l'*University of Connecticut School of Medicine* à Farmington (US). Ces analyses ont également été publiées dans le numéro de septembre 2009 de l'*American Journal of Cardiology*³³. Elles comprenaient des évaluations détaillées des variations de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport aux valeurs de base dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus, ainsi que des courbes de modélisation statistique décrivant la probabilité de développer une PAS =140 mmHg chez des patients qui avaient une PAS normale au début de l'étude. Les présentations et la publication s'intéressaient en particulier aux données de PAS du naproxcinod dans un sous-groupe important de patients hypertendus prenant des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA).

Il a été démontré que les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 déstabilisent le contrôle de la pression artérielle systolique chez les patients prenant des inhibiteurs du SRA, avec des augmentations de 3 à 8 mmHg décrites dans la littérature. Les inhibiteurs du SRA comprennent un certain nombre de classes d'antihypertenseurs ciblant le système rénine-angiotensine : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et les inhibiteurs directs de la rénine (IDR). En 2007, ces médicaments représentaient dans leur ensemble plus de 50% des ventes d'antihypertenseurs dans les sept principaux marchés pharmaceutiques³⁴.

Chez les patients présentant une hypertension contrôlée qui étaient traités avec des inhibiteurs du SRA, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base de 5,0 mmHg à la 13^{ème} semaine, alors que le naproxène 500 mg *bid* a montré une augmentation de 1,5 mmHg, résultant en une différence statistiquement significative de 6,5 mmHg en faveur du naproxcinod ($p < 0,02$, analyse post hoc). De même, la réduction de la PAS par rapport aux valeurs de base était de 2,7 mmHg dans le groupe naproxcinod 375 mg et 4,6 mmHg dans le groupe placebo.

Le Dr. White a également publié des histogrammes qui analysent les variations de la PAS chez les patients individuels par catégories, par rapport aux valeurs de base. Ceux-ci montraient la proportion de patients présentant une augmentation ou une diminution de la

³³ White WB, Schnitzer T, Fleming R, Duquesroix B, Beekman M. Effects of the Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxcinod Versus Naproxen on Systemic Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis, *American Journal of Cardiology*, 2009, 104(6), 840-845.

³⁴ Datamonitor 2008, *Forecast Insight: Antihypertensives*

PAS comprise entre 0 et 10 mmHg, entre 10 et 20 mmHg et de plus de 20 mmHg, pour chaque groupe de traitement, dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus. Dans la population hypertendue, 23,3% des patients traités avec le naproxène ont vu leur PAS augmenter de 10 mmHg ou plus sur les 13 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients hypertendus présentant une augmentation de PAS \geq 10 mmHg s'est révélé significativement plus faible dans le groupe naproxcinod 750 mg (11,5%, $p < 0,04$ vs. naproxène, analyse post hoc). Cette proportion était de 16,0% pour la dose 375 mg et de 15,3% dans le groupe placebo.

De plus, des courbes de modélisation statistique ont été présentées. Celles-ci décrivent la probabilité pour les différents traitements de conduire à une PAS \geq 140 mmHg chez des patients présentant une PAS normale ou limite (PAS $<$ 140 mmHg) au début de l'étude. Ces courbes ont montré que la probabilité de déstabilisation était plus faible pour les deux doses de naproxcinod.

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

RESULTATS DE L'ETUDE 302 DE PHASE 3

Dans l'étude 302, complétée fin 2008, 1020 patients souffrant d'arthrose du genou depuis au moins 3 mois ont été recrutés dans 129 centres cliniques aux Etats-Unis. L'étude 302 était un essai clinique de 53 semaines, en double-aveugle, dans lequel les patients ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement suivants :

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

Des résultats de l'étude 302 ont été présentés en juin 2009 au congrès de l'European League Against Rheumatism (EULAR) puis en septembre 2009 au Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009 (congrès annuel de l'Osteoarthritis Research Society International – OARSI).

Efficacité : A la 13ème semaine, les deux dosages de naproxcinod (750 mg bid et 375 mg bid) ont été comparés au placebo sur trois critères d'évaluation principaux standards,

identiques à ceux utilisés dans l'étude 301 (douleur sur l'échelle de WOMAC™, fonction physique sur l'échelle de WOMAC™ et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie). Les deux dosages de naproxcinod se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement, plus efficaces que le placebo sur ces trois critères d'évaluation principaux ($p < 0,001$).

La comparaison de l'efficacité du naproxcinod à celle du naproxène à la 26ème semaine était un critère d'évaluation secondaire de l'essai. Aux 13ème et 26ème semaines, le naproxcinod 750 mg bid a aisément atteint le critère d'évaluation secondaire de non-infériorité statistique par rapport au naproxène 500 mg bid, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC™.

Sécurité d'emploi : La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant les 26 premières semaines. Tous les groupes de traitement actifs se sont révélés similaires au placebo, en termes de pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable à la 13ème semaine, incluant le placebo. A la 26ème semaine, le pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable était similaire pour tous les médicaments de l'étude. Un faible nombre d'effets indésirables graves, répartis de manière égale entre les groupes de traitements, a été relevé.

L'étude 302 a été suivie d'une extension de 26 semaines, qui a confirmé la sécurité d'emploi et la tolérabilité des deux dosages du naproxcinod après 52 semaines de traitement.

Des résultats détaillés d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérabilité à 26 semaines, issus de la deuxième étude pivotale de phase 3 du naproxcinod (l'étude 302), ont été présentés en octobre 2009, au congrès scientifique annuel de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et de l'*Association of Rheumatology Health Professionals* (ARHP) à Philadelphie, Pennsylvanie

RESULTATS DE L'ETUDE 303 DE PHASE 3

La troisième et dernière étude de phase 3 pour le naproxcinod, menée chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche, a été initiée en juin 2007 aux Etats-Unis et en Europe et le recrutement a été finalisé en mai 2008. Les résultats sur l'efficacité du naproxcinod ont été annoncés en novembre 2008. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène, menée chez 810 patients souffrant d'arthrose de la hanche, qui avaient été recrutés dans 128 centres cliniques aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Les patients éligibles souffraient d'une arthrose primaire de la hanche diagnostiquée depuis au moins trois mois et ont été randomisés sur une base 2:2:1 pour recevoir respectivement :

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

Efficacité : A la 13ème semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a été comparé au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour les études 301 et 302. Les résultats ont démontré que le naproxcinod était supérieur au placebo de manière hautement significative statistiquement ($p < 0,001$) sur ces trois critères d'évaluation principaux. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre le naproxène 500 mg *bid* et les deux autres groupes de traitement sur les critères d'efficacité, étant donné la randomisation 2:2:1 de

l'étude, mais les données numériques montrent que le naproxcinod 750 mg *bid* s'est comporté de manière similaire au naproxène 500 mg *bid* sur ces scores d'efficacité.

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

RESULTAT DE L'ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES DONNEES DE PRESSION ARTERIELLE DE PHASE 3 (ETUDE 304)

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

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

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

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

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

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

ETUDES UTILISANT LA TECHNIQUE DE MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE (MAPA)

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

Résultats de l'étude MAPA 111

Les premiers résultats positifs de la première de ces études MAPA, l'étude 111, ont été annoncés en novembre 2008. Dans cette étude, 118 patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines. L'essai comprenait trois doses de naproxcinod (375 mg *bid*, 750 mg *bid* et une dose suprathérapeutique de 1125 mg *bid*), qui ont été comparées au naproxène (250, 500 and 750 mg *bid*).

L'objectif principal de l'étude était de caractériser le profil de pression artérielle sur 24 heures des trois doses de naproxcinod par rapport au naproxène, en utilisant un appareil MAPA validé par la FDA après chaque dose (*i.e.* à la fin des 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} semaines). Les résultats ont montré que, pour les patients traités par le naproxcinod, la PAS moyenne des 24 heures était réduite par rapport aux valeurs de base suite à chaque augmentation de dose. De même, une augmentation par rapport aux valeurs de base a systématiquement été observée dans le groupe naproxène. La plus forte différence entre les traitements a été observée pour la dose de 750 mg *bid* de naproxcinod comparée à la dose de 500 mg *bid* de naproxène. En termes de l'effet global du traitement, mesuré comme la moyenne sur les 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} semaines, le naproxène a augmenté la PAS de 1,5 mmHg par rapport à la valeur de base, alors que le naproxcinod l'a réduite de 2,3 mmHg, d'où une différence entre les deux traitements de 3,8 mmHg ($p=0,011$) en faveur du naproxcinod.

Les courbes de PAS sur 24 heures ont montré que les deux doses thérapeutiques de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*) présentaient à toutes les heures des PAS moyennes plus faibles que les deux doses correspondantes de naproxène (250 et 500 mg *bid*), confirmant le profil de pression artérielle favorable du naproxcinod dans le groupe délicat des patients souffrant d'hypertension artérielle contrôlée.

Les trois doses de naproxcinod ont montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité. Dans le groupe naproxcinod, 32 patients (54,2%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, contre 38 patients (64,4%) dans le groupe naproxène. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe naproxcinod.

Les résultats de l'étude 111 ont été présentés en juin 2009 à l'*European Meeting on Hypertension* (congrès annuel de l'*European Society of Hypertension*, ESH) à Milan (Italie), par le Professeur Raymond Townsend, de l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie (Philadelphie).

Résultats de l'étude MAPA 112

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

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

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

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

Les résultats de l'étude 112 ont complété un tableau détaillé du profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, confirmant en particulier les données issues de l'étude 111. En effet, l'étude 112 a évalué des doses correspondantes de naproxcinod et de naproxène dans des groupes parallèles, alors que l'étude 111 a évalué des doses croissantes de naproxcinod et de naproxène.

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

Résultats d'une étude MAPA pilote (étude 104)

Les données issues des études 111 et 112 s'ajoutent aux résultats obtenus dans une étude MAPA pilote sur le naproxcinod de 2 semaines, menée chez des volontaires hypertendus, par comparaison avec le naproxène (étude 104). Ces résultats ont été présentés dans le cadre du

congrès de l'*American Heart Association* (AHA) en novembre 2008. L'étude a montré une différenciation encourageante au niveau des courbes de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, par rapport au naproxène. Une analyse supplémentaire post hoc, qui a été acceptée par la commission scientifique de l'*American Heart Association*, a comparé dans les deux groupes (*i.e.* naproxcinod vs. naproxène) la pression artérielle systolique (PAS) moyenne des 24 heures, mesurée à la fin des 2 semaines de traitement actif par la technique MAPA. La PAS moyenne des 24 heures a montré une différence de 2,4 mmHg (erreur standard 0,87 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ($p=0,007$) après 2 semaines de traitement. Il est intéressant de noter que pour les mesures diurnes (dans les 8 heures suivant la dose du matin), la PAS moyenne des 8 heures a montré une différence de 4,4 mmHg (erreur standard 0,98 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ($p<0,0001$) après 2 semaines de traitement. Le nombre d'effets indésirables au cours des deux périodes de traitement était faible.

Les données approfondies de pression artérielle obtenues dans ces trois études MAPA suggèrent un effet de la libération d'oxyde nitrique sur la pression artérielle.

RESULTATS DES ETUDES CLINIQUES DE PHASE 2

Dans le cadre d'études de phase 2 impliquant plus de 2 700 patients, le naproxcinod a démontré une efficacité similaire au naproxène et au rofécoxib. Ces résultats ont également indiqué que le naproxcinod possède un profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité gastro-intestinale amélioré par comparaison avec le naproxène. Les conclusions de l'étude OASIS de phase 2 sur la pression artérielle ont été particulièrement intéressantes car le rofécoxib et, dans une moindre mesure, le naproxène, ont entraîné une élévation de la pression artérielle systolique³⁵, un effet particulièrement manifeste chez les patients hypertendus au bout de 6 semaines de traitement. En revanche, le naproxcinod a démontré un abaissement de la pression artérielle systolique par rapport au placebo. Les différences de pression artérielle systolique entre les groupes traités avec le naproxcinod et avec le rofécoxib ont également été statistiquement significatives³⁶.

En ce qui concerne les effets secondaires gastro-intestinaux, ils ont été testés au cours d'études spécifiques de phase 1 et phase 2. Après 12 jours de traitement sur des sujets volontaires sains, des réductions significatives des atteintes gastro-intestinales ont été observées. Des mesures endoscopiques ont montré une réduction de 65% des érosions et lésions entre le naproxcinod 375 mg bid et le naproxène 250 mg bid d'une part, et entre le naproxcinod 750 mg bid et le naproxène 500 mg bid d'autre part³⁷.

Les résultats de l'étude de phase 2 ZEST, une deuxième étude clinique effectuée avec le naproxcinod et un inhibiteur de COX 2, ont été publiés dans le numéro de juin 2009 du

³⁵ Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. *Comparison of the COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator AZD3582 and Rofecoxib in Treating the Signs and Symptoms of Osteoarthritis of the Knee.* *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* **2005**, 53(6): 827-837

³⁶ Schnitzer T, Ballabio M, Bonizzoni E, AZD3582, a CINOD, differs significantly from Rofecoxib in having a Neutral Effect on Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial. Presented at ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, USA, 16-21 October 2004.

³⁷ Wilder-Smith CH, Jonzon B, Fornstedt-Wallin B, Hedman A, Karlsson P. *Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects.* *Scand J Gastroenterol.* **2006**, 41: 264-273

Journal of Rheumatology³⁸. Les objectifs de cet essai clinique de six semaines étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de trois doses de naproxénod (750 mg qd, 750 mg bid et 1125 mg bid) et d'une dose de l'inhibiteur de COX 2 rofécoxib (25 mg qd) par rapport au placebo chez 543 patients. Le naproxénod 750 mg bid, le naproxénod 1125 mg bid et le rofécoxib 25 mg qd se sont révélés supérieurs au placebo de manière hautement statistiquement significative ($p < 0,0001$) en termes de réduction du score de douleur sur l'échelle de WOMACTM (moyenne des 4ème et 6ème semaines), par rapport aux valeurs de base. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces trois groupes de traitement.

La sécurité d'emploi générale, qui comprend la pression artérielle, a également été examinée. Dans cette étude, le naproxénod n'a pas montré d'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) moyenne par rapport aux valeurs de base à la 6ème semaine, et la variation n'était pas statistiquement différente du placebo. Au contraire, l'inhibiteur de COX 2 rofécoxib a augmenté la PAS par rapport au placebo.

Dans le cadre du programme de phase 2, une étude gastroscopique de 6 semaines portant sur des patients atteints d'arthrose, appelée STAR, a montré une réduction de 30% du nombre de patients ayant au moins un ulcère sous l'effet de naproxénod 750 mg bid en comparaison avec le naproxène 500 mg bid ($p = 0,066$, critère d'évaluation principal). Des résultats statistiquement très significatifs ont été obtenus pour les critères d'évaluation secondaires, notamment en ce qui concerne le taux cumulatif des ulcères et érosions. Des changements concernant les ulcères, érosions et autres symptômes gastro-intestinaux ont également été constatés³⁹.

- *Enregistrement réglementaire et commercialisation*

Les autorités réglementaires américaines et européennes évaluent actuellement les données du naproxénod, soumises par la Société en 2009.

NicOx a soumis un dossier de NDA pour le naproxénod auprès de la FDA en septembre 2009, demandant l'approbation pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. La recevabilité du dossier de NDA du naproxénod a été validée en novembre 2009 par la FDA, qui a fixé comme date prévisionnelle le 24 juillet 2010 pour compléter son évaluation (date PDUFA).

En novembre 2006, s'agissant de l'éventuelle exigence de fourniture de données de sécurité d'emploi à long terme nécessaires pour le dépôt d'un dossier de NDA pour le naproxénod, la FDA avait indiqué 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 du dossier de NDA pour le naproxénod.

Sur la base de l'ensemble de ses discussions avec la FDA, NicOx estime que son plan de dépôt de demande d'autorisation pour le naproxénod était adéquat pour satisfaire aux

³⁸ Karlsson J, Pivodic A, Aguirre D, Schnitzer TJ. *Efficacy, Safety, and Tolerability of the Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxénod in Treating Osteoarthritis of the Hip or Knee*, Journal of Rheumatology **2009**, 36(6), 1290-1297.

³⁹ Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmena's M, Bolin L, Kalla A, Genti G, Szechinski J, Ramos-Remus C. *A randomized placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxénod in osteoarthritis*. Ann Rheum Dis. **2005**, 64: 449-456.

exigences réglementaires actuellement en vigueur aux Etats-Unis dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du naproxénod dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

NicOx a également déposé un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxénod auprès de l'EMA en décembre 2009, lequel a été considéré recevable par l'EMA en janvier 2010. NicOx avait au préalable reçu l'avis scientifique du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA sur son programme clinique de phase 3 pour le naproxénod. De même que la FDA, le CHMP n'a pas exigé d'étude sur la sécurité cardiovasculaire à long terme. Le CHMP a par ailleurs émis des commentaires sur un certain nombre de points précis relatifs à l'évaluation de l'efficacité du naproxénod lors des études de phase 3. Les commentaires du CHMP ont souligné l'importance d'une évaluation de la pression artérielle.

- *Fabrication commerciale et chaîne d'approvisionnement pour le naproxénod*

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxénod (*active pharmaceutical ingredient, API*). Cet accord non-exclusif vise à assurer l'approvisionnement commercial du naproxénod en quantité nécessaire afin de garantir le succès de son lancement commercial. Selon cet accord, les premières livraisons des lots commerciaux en quantités importantes ont démarré au quatrième trimestre 2009. En décembre 2009, NicOx a décidé d'investir dans l'infrastructure de DSM afin d'augmenter la capacité et la flexibilité de production.

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

6.1.5.3 NCX 116 (Précédemment appelé PF-03187207)

NCX 116 est un analogue de la prostaglandine F₂-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome.

Présentation de la maladie et du marché

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire évoluer vers une cécité totale. Selon une étude publiée en 2006, 60 millions de personnes seraient atteintes de glaucome dans le monde en 2010, ce qui entraînerait une cécité bilatérale chez 8,4 millions d'entre elles⁴⁰. Le latanoprost (Xalatan®) est un produit breveté par Pfizer, tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,7 milliard de dollars US de parts de marché en 2008.

Valeur thérapeutique

Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO, pression à l'intérieur de l'œil) anormalement élevée, due à l'obstruction ou au mauvais fonctionnement des systèmes

⁴⁰ Quigley HA, Broman AT, *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*, Br J Ophthalmol **2006**, 90:262-267.

de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptômes en soi mais elle peut néanmoins entraîner une perte d'acuité visuelle. Des médicaments sont utilisés pour diminuer la PIO et ainsi empêcher toute perte d'acuité visuelle supplémentaire, particulièrement en augmentant le drainage du fluide intraoculaire en relaxant certains muscles de l'œil. Des études précliniques ont suggéré que NCX 116 a le potentiel de présenter une capacité accrue à diminuer une PIO élevée par rapport à des agents déjà commercialisés.

Stade de développement

En mars 2007, la première d'une série d'études cliniques prévues pour le NCX 116 a été initiée aux Etats Unis, à la suite de l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND). Ces études ont été conduites par Pfizer, qui détenait alors les droits de développement et de commercialisation du composé.

En 2008, NicOx a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduite avec le NCX 116 chez des patients souffrant de glaucome, la première aux Etats-Unis et la seconde au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs dosages de NCX 116 par rapport au Xalatan®. Un total de 327 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire y ont été recrutés.

Dans l'étude américaine, la plus forte dose de NCX 116, comparée au Xalatan® 0,005%, a systématiquement démontré une meilleure réduction de la PIO ; et ce, à chaque visite et aux différents points de mesures dans le temps, suggérant un effet bénéfique de la libération d'oxyde nitrique. Sur le critère d'évaluation principal au 28ème jour, le NCX 116 a montré une amélioration de 12% par rapport au Xalatan® 0,005%, qui ne s'est pas révélée statistiquement significative. Cependant, un avantage statistiquement significatif par rapport au Xalatan® 0,005% a été observé sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires ($p < 0,05$).

Dans l'étude japonaise, les deux dosages les plus élevés de NCX 116 ont montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% allant jusqu'à 11%, en termes de réduction de la pression intraoculaire (PIO) diurne par rapport aux valeurs de base, mais le critère principal de l'étude au 28ème jour n'a pas été atteint.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le NCX 116 a montré une réduction de la PIO, 20 h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le Xalatan® 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable. La sécurité d'emploi et la tolérabilité du NCX 116 ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

En mai 2009, quatre posters scientifiques sur le NCX 116 pour le glaucome ont été présentés au congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), la plus importante conférence sur la recherche en ophtalmologie.

En août 2009, NicOx a annoncé la signature d'un accord avec Pfizer pour réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié. Ce nouvel accord comprend le droit pour NicOx de sous-licencier ce composé, ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers

réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour les potentiels développements futurs et dépôts réglementaires du NCX 116.

En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 et d'autres produits comprenant le NCX 116, tels que des combinaisons à dose fixe, pour le traitement du glaucome et l'hypertension oculaire.

6.1.5.4 NCX 6560

Présentation de la maladie et du marché

Les statines, ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, constituent la classe de médicaments la plus utilisée pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés et prévenir les événements indésirables cardiaques majeurs, et sont les médicaments les plus vendus dans le monde, avec des ventes mondiales s'élevant à plus de \$18 milliards⁴¹ en 2007, les ventes du produit leader sur le marché, Lipitor® (atorvastatin), représentant à elles seules \$12,7 milliards. Le NCX 6560 est un inhibiteur de la HMG-CoA réductase donneur d'oxyde nitrique innovant, qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour améliorer la réduction du risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (major adverse cardiac event, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (Coronary Heart Disease, CHD). La cardiopathie coronaire (CHD) est un rétrécissement des vaisseaux sanguins alimentant le cœur en sang et en oxygène, habituellement causé par l'athérosclérose, et représente la principale cause de décès aux Etats-Unis.

Valeur thérapeutique

Les statines sont les médicaments les plus efficaces pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés. Cependant, il existe un net besoin pour de nouvelles options de traitement capables de réduire davantage les événements indésirables cardiaques majeurs et la mortalité. En plus de la réduction du cholestérol, il a été démontré que les statines ont certains effets bénéfiques additionnels, considérés comme dérivant de leur tendance à accroître la biosynthèse de l'oxyde nitrique. Une libération d'oxyde nitrique anormalement faible de la part des vaisseaux sanguins jouerait un rôle important dans les processus clés qui sous-tendent les troubles cardiovasculaires les plus courants, tels que le dysfonctionnement endothélial, l'athérosclérose et la thrombose. Le NCX 6560 est une NEM, une atorvastatine libérant de l'oxyde nitrique conçue pour apporter des effets bénéfiques accrus et élargis⁴².

Au premier trimestre 2009, le NCX 6560 a été identifié comme l'un des cinq candidats-médicaments les plus prometteurs entrant en essais cliniques de phase 1, selon le rapport Pharma Matters « The Ones to Watch » de Thomson Reuters, basé sur les données stratégiques et les estimations de Thomson Pharma®.

⁴¹ Datamonitor **2008**, *Forecast Insight: Dyslipidemia, Genericization and negative trial data drive market shrinkage*.

⁴² Jain MK, Ridker PM, *Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms*. *Nature Reviews: Drug Discovery* **2005**, 4: 977-987.

Stade de développement

En novembre 2009, NicOx a annoncé qu'une étude de phase 1b pour le NCX 6560, première étude chez l'homme, contre placebo et Lipitor®, a atteint ses objectifs principaux et secondaires. Les premiers résultats ont démontré une très bonne sécurité d'emploi et une très bonne tolérabilité pour toutes les doses de NCX 6560 évaluées, de même que le profil de réduction du cholestérol attendu.

Les objectifs de cette première étude chez l'homme, étude preuve-de-principe en trois parties et en double-aveugle, étaient d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de doses uniques et répétées de NCX 6560. Dans la première partie de l'étude, 40 volontaires sains de sexe masculin ont reçu une dose unique de NCX 6560 ou de placebo. Dans la deuxième partie, 48 volontaires de sexe masculin présentant des taux élevés de LDL-cholestérol (*Low Density Lipoprotein* : lipoprotéines de basse densité) ont reçu du NCX 6560 (doses croissantes répétées), de l'atorvastatine (une des doses commercialisées) ou du placebo une fois par jour pendant 14 jours.

L'étude a atteint ses objectifs principaux, les résultats démontrant un très bon profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, la plus forte dose de NCX 6560 évaluée montrant un profil de sécurité d'emploi similaire à la dose commercialisée d'atorvastatine. La plus forte dose de NCX 6560 dans cette étude correspond à une dose d'atorvastatine beaucoup plus importante que les doses commercialisées. Les objectifs secondaires ont également été atteints, les doses uniques et répétées montrant un profil pharmacocinétique favorable.

L'évaluation préliminaire de la réduction du cholestérol chez des sujets présentant un taux de LDL élevé au début de l'étude, qui constituait l'objectif exploratoire le plus important, a montré une activité marquée pour le NCX 6560, avec une réduction dose-dépendante du taux de LDL. La plus forte dose évaluée a permis d'atteindre une réduction de 60% environ après seulement deux semaines de traitement.

Les 10 volontaires sains de sexe masculin ayant reçu, dans la première partie de l'étude, la plus forte dose de NCX 6560 tolérée ont été recrutés dans la troisième partie. Les volontaires sont restés dans le même groupe de traitement (NCX 6560 ou placebo) mais la dose a été administrée suite à un petit-déjeuner riche en matières grasses. Il est intéressant de noter qu'aucune interaction apparente avec l'alimentation (food effect) n'a été observée pour le NCX 6560.

Cette première étude chez l'homme de phase 1b fait suite à des résultats précliniques prometteurs, qui avaient suggéré que le NCX 6560 pourrait inhiber plusieurs étapes dans le développement des troubles cardiovasculaires. Le NCX 6560 a montré une activité antiplaquettaire et anti-inflammatoire supérieure ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale dans différents modèles in vivo bien établis, par rapport à l'atorvastatine.

A la lumière des résultats de l'étude de phase 1b, NicOx évalue actuellement les opportunités pour les prochaines étapes du développement clinique du NCX 6560.

6.1.5.5 Développement d'agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique avec un potentiel d'activité améliorée

Présentation de la maladie et du marché

L'hypertension (ou pression artérielle élevée) est l'une des maladies chroniques les plus courantes. Elle peut survenir relativement tôt au cours de la vie et conduire à d'autres troubles cardiovasculaires si elle n'est pas traitée efficacement. L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique (pression maximale dans les artères lorsque le cœur se contracte) de 140 mmHg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique (pression minimale mesurée entre les battements cardiaques) de 90 mmHg ou plus chez des sujets qui ne prennent pas de médication antihypertensive. Il est estimé que près de 192 millions de personnes souffrent d'hypertension dans les sept principaux marchés, et ce chiffre pourrait atteindre 212 millions en 2015⁴³. La prévalence de l'hypertension augmente significativement avec l'âge et, malgré cette importante prévalence, de nombreuses personnes présentant une hypertension ne sont pas diagnostiquées. Des changements de mode de vie peuvent aider au contrôle de la pression artérielle (perte de poids, exercice, régime...). En 2008, les ventes d'antihypertenseurs ont atteint environ 35,7 milliards de dollars US dans les sept marchés principaux (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni⁴⁴). Ce marché est dominé par trois principales classes de médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine mais également les bêtabloquants, les diurétiques, les vasodilatateurs ou les inhibiteurs de la rénine. Ces derniers offrent peu d'amélioration quant à leur efficacité antihypertensive et diffèrent essentiellement de part leur profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité.

Valeur thérapeutique clinique

Des études cliniques de grande ampleur ont depuis longtemps démontré qu'une hypertension non contrôlée augmente de manière significative les risques d'insuffisance cardiaque, d'infarctus, d'attaque cérébrale et d'insuffisance rénale. Malgré le caractère indiscutable de cette donnée, les traitements demeurent insuffisants et il est estimé que moins de la moitié des patients sous traitement antihypertenseur ont une pression artérielle contrôlée. Le recours à une combinaison d'au moins deux médicaments est souvent nécessaire pour atteindre la pression artérielle cible des patients, ce qui montre la persistance du besoin de traitements plus efficaces.

Des résultats expérimentaux suggèrent que l'oxyde nitrique endothélial, libéré à partir de la paroi interne des vaisseaux sanguins, joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle. De plus, il semble interagir avec le système rénine-angiotensine, et l'équilibre entre ces deux systèmes de signalisation semble important dans le contrôle de la tonicité vasculaire ainsi que dans le fonctionnement du rein.

Des recommandations des sociétés scientifiques soulignent le fait que des besoins thérapeutiques en termes de contrôle de la pression artérielle demeurent insatisfaits. De

⁴³ Datamonitor **2005**, *Stakeholder Insight: Hypertension Multiple layers of therapy cover all eventualities.*

⁴⁴ Datamonitor **2009**, *Commercial Insight: Antihypertensives New fixed dose combinations unable to stem the tide of patent expiries.*

nouveaux traitements efficaces devraient permettre un contrôle de la pression artérielle sur une plus large population menant à une diminution significative des accidents graves tels l'infarctus du myocarde, l'attaque cardiaque ou l'insuffisance rénale. Dans cette optique, de nouveaux antihypertenseurs possédant un groupement donneur d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. L'un de ces prototypes, un énalapril donneur d'oxyde nitrique, le NCX 899, a montré une activité supérieure à celle du médicament de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la libération d'oxyde nitrique, combinée avec les mécanismes spécifiques des agents antihypertenseurs sélectionnés, pourrait apporter une valeur ajoutée afin de cibler les maladies cardiovasculaires.

Stade de développement

Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques sur des sujets sains ou atteints d'hypertension faible à modérée.

Une série d'essais cliniques a été initiée en 2007 chez des volontaires sains, suite à la revue d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) par la FDA aux Etats Unis. Le premier de ces essais était une étude de détermination de dose de phase 1, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses orales uniques du candidat-médicament.

En mai 2008, NicOx a annoncé l'initiation d'une étude clinique chez des patients atteints d'hypertension faible à modérée.

Des résultats précliniques sur le prototype d'antihypertenseur donneur d'oxyde nitrique ont suggéré que la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx peut avoir le potentiel d'améliorer l'activité de diminution de la pression artérielle des agents antihypertenseurs. L'enalapril, un agent antihypertenseur courant et des doses équimolaires de NCX 899 ont été étudiés sur des rats âgés spontanément hypertendus, un modèle validé de l'hypertension. NicOx et Merck considèrent le NCX 899 comme un prototype permettant de démontrer l'activité améliorée des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique. Comparé à l'enalapril, le NCX 899 a montré, de façon statistiquement significative, une meilleure réduction de la pression artérielle systolique mesurée au 7^{ème} jour entre deux et six heures après administration ($p < 0,05$). L'activité de réduction de la pression artérielle du NCX 899 s'est prolongée tout au long des sept jours d'administration, démontrant ainsi que la libération d'oxyde nitrique par le NCX 899 n'a pas induit d'effet de tolérance.

6.1.5.6 NCX 1020 (précédemment appelé TPI 1020)

En décembre 2008, compte tenu des résultats d'efficacité d'une étude de phase 2a, conduite chez 62 patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) avec le NCX 1020, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement de ce composé dans la BPCO et ont examiné de potentielles opportunités dans d'autres indications thérapeutiques respiratoires.

En janvier 2010, NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020, suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis. La Société évalue actuellement les opportunités stratégiques possibles pour ce composé.

6.1.5.7 NCX 1047

Présentation de la maladie et du marché

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, qui survient principalement chez les enfants mais parfois chez certains adultes, et qui se manifeste par crises. Elle est souvent associée à un taux sérique élevé d'IgE et une sensibilité accrue aux rhinites allergiques et à l'asthme. Elle se manifeste par des éruptions pruritiques, localisées ou étendues. Elle est connue sous le nom d'eczéma du nourrisson chez les jeunes enfants. Entre 10 et 20 pour cent de la population mondiale développe des dermatites atopiques, faisant de cette maladie le type d'eczéma le plus répandu. Il a été estimé que l'ensemble des marchés les plus importants représenterait environ 49 millions de sujets en 2013.

Valeur thérapeutique

Les corticostéroïdes ont été le traitement le plus fréquemment prescrit pour la dermatite atopique pendant de nombreuses années, et constituent généralement la référence à laquelle les autres thérapies sont comparées. Les corticostéroïdes sont souvent associés à des effets secondaires locaux, comme un affinement de la peau, lequel peut être sévères dans certains cas (atrophie dermique).

Stade de développement

Dans le cadre de la collaboration avec Ferrer, le NCX 1047 a été sélectionné parmi plusieurs composés ayant présenté une efficacité supérieure sur un certain nombre de paramètres inflammatoires par rapport à une dose équivalente d'un composé actuellement sur le marché. Ferrer gèrera et financera tout le développement du NCX 1047 jusqu'à son enregistrement, sous la supervision d'un comité de développement conjoint entre NicOx et Ferrer. NicOx et Ferrer conduisent actuellement les activités nécessaires de développement préclinique en vue d'avancer le NCX 1047 en phase de développement clinique.

Les résultats d'une étude de phase 1 ont montré que le NCX 1022 (un composé prototype appartenant à la même classe thérapeutique que le NCX 1047) pourrait présenter une sécurité d'emploi et une tolérabilité améliorées. Ceux-ci ont montré que l'application du NCX 1022 sous forme de pommade n'induisait pas de blanchiment cutané. En effet, une différence statistiquement significative sur le blanchiment cutané a été notée entre l'effet du NCX 1022 et ceux obtenus avec trois produits couramment utilisés ($p < 0,001$). L'activité du NCX 1022 sur les symptômes cliniques tels que l'érythème, la desquamation et le prurit s'était précédemment révélée significativement supérieure au placebo ($p < 0,05$). De plus, la tolérabilité dermatologique s'est révélée excellente et comparable à celle observée avec le placebo.

6.1.5.8 Programme de Recherche

NicOx a développé des médicaments donneurs d'oxyde nitrique brevetés dans un large éventail de domaines thérapeutiques. La Société concentre ses activités de recherche dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques en :

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

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

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

Différents travaux de recherche ont clairement démontré l'intérêt de la libération d'oxyde nitrique pour améliorer les propriétés anti-inflammatoires de classes de produits très largement utilisés. Afin de poursuivre l'exploration dans cette voie, de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladies.

- ***Des médicaments expérimentaux innovants pour le traitement de pathologies oculaires.***

NicOx a recouvré, dans le cadre du nouvel accord conclu avec Pfizer en août 2009, les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome. La rétinopathie diabétique est une détérioration de la rétine causée par le diabète qui provoque chaque année 12 000 à 24 000 nouveaux cas de cécité aux Etats-Unis, représentant ainsi la cause principale de cécité chez les adultes de 20 à 74 ans. Il est avéré que l'oxyde nitrique joue un rôle important dans le maintien de la pression intraoculaire, qui constitue le principal facteur de risque.

NicOx détermine actuellement les opportunités de continuer les recherches sur ces composés ou d'octroyer des licences des droits qu'elle détient sur lesdits composés.

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

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive, de formule chimique NO, qui agit à la fois comme 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 des 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 :

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

impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.

- ***Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.*** Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. En effet, l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux) produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet de contrôler la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération et l'activité de l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Ce processus, que l'on appelle généralement dysfonctionnement de l'endothélium, un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent en effet que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale et cancer.
- ***Traitement de maladies oculaires comme le glaucome.*** Il existe des preuves expérimentales indiquant que l'oxyde nitrique pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la pression intraoculaire par le biais de mécanismes spécifiques, y compris la relaxation des muscles ciliaires et d'autres structures qui permettent l'évacuation des fluides hors de l'œil. On sait que la pression intraoculaire élevée constitue le plus important facteur de risque pour le glaucome.
- ***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.

6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

6.2.1 Accords de collaboration

Merck & Co., Inc.

En mars 2006, NicOx a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation accordant à Merck & Co., Inc. (« Merck ») les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique. L'accord comprend des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, des complications dues à l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Dans le cadre de cet accord, Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques impliquant des sujets sains ou atteints d'hypertension artérielle faible à modérée.

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. Puis, en janvier 2007, NicOx a reçu de Merck le premier paiement d'étape de 5 millions

d'euros prévu par l'accord, lié à l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sur le premier candidat au développement sélectionné par les deux sociétés. Suite à la revue par la FDA aux Etats-Unis d'un dossier d'IND exploratoire pour ce candidat-médicament, Merck a initié en juillet 2007 la première d'une série d'études cliniques planifiées sur ce premier candidat-médicament, générant un second paiement d'étape de 5 millions d'euros à NicOx.

NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant total maximum de 269 millions d'euros. La Société a la possibilité, dans certaines circonstances, de promouvoir des produits résultant de cet accord auprès de cardiologues, d'autres spécialistes médicaux ou professionnels de la santé, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. Merck paiera des redevances d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes des produits résultant de sa collaboration avec la Société. Merck financera et gèrera les activités potentielles de développement préclinique et clinique dans le cadre de l'accord. Merck a le droit de mettre fin à l'accord discrétionnairement, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

Ferrer Grupo Internacional SA

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional S.A. un accord de licence et de développement, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées. NicOx recevra des paiements d'étape basés sur la réalisation d'objectifs commerciaux et recevra également des redevances sur les ventes de produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable des futures activités de développement, ainsi que de leur financement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont conclu un amendement à leur accord, 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 pourrait recevoir des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances 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 redevances. Selon l'accord amendé, Ferrer possède les droits de commercialisation 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, 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 était responsable de la synthèse des composés et coordonne conjointement avec Ferrer le développement préclinique. Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 un candidat au développement, le NCX 1047 (voir § 6.1.5.7). Ferrer conduira et financera l'ensemble du développement. Toutes les activités de recherche et de développement seront sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

Bausch + Lomb

En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (précédemment PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb effectuera un paiement initial de licence de \$10 millions à NicOx, suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes. NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du NCX 116. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis.

NicOx a alloué à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 et d'autres produits comprenant le NCX 116, tels que des combinaisons à dose fixe, pour le traitement du glaucome et l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb financera les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèreront la collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord prendra effet le 29 mars 2010.

Bausch + Lomb dispose d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, dont les autres analogues de la prostaglandine F2-alpha issus de la recherche de NicOx. Les termes de l'accord de licence pour ces composés seraient négociés dans le cadre d'un accord distinct lors de l'exercice de l'option.

Autres Partenariats

En août 2009, NicOx et Pfizer ont conclu un nouveau contrat, mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes du nouveau contrat et compte tenu du processus de réévaluation stratégique annoncé par Pfizer, NicOx a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 (PF-03187207) (dont le droit de sous-licencier), ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour le développement potentiel et le dépôt réglementaire du NCX 116. Pfizer fournira également un support technique temporaire pour soutenir la transition vers tout programme clinique futur lié à ce candidat-médicament. En contrepartie, NicOx a accepté de verser à Pfizer deux paiements d'étapes non divulgués (le premier étant lié à l'approbation aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), de même que des redevances sur les ventes futures. NicOx a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

En janvier 2010, NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020 (précédemment TPI 1020) suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis. L'accord de licence et de développement entre NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. pour le NCX 1020, un nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde

nitrique pour les pathologies respiratoires, avait été signé en octobre 2005. La Société évalue actuellement les opportunités stratégiques possibles pour ce composé.

En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB⁴⁵, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites allergiques. La phase 2a de développement clinique d'une formulation sous forme de spray nasal de ce composé utilisant la technologie du NLA d'Orexo AB a été finalisée. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à la dépendance à l'égard des partenaires, des accords de collaboration et des consultants externes.

6.2.2 Propriété Intellectuelle

Les informations relatives à la propriété intellectuelle de la Société figurent à la section 11.2 du présent document.

6.2.3 Accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod

NicOx a établi deux accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod. En novembre 2008, un accord a été signé avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (active pharmaceutical ingredient, API). Selon les termes de cet accord, DSM fournit le principe actif du naproxcinod à des fins commerciales depuis son site de production de chimie fine à Linz, en Autriche, et les premières livraisons de lots commerciaux ont démarré au quatrième trimestre 2009. En 2009, NicOx a décidé d'investir dans l'infrastructure de DSM afin d'augmenter la capacité de production et la flexibilité. Le traitement comptable de l'accord avec DSM figure à la note 3 des comptes consolidés.

En septembre 2008, NicOx a signé un accord exclusif avec Capsugel pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Selon les termes de cet accord, Capsugel est responsable de la formulation et de l'encapsulation du principe actif du naproxcinod, en utilisant sa technologie brevetée LEMS™ (Liquid Encapsulation Microspray Sealing). La fabrication est effectuée dans l'une des usines de Capsugel en France.

6.3 Concurrence

NicOx intervient dans un domaine 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.

Sur le marché de l'arthrose, le naproxcinod sera en concurrence avec les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les opioïdes faibles, le paracétamol (acetaminophen) et les combinaisons de ces médicaments. En particulier, le naproxcinod sera en concurrence sur le segment de marché des AINS traditionnels et des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les retraits du rofecoxib (Vioxx®, ventes estimées à \$2,7 milliards en 2004) et du valdecoxib

⁴⁵ Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

(Bextra®, ventes estimées à \$1,3 milliards en 2004) ont conduit à une augmentation de l'utilisation des AINS traditionnels non-sélectifs. En 2007, Arcoxia® et Prexige®, tous deux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont reçu de la part de la FDA un refus d'autorisation de mise sur le marché. Le Celebrex® reste ainsi le seul produit commercialisé et faisant l'objet d'une promotion commerciale aux Etats-Unis, où les parts de marché des médicaments sous ordonnance prescrits pour l'arthrose sont approximativement réparties comme suit : Celebrex® (13%), méloxicam (13%), ibuprofène (31%), diclofénac (8%), naproxène (19%) et autres AINS (16%), sur la période entre avril 2008 et mars 2009 (source : IMS & IMS/Midas).

On notera que l'Axorid®, une combinaison à dose fixe d'un anti-inflammatoire, le ketoprofène, et d'un inhibiteur de pompes à proton, l'oméprazole, a été développé par Ethypharm dans le but de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux des AINS. Un dossier de demande d'AMM a été déposé en Europe via une procédure décentralisée. L'autorisation de mise sur le marché a été accordée dans certains pays européens pour le traitement de plusieurs conditions dont l'arthrose, notamment au Royaume-Uni où le lancement commercial a eu lieu fin 2009.

NicOx pourrait également être en concurrence sur le marché de l'arthrose avec des candidats-médicaments anti-inflammatoires actuellement en développement, et qui pourraient obtenir une autorisation de mise sur le marché avant ou peu après le naproxcinod, parmi lesquels :

- Le VIMOVO™ est une combinaison à dose fixe de naproxène et d'ésoméprazole, un autre inhibiteur de la pompe à protons, développé par la société POZEN également dans le but de réduire ces effets secondaires gastro-intestinaux. Un dossier de NDA a été soumis en juin 2009 et considéré recevable en août 2009, puis un dossier de demande d'AMM a été déposé en octobre 2009.
- La société Horizon Therapeutics a également pour objectif la réduction des effets secondaires gastro-intestinaux des AINS, avec son candidat-médicament phare, le HZT-501. Il s'agit d'une combinaison à dose fixe d'ibuprofène et de famotidine (antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine) pour lequel Horizon Therapeutics prévoit de déposer des dossiers réglementaires en Europe et aux Etats-Unis prochainement. Cette société développe également le HZT-602, une combinaison de naproxène et de famotidine.
- Le CG100649 est un candidat-médicament de la société Crystal Genomics, conçu pour inhiber à la fois la COX 2 et l'anhydrase carbonique, actuellement en phase 2 de développement clinique.

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

- Lacer (Espagne) développe entre autres le LA419, un composé donneur d'oxyde nitrique pour le traitement des troubles cardiovasculaires ischémiques, actuellement en phase 2.
- Piramal Life Science Ltd (Inde) travaille sur des dérivés d'AINS donneurs d'oxyde nitrique. On notera en particulier les composés P1539 (dérivé de l'aspirine) et P2026 (dérivé du diclofénac), en phase préclinique de développement pour le traitement des troubles inflammatoires.

- Renopharm Ltd. (Israël) développe des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de produits naturels.

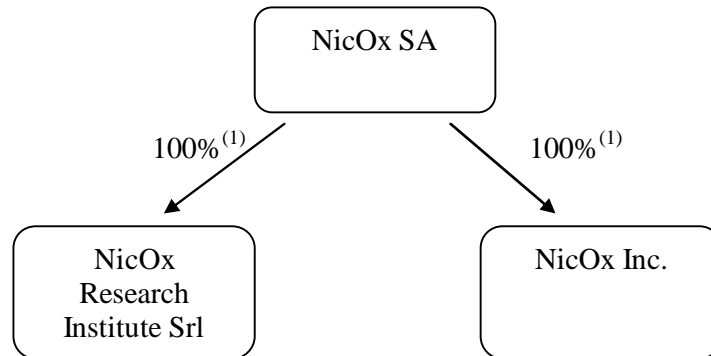
Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins trois sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des rôles biologiques de l'oxyde nitrique : Medinox, Inc. (Etats-Unis), Nioxx (Etats-Unis, Chine) et Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne). Cette liste n'est pas exhaustive car il existe dans le domaine des biotechnologies de nombreuses sociétés de petite taille.

Enfin, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouvelles thérapies. On notera en particulier que l'Université d'Alberta conduit activement des programmes de recherche portant sur des dérivés d'AINS donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de l'arthrite. 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.

Le lecteur est invité à se référer à la section des facteurs de risque liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide (voir section 4.1 du présent document).

7. ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe NicOx



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

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

7.2 Description des filiales du Groupe

NicOx Research Institute, Srl (« NicOx Srl ») est une société de droit italien basée à Milan dont le capital est détenu à 100% par NicOx SA. Son activité consiste principalement à coordonner les activités de recherche du Groupe. Il n'y a pas de dirigeants communs entre NicOx Srl et NicOx SA.

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

NicOx, Inc. Est une société américaine de la Société basée à Warren dans le New Jersey dont le capital est détenu à 100% par NicOx SA. Son activité consiste principalement à préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis.

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

L'activité des filiales de la Société est entièrement dépendante de la Société mère.

Le tableau des filiales et participations figure dans la note 25 de l'annexe aux comptes consolidés. Le périmètre de consolidation est présenté dans la note 25 de l'annexe aux comptes consolidés.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 Immobilisations corporelles

Une description des immobilisations corporelles de la Société et du groupe figure dans la note 2.2 des comptes sociaux et dans la note 8 des comptes consolidés.

8.2 Conséquences de l'activité de la Société sur l'environnement

Consommation de ressources en eau et matières premières et énergie

Les activités non sous-traitées de la Société et de sa filiale NicOx Inc. génèrent une consommation en eau et matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites exclusivement dans des bureaux.

NicOx Srl exploite un centre de recherche à Milan dont la consommation de ressources en eau et énergie est limitée. NicOx Srl utilise, en faible quantité, des matières premières qui peuvent être potentiellement dangereuses. Concernant les produits radioactifs, le Groupe emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances.

La majeure partie des activités du Groupe est sous-traitée. Ces activités sous traitées impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Ces activités peuvent se traduire par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification, lesquelles émissions restent dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

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

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

Afin de limiter les atteintes à l'équilibre biologique, les locaux de NicOx Srl sont équipés de systèmes de filtres destinés à limiter les émissions de substances dans l'atmosphère qui sont régulièrement contrôlées et entretenues. L'ensemble des déchets est traité par une société spécialisée.

Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales. NicOx Srl a recours à des organismes extérieurs de contrôle pour lesquels le Groupe s'est assuré qu'ils respectent les obligations environnementales qui leurs sont applicables.

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

NicOx Srl a mis en place des procédures internes qui régissent notamment le traitement des déchets et la conduite à tenir en cas d'incident lié aux substances toxiques.

Dépenses engagées pour prévenir les conséquences de l'activité du Groupe sur l'environnement

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

L'existence de services internes de gestion de l'environnement, formation et information des salariés

Compte tenu de la nature des activités non-sous traitées du Groupe, il n'existe pas de service interne de gestion de l'environnement. La formation et l'information des salariés de NicOx Srl est régie par une procédure interne et assurée par des prestataires externes.

Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement

Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.

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

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

Objectifs que la Société assigne à ses filiales en matière d'environnement

La Société n'a pas assigné d'objectifs spécifiques à ses filiales en matière d'environnement.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

A ce jour, le chiffre d'affaires de NicOx a été réalisé grâce aux accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques et aux services de recherche et développement fournis dans le cadre de ces accords. Les redevances des concessions de licences sont immédiatement comptabilisées en revenus à la signature de l'accord à condition que les montants ne puissent pas être remboursés et que la Société n'ait pas d'engagement futur de développement. Les revenus provenant d'accords de collaboration sont d'abord comptabilisés comme produits constatés d'avance et sont répartis sur la durée estimée de l'implication de la Société dans le développement futur, laquelle est régulièrement réévaluée pour prendre en considération l'évolution du développement et les services restant à fournir. A ce jour, la Société n'a pas eu à faire d'ajustement significatif de ces montants. L'intégralité du chiffre d'affaire généré au 31 décembre 2009 par ces contrats de collaboration a été comptabilisée.

Dans la mesure où les dépenses de la Société sont actuellement principalement fonction de la préparation de la commercialisation du naproxcinod, de ses activités de recherche et développement, et compte tenu du fait que les revenus pouvant être 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.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008 Retraité*
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	1 119	3 362
Coût des ventes.....	(75)	(750)
Frais de recherche et développement.....	(51 673)	(74 281)
Frais administratifs.....	(6 415)	(6 649)
Frais commerciaux.....	(8 582)	(4 709)
Autres produits.....	3 641	3 814
Perte opérationnelle.....	(61 985)	(79 213)
Produits financiers	1 637	6 209
Charges financières.....	(159)	(751)
Perte avant impôts sur le résultat.....	(60 507)	(73 755)
Charge d'impôt sur le résultat.....	157	(132)
Perte nette de l'exercice.....	(60 350)	(73 887)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	(8)	-
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	(8)	-
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(60 358)	(73 887)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société	(60 358)	(73 887)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(1,20)	(1,56)

*conformément à IAS 1R

Résultat de la Société mère

Le chiffre d'affaires de la Société, y compris les produits de recherche et développement, s'établit au 31 décembre à €1,9 millions en 2009 contre €4,9 millions en 2008.

La perte courante avant impôts au 31 décembre 2009 s'établit à €57,3 millions contre €62,3 millions au 31 décembre 2008. La perte nette de la Société au 31 décembre 2009 s'élève à €55,4 millions, contre €65,8 millions au 31 décembre 2008.

Affectation du résultat de l'exercice

Conformément à la loi et aux statuts de la Société, la perte de l'exercice de €55,4 millions devrait être affectée en totalité au compte « report à nouveau » qui présenterait ainsi un solde négatif de €257 millions.

Dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions de l'article 223 Quater du Code général des impôts, les comptes de l'exercice écoulé prennent en compte des charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés (amortissements excédentaires), visées par l'article 39-4 du Code général des impôts, pour un montant total de €39 582.

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

Le montant des jetons de présence comptabilisés au titre de l'exercice écoulé, s'est élevé à € 310 000. A ce titre, €201 332 (correspondant à la part non déductible des jetons de présence) ont été réintégrés fiscalement dans l'assiette de l'impôt sur les sociétés.

Informations sur les délais de paiement des fournisseurs

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2009, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Au 31 décembre 2009					
	(En euros / dépassement d'échéance exprimé en nombre jours)					
	Non échues	De 0 à 30 jours	De 31 à 60 jours	De 61 à 90 jours	Au delà de 91 jours	Total
Solde des dettes fournisseurs	803 834	294 351	83 872	12 399	63 886	1 258 342

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

La situation de trésorerie de la Société est présentée à la note 13 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la section 6.1 du présent document et aux paragraphes 2.18, 4 et 5.2 des annexes des comptes consolidés. Les coûts de recherche et développement figurent à la note 5.2 des comptes consolidés.

NicOx a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement efficace de candidats-médicaments avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources. En juillet 2007, le Dr. Pascal Pfister a été recruté en qualité de *Chief Scientific Officer*, responsable de l'ensemble des activités de Recherche et Développement (R&D) de NicOx, notamment des départements de la Recherche, des Affaires Réglementaires, du Développement Clinique et des Affaires Médicales. Le Dr. Pfister apporte à NicOx son expérience et son leadership après une carrière de 19 ans au sein de Novartis & Sandoz en France, aux Etats-Unis et au siège social en Suisse. En 2007, NicOx a également recruté le Dr. Jacques Djian en tant que conseiller en cardiologie. Le Dr. Djian a été promu Vice-président du département *Exploratory Development & Translational Medicine*. Maarten Beekman, Vice-président du Développement Clinique et des Affaires Médicales, Ennio Ongini, Vice-président de la Recherche, Philippe Serrano, Vice-président des Affaires réglementaires et Michel Bernasconi, Directeur senior des opérations techniques, gèrent les opérations dans leurs domaines de responsabilités.

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 (NEMs) de son portefeuille. La Société externalise la majorité de la recherche préclinique, du développement et des essais cliniques auprès d'un réseau d'instituts de recherche, d'organismes de recherche clinique renommés et de *Contract Research Organizations* (CRO) spécialisées. Cette approche permet à la Société de travailler avec des instituts de recherche et de développement réputés, sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2009 77,5% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

NicOx Srl, centre de recherche du Groupe au nord de Milan (Italie) renforce ses capacités internes de Recherche et Développement préclinique (toxicologie, pharmacocinétique) et complète son réseau international de collaborations avec les universités et les centres de recherche les plus renommés. Ces laboratoires permettent au Groupe d'intensifier la découverte et la caractérisation de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique et de mieux concevoir les candidats-médicaments. Les activités liées à la propriété intellectuelle (brevets) sont gérées par le centre de recherche de Milan.

Un résumé des dépenses de recherche et développement de la Société pour les trois derniers exercices est présenté ci-dessous :

	<u>R&D</u> <u>(en millier d'euros)</u>	<u>Pourcentage des</u> <u>dépenses opérationnelles</u>
2009	51 673	77,5
2008	74 281	86
2007	48 278	78

11.2 Brevets, propriété industrielle

Les activités de la Société dépendent de sa propriété intellectuelle. Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

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 candidats-médicament anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique. NicOx a également déposé des demandes de brevets NicOx portant sur des assemblages de matières (« *composition of matter* ») qui couvrent une gamme de classes de médicaments comprenant les stéroïdes, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que d'autres antihypertenseurs, des composés anti-ulcère et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

Afin d'obtenir la protection garantie par un brevet, NicOx commence généralement par soumettre une première demande de brevet européen ou américain, pour établir une date de priorité pertinente. Dans l'année de cette demande, NicOx soumet généralement une demande dans le cadre du Traité de Coopération des Brevets (*Patent Cooperation Treaty* ou PCT) et, en fonction de l'importance perçue de la découverte, dans des pays n'adhérant pas au PCT tels que l'Argentine. Dans les 30 mois suivant la date de priorité et après l'examen PCT, le Groupe dépose des demandes de brevet auprès de l'Office Européen des Brevets (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 conclut des accords de confidentialité avec ses salariés, ses consultants et ses sous-traitants.

Au 31 décembre 2009, le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 743 brevets délivrés et plus de 509 demandes de brevets. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 76 brevets délivrés et au moins 75 demandes de brevets. Au moins 33 brevets européens ont été délivrés par l'OEB et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 44 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

En avril 2009, NicOx a acquis le portefeuille de brevets non-licencié de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique. Ce portefeuille comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines principaux de NicOx, les maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques, étant précisé que NicOx n'acquiert aucun droit relatif au BiDil (dinitrate d'isosorbide/chlorhydrate d'hydralazine).

Les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 7 181 583 euros en 2009. Cette augmentation substantielle s'expliquant par l'acquisition du portefeuille de brevets de Nitromed.

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

11.3 Accords de licence

Les accords de licence sont décrits à la section 6.2 du présent document.

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les évènements importants depuis le 1^{er} janvier 2010 sont décrits à la section 5.1.5 du présent document.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 4.1 du présent document.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

NicOx ne publie pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

**14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE
SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE**

**14.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de
surveillance**

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société figurent dans la section I du Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne figurant au paragraphe 16.1 du présent document.

Un tableau ci-dessous récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2009 ainsi que tout autre mandat exercé au cours des cinq dernières années figure en annexe au présent document de référence.

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTION NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Michele GARUFI 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	PDG	Administrateur	Scharper	SpA	Italie	Administrateur de LICA AS	761,057
				Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Italie	Administrateur de Novuspharma	
				Administrateur	Novexel	SA	France		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D' ACTIONS NICOX DETENUES
	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Göran ANDO 03/06/1949	20/12/2004	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Administrateur	EDBI Pte (Anciennement Bio One Capital Pte)	Ltd	République de Singapour	Administrateur de Decode Genetics Inc. (Reykjavik, Islande) jusqu'en mars 2006	-
				Administrateur	Novo	A/S	Danemark	Administrateur de Elan Corporation Plc. (Dublin – Irlande) de mai 2005 à décembre 2006	
				Administrateur	EUSA Pharma	Inc	Angleterre	Administrateur de ABio (Singapour – République de Singapour) de 2003 à 2007	
				Consultant Sénior	Essex Woodlands Health Ventures UK	Ltd	Royaume Uni	Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (Londres – Royaume-Uni) jusqu'en décembre 2006	
				Vice Président du Conseil d'administration	Novo Nordisk	A/S	Danemark	Membre du Conseil scientifique de CBio Pty (Brisbane – Australie) jusqu'en octobre 2006	
				Président du Conseil d'administration	Novoxel	SA	France	Membre du Conseil scientifique de Healthcap AB (Stockholm – Suède) jusqu'en décembre 2006	
				Président du Conseil Scientifique	SWMF (South West Michigan First) Life Science Venture Fund GP	LLP	USA	Président du Conseil d'administration de Inion Oy (Tampere – Finlande)	
				Vice Président du Conseil d'administration	S*Bio	Ltd	République de Singapour	Administrateur de KDIL, société suédoise	
				Administrateur	CBio	Ltd	Australie	Membre du Conseil Scientifique - Schering Plough jusqu'en novembre 2009	
				Membre du Conseil Scientifique	H. Lundbeck	A/S	Danemark	Membre du Conseil Scientifique - Schering Plough jusqu'en novembre 2009	
							Administrateur de Enzon Pharmaceuticals jusqu'en août 2009		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONNAIRES NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Frank, Jr. BALDINO 10/05/1953	07/03/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration	Cephalon	Inc	USA	Administrateur de Biotechnology Industry Organization (BIO) – USA- jusqu'en 2007	1
				Administrateur et membre du Comité des rémunérations	Acusphere	Inc	USA	Administrateur et membre du Comité d'audit de Viropharma Inc (USA) jusqu'en 2007	
				Administrateur	Valeritas	Inc	USA		
				Administrateur	ViroPharma	Inc	USA		
				Trustee	Franklin Institute	-	USA		
				Trustee	Temple University Board of Trustees	Université	USA		
				Administrateur	BioAdvance	-	USA		
				Administrateur	Quaker BioVentures, LP	-	USA		
				Trustee – Division du sommeil	Harvard Medical School	Université	USA		
				Consultant	HealthCap Fund / Odlander, Fredrikson & Co	Privée	Suède		
				Consultant	MPM Asset Management / MPM BioVentures IV	Privée	USA		
				Administrateur	PhRMA	Association	USA		
Co-président	PA Biotechnology	Association	USA						

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Jean-Luc BELINGARD 28/10/1948	12/12/2002	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration	Ipsen	S.A.	France	Vice-Président et Président Directeur Général de Pierre Fabre	1
				Administrateur	Laboratory Corporation of America Holdings	-	USA	Président Directeur Général de Biomérieux - Pierre Fabre	
				Administrateur	bioMérieux	S.A.	France	Administrateur de Applera Corporation (USA)	
				Administrateur	Celera Corporation (suite à une scission d'Applera)	-	USA		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Vaughn KAILIAN 10/07/1944	29/06/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2012	Administrateur	Administrateur	Cephalon	Inc	USA	Vice-président et Administrateur de Millennium Pharmaceuticals de 2002 à 2004	1
				Président	Elixir Pharmaceuticals	Inc	USA	Président de Ikaria jusqu'en 2006	
				Président	Cerimon	Inc	USA	Président de ViaCell jusqu'en 2007	
				Administrateur	Deerhaven Partners	-	USA	Administrateur de Windhover Information jusqu'en 2008	
				Administrateur	Xanodyne	Inc	USA	Administrateur de Memory Pharmaceutical jusqu'en janvier 2009	
				Administrateur	New England Healthcare Institute		USA		
				Administrateur	Bio Ventures for Global Health		USA		
				Associé principal	MPM Capital	LLC	USA		
				Président	Valeritas	Inc.	USA		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONNAIRES NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
BUUS LASSEN Jorgen 07/03/1934	16/12/1998	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2014*	Administrateur	Président du Conseil d'administration	Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S	A/S	Danemark	Président Directeur Général de NeuroSearch A/S (Ballerup – Danemark) de 1998 au 1 mai 2006 Administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008 Administrateur de Bavarian Nordic A/S (Kvistgard – Danemark) de 1997 à 2006 Directeur scientifique NeuroSearch A/S de 2006 à 2008 Président du Conseil d'administration NsGene A/S de 1999 à 2008 Administrateur de Pharmexa A/S (Horsholm – Danemark) de 1997 à 2009	13 853
				Administrateur	Gudme Raaschou Invest	A/S	Danemark		
				Administrateur	Effector A/S	A/S	Danemark		
				Administrateur	SPAGO Imaging	AB	Suède		
				Consultant Sénior	NeuroSearch	A/S	Danemark		

Il est précisé que le Dr. Lassen aura atteint en 2013 l'âge limite de 79 ans prévu dans les statuts

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTION NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Bengt SAMUELSSON 21/05/1934	16/12/1998	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2014*	Administrateur	Administrateur	Biotage AB	AB	Suède	Président du Conseil d'administration de Nobel Foundation (Suède), 1993-2005	36,143
				Administrateur	LTB4 Sweden	AB	Suède	Administrateur de Biostratum, Inc. (USA) 2000 à 2005	
				Administrateur	Cardoz AB	AB	Suède	Membre d'un Comité consultatif, Apax Partners, Ltd. (UK), 2002- 2005	
				Membre du Conseil Scientifique	Odlander, Fredrikson & Co (Healthcap)	AB	Suède	Administrateur de Life Science Analytics Ltd (Scranton – USA) de 2004 à janvier 2006	
				Administrateur	Orexo AB (anciennement Biolipox)	AB	Suède	Administrateur de Apoxis SA (Lausanne – Suisse) de 2004 à 2007	
								Administrateur de CCIO Sweden (Stockholm – Suède) de 2005 à 2007	

Il est précisé que le Professeur Samuelsson aura atteint en 2013 l'âge limite de 79 ans prévu dans les statuts

Comité de direction

Le Comité de direction de NicOx se compose actuellement de 6 personnes :

<u>Nom (âge)</u>	<u>Date d'entrée en fonction</u>	<u>Fonctions occupées au sein du groupe NicOx</u>
Michele Garufi (56)	1996	Président Directeur Général
Pascal Pfister (51)	2007	Chief Scientific Officer
Eric Castaldi (45)	1998	Directeur Financier
Sanjiv Sharma (54)	2007	Vice President Commercial Affairs
Gavin Spencer (40)	2005	Vice President Business Development
Elizabeth Robinson (54)	2006	Président de NicOx Research Institute Srl.

La biographie de **Michele Garufi** figure à la section 16.1 du présent document.

Elizabeth Robinson, co-fondateur de NicOx, est Président de NicOx Research Institute Srl depuis janvier 2006. Le Dr. Robinson a une grande expérience du développement de composés pharmaceutiques innovants. Le Dr. Robinson est membre fondateur et actionnaire de Relivia Srl, une société italienne spécialisée dans le domaine de la dermatologie. Elle a été Président du Conseil d'administration de LayLine Genomics (2007-2008) ; Directeur de la division du développement chez Recordati Italie (1990-1996) ; consultante en développement technologique auprès de Techint Engineering Company (1988-1990) ; Vice-Président, New Technology Ventures Europe, de Genzyme (1985-1988) ; Chercheur (visiting scientist) au MIT (1984-1987) ; Assistante au MIT (1983) et Assistante de recherche post-doctorale au MIT (1982-1984). Le Dr. Robinson a obtenu un Phi Beta Kappa du Wellesley College en 1977, un MS en chimie en 1979 et un Doctorat en biotechnologie du Massachusetts Institute of Technology (MIT) en 1982. Le Dr. Robinson est également membre des « Italian Angels for Growth » et du groupe « First Generation » en Italie. Elle est membre de la Commission Fulbright en Italie et administrateur de la Société Biogenera depuis 2009.

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

Pascal Pfister est Chief Scientific Officer. Il est Docteur en médecine, diplômé de la faculté de médecine Necker de l'Université René Descartes à Paris et diplômé de médecine pharmaceutique. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, le Dr. Pfister a effectué un post-doctorat au cours duquel il a étudié les médicaments affectant le métabolisme des lipides à l'Institut de Recherche Clinique de Montréal au Canada. La carrière de dirigeant du Dr. Pascal Pfister compte 19 années passées au sein des laboratoires pharmaceutiques Sandoz

puis Novartis en France, en Suisse et aux Etats-Unis où il a occupé des postes à responsabilité croissante dans divers domaines thérapeutiques, notamment ceux des maladies inflammatoires et cardiométaboliques. Avant de rejoindre NicOx en juillet 2007, il était Vice-Président « Global Therapeutic Area Head for Respiratory & Dermatology, Clinical Development & Medical Affairs » et était chargé de diriger une équipe importante répartie à travers l'Europe et les Etats-Unis. Il a participé avec succès au développement puis à la mise sur le marché et aux activités de marketing de plusieurs médicaments dont Lescol (fluvastatine) pour le traitement de l'hypercholestérolémie et Foradil et Xolair pour le traitement de l'asthme. Le Dr. Pfister a par ailleurs été activement impliqué dans des procédures d'optimisation des dernières étapes des programmes de développement du Starlix, un médicament pour le traitement du diabète de type 2 et du Prexige, un inhibiteur de la COX-2 pour le traitement de l'arthrose. Il a dirigé les équipes de support médical du lancement d'Elidel pour la dermatite atopique, de Zelnorm pour le traitement du syndrome du colon irritable aux Etats-Unis et au niveau international de Myfortic et Certican pour la prévention du rejet de la greffe d'organe.

Sanjiv Sharma est Vice Président Senior des Affaires Commerciales. Il a obtenu un MBA en 1997 de la « Richard Ivey School of Business » à l'Université de Western Ontario au Canada et a été désigné en qualité de « Ivey Scholar for Scholastic Excellence ». Il a une solide expérience dans l'industrie pharmaceutique, particulièrement dans le lancement de nouveaux produits, le marketing et le management des ventes. Avant de rejoindre NicOx en avril 2007, M. Sharma dirigeait le « Strategic Marketing & Business Analysis » au sein de Biovail Pharmaceuticals Inc. aux Etats-Unis où il était responsable de la commercialisation des nouveaux produits et du management stratégique du cycle de vie des médicaments dans cinq domaines thérapeutiques. Il a notamment géré la franchise d'Ultram ER pour le traitement de la douleur chronique chez l'adulte et celle de Wellbutrin pour le traitement de la dépression. Auparavant, il avait travaillé pour Sanofi-Aventis et pour les sociétés desquelles elle est issue, à différents postes de responsabilité croissante jusqu'à sa nomination en qualité de Directeur Commercialisation des Nouveaux Produits ; Métabolisme & Cardiovasculaire ; Marketing Mondial. Il a joué un rôle significatif dans la mise sur le marché réussie, la commercialisation ou le management du cycle de vie de nombreux produits aux Etats-Unis, au Canada et dans le monde, tels qu'Actonel pour le traitement de l'ostéoporose et Cardizem, Lovex, Altace pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

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

Conseil Scientifique et Comités de consultation ad hoc

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique a pour fonction de conseiller la Société dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement

pourrait 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 Ménard, le Professeur Moncada, le Professeur FitzGerald, le Professeur Schnitzer et le Professeur Samuelsson. Il est présidé par le Professeur Samuelsson qui est par ailleurs administrateur de la Société.

Le Professeur Ménard, diplômé de la Faculté de Médecine de Paris, est Professeur à la Faculté de Médecine de Paris V René Descartes et membre du Conseil Scientifique de la Société suisse Actelion. Il a été maître de recherche à l'Inserm, Chef du service d'hypertension de l'Hôpital Saint Joseph, Chef du service d'hypertension de l'Hôpital Broussais, Chef du service de médecine de prévention cardiovasculaire de l'Hôpital Broussais, Directeur Général de la Santé et Délégué à la recherche clinique de l'Assistance publique Hôpitaux de Paris. Il a reçu de nombreux prix, dont le prix Paul Milliez de la société Européenne d'Hypertension et le prix Danièle Hermann de la Fondation de France. Il est l'auteur du rapport de 2007 à la Présidence de la République sur le plan national Alzheimer. Le Professeur Ménard est membre du Conseil scientifique depuis le 2 février 2009.

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

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

Le Professeur Schnitzer est Professeur de Rhumatologie et Doyen assistant pour les études cliniques à l'Université Feinberg de Chicago (Etats-Unis). Auparavant, il a été, au sein du département de médecine interne du centre médical Rush-Presbyterian-St. Luke's à Chicago, Professeur et Directeur de la section Rumathologie, Directeur de la section de médecine gériatrique et co-directeur du Centre de Recherche sur la Santé et le Vieillissement. Il a également été Directeur médical et consultant de nombreuses institutions, notamment du Centre médical Johnston R. Bowman pour les Personnes Agées et du Centre de Réhabilitation Marianjoy. Il a obtenu des licences de lettres et de médecine respectivement des Universités de Princeton et de Harvard. Il a achevé son internat et sa période de spécialisation au Johns Hopkins Hospital à Baltimore, Maryland. Il a écrit plus de 100 articles, chapitres de livres et résumés relatifs à l'arthrose et à la gestion de la douleur. Il a été publié dans de nombreuses revues médicales, notamment *New England Journal of Medicine*, *American Journal of Medicine*, *Arthritis and Rheumatism*, *Journal of Rheumatology*, *Journal of Virology*, *Clinical Therapeutics*, etc. Il a également participé au *Cecil Textbook of*

Medicine, manuel faisant autorité dans le cadre des études de médecine. Le Professeur Schnitzer intervient également pour la Société en qualité de consultant et, dans ce cadre, participe activement à l'élaboration de la stratégie de développement clinique des composés NicOx, notamment du développement en phase 3 du naproxcinod, et à la définition des profils produit des composés.

Il est précisé que le **Professeur Shepherd** était membre du Comité Scientifique de la Société jusqu'au 1er avril 2009. 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'Edinbourg. 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.

Au cours de l'année 2009, le Conseil scientifique de la Société s'est réuni une fois, le 19 novembre 2009. Lors de cette réunion, le Comité scientifique a notamment examiné l'avancement des projets de recherche de la Société, en particulier ceux connexes au naproxcinod, les activités relatives au développement clinique du NCX 6560, les travaux concernant l'approfondissement des techniques liées à la technologie de la Société et le rôle de l'oxyde nitrique dans la douleur et l'inflammation.

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 2009, vingt réunions de Comités de consultation ad hoc ont été organisées concernant le naproxcinod, réunissant des experts dans les domaines de la rhumatologie, cardiologie, néphrologie, gastro-entérologie ainsi que des spécialistes de la douleur et des chirurgiens orthopédiques. Des médecins généralistes ont également été consultés. Les résultats émanant des études cliniques ont été présentés aux experts, et les thèmes suivants ont été abordés : discussions autour du mécanisme d'action des composés donneurs d'oxyde nitrique et les axes de communication correspondant pouvant être utilisés pour le naproxcinod, revue des recommandations (EULAR, ACR, OARSI...) concernant le traitement de l'arthrose, évaluation des pratiques de prescription, point de vue de médecins généralistes, discussions autour des caractéristiques du produit.

De plus, huit réunions ont été organisées lors de conférences scientifiques internationales :

- pendant l'ACC (American College of Cardiology), l'ASH (American Society of Hypertension), l'ESC (European Society of Cardiology), le CMHC (Cardiometabolic

Health Congress) et l'ASN (American Society of Nephrology) concernant les domaines cardiovasculaire et rénaux,

- pendant l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International) et l'ACR (American College of Rheumatology) concernant le domaine de la rhumatologie,
- Pendant l'AAFP (American Academy of Family Physicians) pour avoir le point de vue de médecins généralistes.

14.2 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.

A la date de ce document, un seul mandataire social est lié par un contrat à la Société ou à une de ses filiales, Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu le 25 février 2009, un contrat de consultant portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

Les restrictions de conservation de certains titres NicOx appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 15.1 du présent document.

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

15.1 Rémunération des mandataires sociaux

Les principes et règles arrêtés par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux sont exposés dans le rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne qui est reproduit à la section 16.1 du présent document.

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

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2009 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2009 (7 personnes) s'est élevé à environ € 823 787 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat).

15.1.1 Dirigeants mandataires sociaux (Président Directeur Général)

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

Rémunération du Président Directeur Général de la Société

<i>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées</i>		
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2008	Exercice 2009
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	500 380 €	483 788 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	73 257 €	74 452€
TOTAL	573 637 €	558 240€

Tableau récapitulatif des rémunérations				
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2008		Exercice 2009	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000 €	330 000 €	330 000€	330 000€
-rémunération variable	165 000 €	148 500 €(1)	148 500€	165 000€(2)
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature(3)	5 380 €	5 380 €	5 288€	5 288€
TOTAL	500 380 €	483 880 €	483 788€	500 288€

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

(2) Rémunération variable attribuée à Michele Garufi au titre de l'exercice 2008 et versée en 2009.

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

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi Président Directeur Général Mandat du 01/06/2005 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010		X		X	X (cf. 16.1)			X

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 17 décembre 2009 de maintenir inchangée la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2010, à €330 000 et a décidé qu'à cette rémunération fixe pourrait s'ajouter un bonus pouvant atteindre 50% du montant de la rémunération fixe, qui sera calculé en fonction de l'atteinte des objectifs pondérés de la Société pour 2010 tels qu'arrêtés par le Conseil d'administration. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2010 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan. Ces avantages en nature ont représenté €5 288 en 2009, €5 380 en 2008, €5 529 en 2007.

Indemnités de départ au profit du Président Directeur Général de la Société

Le seul administrateur pouvant bénéficier d'une indemnité de départ est Michele Garufi, le Conseil d'administration de la Société ayant décidé, par délibération du 3 avril 2008, qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été soumise au vote et adoptée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans sa cinquième résolution.

Le Conseil d'administration de la Société a constaté, le 22 janvier 2009, que l'engagement pris au bénéfice de Michele Garufi le 3 avril 2008 n'est pas complètement conforme aux recommandations AFEP/MEDEF concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux.

En effet, les recommandations AFEP/MEDEF préconisent notamment que les indemnités de départ ne devraient autoriser l'indemnisation d'un dirigeant mandataire social qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* », alors que l'engagement en vigueur prévoit, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration de la Société du 22 janvier 2009 a unanimement réaffirmé la volonté de principe de la Société de se référer aux recommandations AFEP/MEDEF.

Le Conseil d'administration a ainsi pris acte que l'engagement pris au bénéfice du Président Directeur Général en avril 2008 et voté par l'assemblée générale ordinaire de 2008 était conforme aux préconisations suivantes des recommandations AFEP/MEDEF :

- l'indemnité de départ est soumise à des conditions de performance ;
- l'indemnité de départ ne serait pas due en cas de départ volontaire ;
- le montant de l'indemnité de départ ne dépasserait pas deux ans de rémunération (fixe et variable) ;

mais n'était pas conforme à la recommandation préconisant que les indemnités de départ ne devraient être dues qu'en cas « *de départ contraint lié à un changement de contrôle ou de stratégie* » dans la mesure où, dans le cadre de l'engagement actuellement en vigueur, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, que l'indemnité serait payée en cas de révocation du Président Directeur Général, sauf le cas de révocation pour faute grave.

Le Conseil d'administration a décidé, en tenant compte du fait que Michele Garufi est un fondateur de la Société et qu'il a été Président Directeur Général de la Société depuis son immatriculation en 1996, que l'engagement actuellement en vigueur était approprié et raisonnable et qu'il ne serait dès lors pas apporté de modification à l'engagement en vigueur,

nonobstant le fait que cet engagement n'est pas complètement conforme aux engagements AFEP/MEDEF.

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

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

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)				
	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5
Date d'assemblée	5 juin 2002	5 juin 2002	5 juin 2002	1 ^{er} juin 2005
Date du conseil d'administration	15 avril 2003	6 avril 2005	2 juin 2005	30 janvier 2006
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	26 528 ⁽¹⁾	48 005 ⁽¹⁾	96 009 ⁽¹⁾	64 206 ⁽¹⁾
Point de départ d'exercice des options	15/04/2003	06/04/2005	02/06/2005	30/01/2006
Date d'expiration	14/04/2009	05/04/2011	01/06/2011	30/01/2012
Prix de souscription (euros)	2,02	4,08	4,10	3,49
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2010	26 528	-	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	-	40 000 ⁽²⁾	80 000 ⁽³⁾	53 500 ⁽⁴⁾

(1) Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des 16 février 2007 et 23 décembre 2009 le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

(2) Permettent de souscrire 48 005 actions après ajustements suite aux augmentations de capital des 16 février 2007 et du 23 décembre 2009.

(3) Permettent de souscrire 96 009 actions après ajustements suite aux augmentations de capital des 16 février 2007 et du 23 décembre 2009.

(4) Permettent de souscrire 64 206 actions après ajustements suite aux augmentations de capital des 16 février 2007 et du 23 décembre 2009.

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice par option
Michele Garufi	Plan N°2 Assemblée générale du 5 juin 2002 Conseil d'administration du 15 avril 2003	25 000 ⁽¹⁾	2,02 € ⁽²⁾
TOTAL	-	25 000	-

(1) Permettant de souscrire 26 528 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007.

(2) Correspondant à un prix de souscription par action de 1,90365 € compte tenu de l'ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007.

Actions gratuites émises au profit du Président Directeur Général de la Société

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Conseil d'administration a attribué, le 22 janvier 2009, au profit de Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 37 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2009, que les objectifs Société 2009, tels qu'arrêtés par le Conseil du 25 février 2009, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2009, ayant constaté que les objectifs Société pour 2009 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives à la période d'acquisition continue de s'appliquer. Il est précisé qu'à compter de 2010, pour tenir compte des recommandations du Code AFEP-MEDEF, le Conseil d'administration a décidé de soumettre l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à partir de 2010 à des conditions de performance qui seront évaluées sur une période de deux années.

Les actions gratuites attribuées le 22 janvier 2009 sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans. A l'issue de cette période d'acquisition, 90% des actions seront cessibles immédiatement, étant précisé que, s'agissant des 10% restants, le Conseil d'administration a décidé que par dérogation aux dispositions du règlement du plan et en application des dispositions légales, elles devront être conservées par l'intéressé au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société. Il est par ailleurs précisé, que le Conseil d'administration a décidé, Michele Garufi ne prenant pas part au vote, que l'attribution des 37 000 actions gratuites à son bénéfice ne devrait pas être conditionnée à l'achat d'actions supplémentaires compte tenu du nombre d'actions de la Société qu'il détient par ailleurs.

Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2009						
Actions gratuites attribuées durant l'exercice par l'émetteur	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi, PDG	N°3 22/01/2009	37 000	€74 452	22 /01/2013	22 janvier 2013 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution qui était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2009, que les objectifs Société 2009 tels qu'arrêtés par le Conseil du 25 février 2009, aient été atteints pour au moins 70% (condition déclarée remplie par le Conseil le 17 décembre 2009)
TOTAL		41 847 ⁽¹⁾				

(1) Après ajustement suite à l'augmentation de capital du 23 décembre 2009.

HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2009 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)

	Plan n°1	Plan n°2 ⁽¹⁾	Plan n°3 ⁽²⁾
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007	22 mai 2007
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	23 janvier 2008	22 janvier 2009
Nombre total d'actions gratuites attribuées	53 500	37 000	37 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	22 mai 2011	23 janvier 2012	22 janvier 2013
Date de disponibilité	23 mai 2011 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	22 janvier 2013 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2009	0	0	0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice ⁽³⁾	60 508	41 847	41 847

(1) Il est précisé que l'acquisition définitive des actions attribuées en vertu de ce plan était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2008, que les objectifs Société 2008, tels qu'arrêtés par le Conseil du 23 janvier 2008, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2008, ayant constaté que les objectifs Société pour 2008 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

(2) Il est précisé que l'acquisition définitive des actions attribuées en vertu de ce plan était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2009, que les objectifs Société 2009, tels qu'arrêtés par le Conseil du 25 février 2009, aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2009, ayant constaté que les objectifs Société pour 2009 ont été atteints à 100%, l'attribution d'actions gratuites au bénéfice du Président Directeur Général est dès lors devenue définitive, étant précisé que les conditions relatives aux périodes d'acquisition et de conservation continuent de s'appliquer.

(3) Dans le contexte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 23 décembre 2009, conformément aux dispositions du règlement du plan d'actions gratuite, les actions gratuites en cours de période d'acquisition ont été ajustées en appliquant un coefficient de 1,131.

15.1.2 Autres mandataires sociaux

Rémunération des autres mandataires sociaux

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2008 et 2009 sont répartis comme suit (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de jetons de présence) :

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2008	Montants versés au cours de l'exercice 2009
Jean-Luc Bélingard		
Jetons de présence	60 000 € ⁽²⁾	60 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Bengt Samuelsson		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	30 000 € ⁽¹⁾	30 000 € ⁽¹⁾
Frank Baldino		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Jörgen Buus Lassen		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Vaughn Kailian		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Göran Ando		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	40 000 € ⁽⁴⁾	-
TOTAL	380 000 €	340 000 €

(1) Au titre, jusqu'au 28 février 2008, d'un contrat de consultant portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe conclu le 1er mars 2006.

(2) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2007 et versés en 2008.

(3) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2008 et versés en 2009.

(4) Au titre du contrat de consultant du 19 décembre 2007 avec effet au 1er janvier 2008 et ayant pris fin le 31 décembre 2008 portant sur la fourniture de conseils stratégiques sur des questions concernant, notamment des opportunités de croissance externe et le programme de développement clinique du naproxinod, notamment sur un plan règlementaire, et pour la participation à des réunions mensuelles du Comité de direction.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €60 955 en 2009.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

Il n'existe pas de provision enregistrée par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages.

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 4.3 du présent document.

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

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AUX MANDATAIRES SOCIAUX						
	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5	Plan n°6
Date d'assemblée	Octobre 2004	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juin 2009
Date du conseil d'administration	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	21 221,80 ⁽¹⁾	144 011,10 ⁽¹⁾	144 011,10 ⁽¹⁾	135 720,00 ⁽²⁾	135 720,00 ⁽²⁾	135 720,00 ⁽²⁾
<i>Détail des actions par mandataire social</i>						
Jean-Luc Bélingard	-	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Bengt Samuelsson	10 610,90 ⁽¹⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Frank Baldino	-	24 001,90 ⁽¹⁾⁽⁴⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Jörgen Buus Lassen	10 610,90 ⁽¹⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Göran Ando	-	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Vaughn Kailian	-	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	24 001,90 ⁽¹⁾⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾	22 620 ⁽³⁾
Point de départ d'exercice des bons	19 octobre 2004	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	18 octobre 2009	1er juin 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix de souscription par bon (€)	3,94	4,08	11,75	21,30	11,54	8,97
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 23 février 2009	-	-	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	20 000 ⁽⁴⁾	120 000 ⁽⁵⁾	120 000 ⁽⁵⁾	120 000 ⁽⁶⁾	120 000 ⁽⁶⁾	120 000 ⁽⁶⁾

(1) Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des 16 février 2007 et 23 décembre 2009, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus sont traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

(2) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, le nombre d'actions pouvant être souscrites a été ajusté conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus sont traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

(3) Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus ont été traités conformément aux dispositions prévues par l'article R.228-94 du Code de commerce.

(4) Permettent de souscrire 21 221,80 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007.

(5) Permettent de souscrire 144 011, 10 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 16 février 2007.

(6) Permettent de souscrire 135 720 actions après ajustement suite à l'augmentation de capital du 23 décembre 2009.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires ;
- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

15.1.3 Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2009 attribué aux membres du comité de direction (6 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à € 2 574 499 sur l'exercice 2009, incluant l'attribution d'actions gratuites pour un montant de € 880 506.

Au 31 décembre 2009, les membres du Comité de Direction détenaient 292 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 351 040 actions, ce nombre d'actions étant ajusté pour tenir compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenues les 16 février 2007 et 23 décembre 2009.

Au 31 décembre 2009, les membres du Comité de Direction s'étaient vus attribuer un total de 364 300 actions gratuites. Le Conseil a fixé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

147 700 actions gratuites ont été attribuées aux membres du Comité de direction le 17 février 2010 soumises aux conditions. L'acquisition définitive des actions attribuées par le Conseil du 17 février 2010 est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2011, que tant les objectifs Société pour 2010 que les objectifs Société pour 2011 (à arrêter par le Conseil) ont été atteints pour au moins 70%.

15.1.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

En application de l'article L. 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (l'« AMF »), est présenté ci-dessous un état récapitulatif des opérations réalisées par les administrateurs et dirigeants au cours de la période du 1er janvier au 31 décembre 2009, telles qu'elles ont été publiées par l'AMF :

Date de l'opération	Administrateur et dirigeants	Nature de l'opération	Prix unitaire (en €)	Montant brut (en €)
9 février 2009	Ennio Ongini	Souscription d'actions par levée d'options de souscription d'actions	1,90368	20 199,95
9 février 2009	Ennio Ongini	Cession d'actions	9,793	103 913,52
11 mars 2009	Michele Garufi	Souscription d'actions par levée d'options de souscription d'actions	1,90365	50 500,03
7 août 2009	Gavin Spencer	Exercice d'actions par levées d'options de souscription d'actions	3 ,8636	20 500,26
7 août 2009	Gavin Spencer	Cession d'actions	8,8406	46 908,22
12 août 2009	Jorgen Buus Lassen	Souscription d'autres types d'instruments financiers	3,71	39 400
12 août 2009	Jorgen Buus Lassen	Cession d'actions	8,66	91 882,60
18 août 2009	Maarten Beekman	Souscription d'autres types d'instruments financiers	3,7037	51 851,52
18 août 2009	Maarten Beekman	Cession d'actions	8,9002	124 602,80
2 septembre 2009	Bengt Samuelsson	Souscription d'autres types d'instruments financiers	3,71	39 400
2 septembre 2009	Bengt Samuelsson	Cession d'actions	8,86	51 467,74
3 septembre 2009	Bengt Samuelsson	Cession d'actions	8,86	42 536,86
26 novembre 2009	Eric Castaldi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,8610	34 442
26 novembre 2009	Philippe Serrano	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,7966	20 557,06
26 novembre 2009	Pascal Pfister	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,7966	39 830
26 novembre 2009	Maarten Beekman	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,7966	16 330,30
26 novembre 2009	Elizabeth Robinson	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,80	162 193,60
27 novembre 2009	Elizabeth Robinson	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,80	254 048
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,829	82 900
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,798	622,44
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,796	887,54
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,795	2067
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,791	8 337,14
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,79	6 032,44
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,789	3 945
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,788	4 925
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,786	1 572

Date de l'opération	Administrateur et dirigeants	Nature de l'opération	Prix unitaire (en €)	Montant brut (en €)
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,78	687,96
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,777	660,45
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,77	7 066,29
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,765	4 008,60
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,761	1 955
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,76	5 663,52
27 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,758	28 735,02
27 novembre 2009	Eric Castaldi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,7817	35 176,50
30 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,7744	58 080
30 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,776	18 889,39
30 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,766	54 701,59
30 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,77	12 543,89
30 novembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,778	738,32
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,772	120 382,59
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,782	10 352,90
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,775	359,60
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,788	4 281,99
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,779	12 493,60
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,777	4 162,39
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,781	11 980,54
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,795	79,50
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,791	10 203,90
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,783	3 918,91
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,786	4 193,31
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,778	2 022,80
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,785	204,10

Date de l'opération	Administrateur et dirigeants	Nature de l'opération	Prix unitaire (en €)	Montant brut (en €)
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,776	45 531,02
1 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,78	3 156,66
1 décembre 2009	Bengt Samuelsson	Souscription d'actions	3,49	35 039,60
3 décembre 2009	Michele Garufi	Cession d'autres types d'instruments financiers	0,8150	59 072,01
3 décembre 2009	Jorgen Buus Lassen	Souscription d'actions	3,49	13 436,50
23 décembre 2009	Ennio Ongini	Souscription d'actions	3,49	16 193,60

15.2 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

Non applicable.

**16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE
DIRECTION**

**16.1 Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle
interne**

NicOx SA

Société anonyme au capital de 14 469 656,60 euros

Siège social :

1681 Route des Dolines BP 313 Les Taissounières HB4

06560 - VALBONNE

R.C.S. GRASSE 403.942.642

RAPPORT SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SUR LE CONTRÔLE INTERNE

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il a pour objectif de rendre compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration, des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la Société, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du directeur général, ainsi que des principes et règles arrêtées par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux. Il vous est présenté en complément du rapport de gestion contenu dans le document de référence pour 2009 dans lequel figurent notamment les informations prévues à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce.

En matière de gouvernement d'entreprise, la Société se réfère aux recommandations du « Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées » de l'AFEP-MEDEF de décembre 2009 (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet du MEDEF (www.medef.fr). Les dispositions du Code que la Société n'applique pas font l'objet d'une mention spécifique dans le présent rapport.

Pour l'élaboration, la mise en œuvre et la description de son système de contrôle interne et de gestion des risques, la Société s'appuie sur le cadre de référence proposé par l'Autorité des marchés financiers pour les valeurs petites et moyennes.

I – CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

I.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres.

Biographies des administrateurs

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Il a une grande expérience du développement des affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion

d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également administrateur de Scharper SpA, une société pharmaceutique italienne et de Novexel SA, société française de recherche et développement dans le domaine des anti-infectieux. Il est également Président du Conseil d'administration de Relivia Srl, société italienne de recherche et développement en dermatologie. Michele Garufi peut être contacté au 1681, route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313, 06560 Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est, depuis 2005, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. M. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de bioMérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Celera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine) et de bioMérieux (France). Jean-Luc Bélingard peut être contacté au 65, quai Georges Gorse, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, France (Groupe IPSEN).

Jorgen Buus Lassen est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Dr. Lassen est le principal fondateur de NeuroSearch A/S, société danoise spécialisée dans la recherche sur les canaux ioniques et les maladies du système nerveux central dont il a été le Président Directeur Général de 1989 à 2006. Du 1er mai 2006 au 1er mai 2008, le Dr. Lassen a été Directeur Scientifique de NeuroSearch A/S. Il est actuellement consultant senior de Neurosearch A/S. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications telles que, par exemple, la première publication sur la paroxétine (Paxil®), un anti-dépresseur commercialisé dans le monde entier depuis 1991. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan. Le Dr. Lassen a été Président Directeur Général de NsGene A/S de 1999 à 2008, et administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008. Il est Président du Conseil d'administration de Gudme Raaschou HealthCare Invest A/S, et administrateur de la société danoise Effector A/S et de la Société suédoise SPAGO Imaging AB. Il est diplômé en médecine vétérinaire de la Royal School of Veterinary and Agriculture Science de Copenhague. Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Danemark (NeuroSearch).

Bengt Samuelsson est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie physiologie au Karolinska Institute (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En

1982, il a obtenu, conjointement avec deux autres scientifiques, le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), d'Orexo AB (société suédoise), et de Cardoz AB (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

Frank Baldino, Jr. est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat vient à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon dont il est Président Directeur Général depuis sa création et Président du Conseil d'administration depuis 1999. Il a obtenu un PhD de Temple University (États-Unis). Il est également chargé de dispenser plusieurs cours. Il est administrateur de Valeritas Inc (société américaine), de BioAdvance (société américaine). Il est également administrateur d'Acusphere, Inc. (société américaine), de Franklin Institute, de Temple University Board of Trustees, de Quaker BioVentures LP, PhRMA (association américaine) et de Harvard Sleep Division. Il est également Co-Président de l'association PA Biotechnology et consultant pour les sociétés HealthCap Fund/ Odlander Fredrikson & Co et MPM Asset Management/MPM Bioventures IV. Frank Baldino, Jr. peut être contacté au 41, Moores Road, Frazer PA 19355, USA (Cephalon Inc).

Vaughn Kailian est administrateur de NicOx depuis 2001. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Il est également Président de Elixir Pharmaceuticals, Inc., de Cerimon, Inc. et de Valéritis, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Xanodyne Pharmaceuticals (société américaine), de New England Healthcare Institute (société américaine), de Bio Ventures for Global Health (société américaine) et Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. De 1990 à 2002, Mr. Kailian a été Président et Président Directeur Général de COR Therapeutics, une société cotée de biotechnologies basée aux Etats-Unis. Vaughn Kailian peut être contacté à l'adresse suivante : MPM Capital, 200 Clarendon Street, 54^{ème} étage, Boston MA 02116 – Etats-Unis.

Göran Ando est administrateur de NicOx depuis 2004. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Dr. Ando a été Président Directeur Général de Celltech Group, plc. jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. De 1995 à 2003, le Dr. Ando a exercé les fonctions de Vice Président Exécutif et de Directeur des activités de recherche et développement de Pharmacia, lesquelles incluaient la charge des activités de production, technologie de l'information, « business development » et fusion-acquisitions. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. De nationalité suédoise, le Dr. Ando, spécialisé en médecine générale, est membre fondateur de l'American College of Rheumatology, aux Etats-Unis. Il est également administrateur de la Société de Singapour EDBI Pte (antérieurement dénommée Bio One Capital (société singapourienne), de Novo A/S (société danoise), EUSA Pharma et de C Bio Ltd (société Australienne). Le Dr.

Ando est Président du Conseil d'administration de Novoxel SA (société Française) et Vice Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio (société singapourienne). Il est également Président du Conseil scientifique de Southwest Michigan First (SWMF) Life Science Venture Fund, GP, LLC (société américaine) et membre du conseil scientifique de H. Lundbeck A/S (société danoise). Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J6BD– UK, Société anglaise pour laquelle il intervient en qualité de consultant sénior.

Absence de condamnation pénale

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

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

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

Indépendance des administrateurs

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

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

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu le 25 février 2009, un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat, auquel les deux parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis d'un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais il se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009. Elle sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

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.

Le Conseil, qui se réfère au Code AFEP-MEDEF, s'est 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 28 juillet 2009, le Conseil a décidé que deux administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères qu'il a arrêtés :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité de Président du Conseil scientifique de NicOx et de mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB), société à laquelle la Société a consenti une licence.

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

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

Aux termes de déclarations recueillies en décembre 2009, 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 ou 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 ;
- Bengt Samuelsson en qualité de Président du Comité Scientifique de NicOx SA ;
- Michele Garufi et Göran Ando sont liés comme suit : Göran Ando est Président du Conseil d'administration de Novexel et Michele Garufi est administrateur de Novexel ;
- Vaughn Kailian et Frank Baldino sont liés comme suit : Vaughn Kailian est administrateur de Cephalon Inc et Franck Baldino est Président Directeur Général de Cephalon Inc. Par ailleurs, Vaughn Kailian et Frank Baldino sont l'un et l'autre administrateur de Valéritas, Inc ;
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino sont liés en qualité, respectivement, de membre du Comité consultatif et de consultant d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap).

Censeurs

L'Assemblée Générale Ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 6 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2009.

I.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé, autant que possible pour moitié, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs devant être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un

quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.
- les modalités de fonctionnement du Comité d'audit et ses attributions, lesquelles incluent l'examen de tous les documents comptables ; l'examen des règles comptables et la vérification de leur application ; l'examen des procédures visant à assurer le respect de la réglementation boursière ; les relations avec les Commissaires aux comptes (notamment l'examen des candidatures, la vérification de leur indépendance, la revue de leur plans d'intervention, l'examen des recommandations formulées par les Commissaires aux comptes et de leur mise en œuvre). Les attributions du Comité d'audit incluent également le suivi et l'évaluation des procédures de contrôle interne ; l'examen des projets d'audit interne visant à évaluer les procédures en vigueur et la mise en œuvre des recommandations résultant desdits audits ainsi que l'examen régulier des principaux risques financiers du Groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Règlement intérieur précise que le Comité d'audit se compose, autant que possible, de personnes ayant des compétences financières et comptables, et pour au moins deux tiers d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité d'audit doit se réunir au moins deux fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité d'audit peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne. Il peut également recourir à des experts extérieurs.
- les modalités de fonctionnement et les attributions du Comité des rémunérations, lesquelles incluent l'examen annuel des rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, des avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/ Chief Scientific Officer* ; l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions pour l'ensemble des bénéficiaires ; l'évaluation des projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Sénior, de Vice-président, de Directeur Financier et de *Head of R&D/Chief Scientific Officer* ; l'examen de l'augmentation annuelle de la masse salariale, la collecte des informations relatives aux rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés qu'elle contrôle. Le Règlement intérieur précise que le Comité des rémunérations se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité des rémunérations doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité des rémunérations peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.
- les modalités de fonctionnement du Comité de gouvernance d'entreprise et ses attributions, lesquelles comprennent notamment l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration ;

l'évaluation et le suivi des procédures de gouvernance d'entreprise ; la vérification que la réglementation et les recommandations en matière de gouvernance d'entreprise sont appliquées de manière appropriée ; l'examen des candidatures pour les fonctions de mandataire social ou pour des postes de Directeur salarié. Le règlement intérieur précise que le Comité de gouvernance d'entreprise se compose, autant que possible, pour moitié d'administrateurs considérés comme indépendants au regard des critères établis par le Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise doit se réunir au moins une fois par an. Dans le cadre des missions qui lui sont imparties, le Comité peut demander au Président la communication de tout document ou l'audition de toute personne.

- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration de déclarer par écrit chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles, suggèrent de laisser passer au moins une journée ouvrée après la diffusion d'un communiqué de presse avant d'acheter ou de vendre des titres de la Société, d'éviter les opérations d'achat et de vente rapprochées dans le temps, sauf pour l'exercice de droits sur des bons ou des options de souscription ou d'achat d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2009, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni neuf fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
22/01/2009	7	7
25/02/2009	5	7
02/04/2009	7	7
28/05/2009	6	7
28/07/2009	7	7
1/10/2009	5	7
20/10/2009	7	7
17/11/2009	7	7
17/12/2009	7	7
Pourcentage	92,06%	-

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2009, notamment délibéré sur les points suivants :

- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- discussion sur les activités de la Société ;
- objectifs de la Société pour 2009 et 2010 ;
- discussion sur les risques auxquels la Société est exposée ;
- budget prévisionnel ;
- augmentations de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie de placement privé et avec maintien du droit préférentiel de souscription ;
- rémunération du Président Directeur Général et répartition des jetons de présence ;
- convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général ;
- document de référence pour 2008, rapports sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne, sur les options de souscription d'actions, sur les actions gratuites ;
- examen des conventions visées aux articles L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ;
- approbation préalable d'une convention règlementée (contrat avec Bengt Samuelsson pour présider le Conseil Scientifique de la Société) ;
- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ;
- émission de bons de souscription d'actions, attribution gratuite d'actions ;
- évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, les documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L.823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Dispositions statutaires

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois à dix-huit membres nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires. En cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion. Le Conseil d'administration comprenait 7 administrateurs en 2009.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années. Cette durée est prévue aux statuts depuis la constitution de la Société. Le Conseil n'a pas proposé à l'assemblée des actionnaires de réduire la durée des fonctions des administrateurs à la durée de quatre ans préconisée par le code AFEP MEDEF. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

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

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

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

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent

demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

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

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

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. Une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée en décembre 2007 par Vaughn Kailian, administrateur considéré comme indépendant par le Conseil sur la base des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise.

La discussion annuelle du Conseil d'administration concernant son fonctionnement pour l'année 2009 s'est déroulée le 17 décembre 2009. Le Conseil d'administration a considéré que son fonctionnement et les conditions de préparation de ses travaux n'appelaient pas de commentaire.

Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis, avec une traduction complète en langue anglaise, à l'issue de chaque réunion du Conseil d'administration. Ils sont communiqués aux administrateurs environ une semaine avant la séance du Conseil d'administration au cours de laquelle ils sont approuvés.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Suite à la modification statutaire décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009, les administrateurs n'ont plus l'obligation d'être propriétaires d'une action pendant la durée de leurs fonctions.

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 2009, le Comité d'audit était composé de membres du Conseil en fonctions, Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard. Il est précisé que Monsieur Bélingard, diplômé d'HEC, possède des compétences en matière financière et comptable et qu'il est considéré comme indépendant au regard des critères rendus publics par la Société. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 17 décembre 2009, 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 28 juillet 2009, 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 25 juillet 2008.

Le Comité d'audit est chargé d'examiner le processus d'élaboration de l'information financière ; les règles comptables mises en œuvre ; les procédures en place pour assurer le respect de la réglementation boursière. Le Comité d'audit examine les documents d'information reçus des Commissaires aux comptes. Il est consulté lors de la désignation des Commissaires aux comptes et s'assure notamment de leur indépendance. Le Comité d'audit s'assure également du suivi de l'efficacité des procédures de contrôle interne ; il examine les projets d'audit interne ainsi que les principaux risques du groupe et des engagements hors bilan significatifs. Le Comité d'audit rend compte régulièrement de ses travaux auprès du Conseil d'administration et formule des recommandations. Il doit informer le Conseil de toute difficulté rencontrée dans l'exercice de sa mission.

Au cours de l'exercice 2009, le Comité d'audit s'est réuni à quatre reprises. Le taux de présence était de 100% à ces quatre réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2008, y compris l'examen des engagements hors bilan ; la revue de l'information financière trimestrielle consolidée ; le rapport financier semestriel ; l'examen de la mise en œuvre et des objectifs du contrôle, le budget prévisionnel révisé pour 2009, l'examen de la situation de trésorerie, les frais de commissariat aux comptes.

Le Directeur Financier a participé aux quatre réunions du Comité d'audit en 2009. Les Commissaires aux comptes ont participé à deux des quatre réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2009, le Comité des rémunérations était composé 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 17 décembre 2009, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 28 juillet 2009 a considéré que Bengt Samuelsson devait être considéré comme non-indépendant au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés et rendus publics, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social

d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB, société à laquelle NicOx a consenti une licence) et qu'il préside le Comité scientifique de la Société. Dès lors, conformément au Code AFEP- MEDEF, le Comité des rémunérations est composé en majorité d'administrateurs indépendants.

Le Comité des rémunérations est chargé d'examiner annuellement les rémunérations (salaire fixe et prime) et, le cas échéant, les avantages en nature attribués aux mandataires sociaux et aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-président, de Directeur Financier et de Head of R&D/ Chief Scientific Officer ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner le plan d'attribution à long terme d'options pour l'ensemble des bénéficiaires ; d'examiner les projets d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ayant le titre de Directeur Senior, de Vice-président, de Directeur Financier et de Head of R&D/Chief Scientific Officer.

Au cours de l'exercice 2009, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100% à ces deux réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en l'examen et la formulation de recommandations concernant : effectifs du Groupe, rémunérations fixe et variable des salariés du Groupe et du PDG ; un projet de réduction temporaire de l'horaire de travail pour les employés de NicOx Research Institute Srl ; la mise en place de garanties contractuelles de départ pour deux salariés promus au titre de Vice-Président au cours de l'année passée ; les principes d'attribution des actions gratuites et des options de souscription d'actions aux salariés récemment embauchés et l'attribution d'actions gratuites à certains salariés.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, ont été de procéder à l'attribution systématique d'options ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonction aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2009, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 17 décembre 2009, 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 28 juillet 2009, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil 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 2009, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur la composition des comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise, l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration, l'identification des risques auxquels la Société est exposée, les liens pouvant exister entre les administrateurs et entre les administrateurs et le Groupe.

I.3. Principes et règles arrêtées par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux durant l'exercice écoulé.

Les rémunérations et avantages des mandataires sociaux figurent à la section 15.1 du Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion de NicOx pour 2009, lequel est disponible sur le site de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org) et sur le site de NicOx (www.nicox.com). Sa mise à disposition du public fait l'objet d'un communiqué en précisant les modalités.

S'agissant de la politique de rémunération des mandataires sociaux retenue par le Conseil pour 2009, il a été décidé que le Président Directeur Général ne recevrait pas de jetons de présence, que des jetons de présence d'un montant identique (€50 000) seraient attribués aux autres administrateurs ; à l'exception de l'administrateur président le Comité d'audit à qui serait attribué des jetons de présence d'un montant supérieur (€60 000). Pour ce qui concerne le Président Directeur Général, le Conseil a décidé qu'il recevrait une rémunération fixe et une rémunération variable fonction de l'atteinte des objectifs de la Société pour l'année 2009 et ne pouvant excéder 50% de sa rémunération fixe.

II – DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE

Dans ses démarches, le Groupe s'est appuyé sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence préconisé par l'AMF pour les Valeurs Moyennes et Petites et rappelle qu'il est en conformité avec la transposition de la 8ème Directive Européenne sur l'obligation d'avoir un comité d'Audit. Par ailleurs, dans le cadre des 4ème et 7ème Directives Européennes, le Groupe poursuit la mise en place, initiée en 2007 d'un processus spécifique de gestion des risques. A noter que les procédures décrites dans ce rapport s'appliquent à la société mère et l'ensemble des sociétés intégrées dans les comptes consolidés du Groupe.

II.1. Objectifs du Groupe en matière de contrôle interne

Le Groupe entend inscrire dans la durée, la démarche de structuration du dispositif de son contrôle interne.

A ce titre, le Groupe confirme ses objectifs en matière de contrôle interne, exposés dans différents rapports produits au cours des exercices antérieurs, et organisées autour des 4 axes suivants :

- L'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale,
- La fiabilité des informations financières,
- La conformité aux lois et règlements,
- Le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs.

A ces 4 dimensions pérennes et générales, s'ajoutent trois objectifs relatifs à l'information comptable et financière, issus du Cadre de Référence AMF sur le Contrôle Interne communiqué le 22 janvier 2007 et complété par la communication du 9 janvier 2008 sur les aménagements de la réglementation financière, au bénéfice des Valeurs Moyennes et Petites :

- L'auto-évaluation du dispositif de Contrôle Interne comptable et financier (piliers 1 et 2),
- La documentation de ce même dispositif (pilier 3),
- La réalisation de tests d'existence sur les points de contrôles du guide d'application comptable et financier issu du Cadre de référence AMF

Les travaux réalisés sur ce thème par le Groupe, sont détaillés dans le § II.4.1.

Le Groupe a travaillé à la structuration de son dispositif de Contrôle Interne dans un double souci de description des traitements opérationnels et de contrôle, inhérents au déroulement des processus.

Le Groupe rappelle que le contrôle interne s'entend comme la combinaison :

- des différents types de contrôles assurés par les opérationnels en charge du déroulement des processus opérationnels et financiers ou Contrôle Permanent (1er niveau),
- des différentes vérifications de la correcte application des normes et procédures ou Contrôles Périodiques (2ème niveau), effectuées par l'Assurance Qualité pour les aspects opérationnels et par la Direction Financière pour les aspects comptables et financiers.

Cependant, le Groupe indique que le dispositif de contrôle interne ne peut garantir de façon absolue que certains risques soient totalement éliminés tels que :

- le risque d'erreur humaine due à la négligence, aux erreurs de jugement ou à la mauvaise compréhension.
- la possibilité d'échapper aux contrôles internes par la collusion d'un membre de la direction ou d'un employé avec d'autres personnes internes ou externes au Groupe.
- l'éventualité qu'une personne chargée de réaliser un contrôle interne abuse de ses prérogatives, par exemple un membre de la direction passant outre le contrôle.
- la possibilité que certaines procédures ne soient plus adaptées en raison de l'évolution du Groupe, et donc que ces procédures ne soient plus appliquées.

II.2. Organisation générale du dispositif de contrôle interne

Le dispositif de Contrôle Interne de NicOx repose sur des structures et modes d'organisations en charge du pilotage et du contrôle mais également en charge de la gestion des risques.

II.2.1. Les différents acteurs du contrôle interne

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration : Le Conseil d'administration est le premier acteur du contrôle interne du Groupe. Il a adopté un règlement intérieur fixant, notamment, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du Comité d'audit, du Comité des rémunérations et du Comité de gouvernance de l'entreprise.

Le Comité d'audit : Le Comité d'audit, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du dispositif de contrôle interne :

- de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques dans le Groupe;
- d'examiner les contrôles réalisés par la Direction Financière visant à évaluer la pertinence et l'efficacité des procédures en vigueur;
- de suivre la mise en œuvre des recommandations élaborées en fonction du résultat des contrôles de la Direction Financière;
- d'examiner régulièrement les principaux risques financiers du Groupe ainsi que les engagements hors bilan significatifs;
- de se positionner sur les éventuels changements de principes comptables et sur les estimations et jugements comptables déterminants.

Le Comité d'audit peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le Directeur financier et les Commissaires aux comptes pour bénéficier d'informations relatives aux spécificités comptables, financières et opérationnelles de l'entreprise. Le Comité d'audit est régulièrement informé par des rapports, de l'avancement des différents travaux réalisés dans le cadre du contrôle interne des sociétés du Groupe.

Le Comité des rémunérations : Le Comité des rémunérations, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- d'examiner chaque année les rémunérations, les avantages en nature, les options de souscription d'action et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux, aux salariés ayant le titre de Directeur et aux membres du Comité de direction;
- de l'examen du plan d'attribution à long terme d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites,
- d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale.

Le Comité de gouvernance d'entreprise : Le Comité de gouvernance d'entreprise, dont le rôle est consultatif auprès du Conseil d'administration, est notamment chargé dans le cadre du contrôle interne :

- de l'établissement des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil d'administration;
- de l'évaluation et du suivi des procédures de gouvernance d'entreprise;
- de la vérification de l'application appropriée de la réglementation et des recommandations en matière de gouvernance d'entreprise,
- de l'examen des candidatures de mandataires sociaux et des salariés ayant le titre de Directeur.

Les Comités Opérationnels :

En dehors du Conseil d'administration et de ses différents comités, le Contrôle Interne repose également sur des comités opérationnels :

Le Comité de direction : Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est composé de six membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

En outre, il est chargé de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de Contrôle Interne le mieux adapté à la situation et à l'activité du Groupe. Dans ce cadre, il se tient régulièrement informé de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application. Le Comité de direction veille à l'engagement des actions correctives nécessaires.

L'organisation "projets" : Le Groupe a mis en place depuis 2006 une organisation de type "projet". Les produits en développement sont gérés en projet, doté d'un chef de projet et d'un reporting. Le chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Il établit un plan de développement, un calendrier et émet un reporting mensuel des jalons atteints et des alertes. Chaque projet fait l'objet d'une allocation de ressources et d'un suivi du temps passé à travers les relevés de temps informatisés remplis par tous les chercheurs et techniciens du Groupe. Les responsables de projet reportent également au Chief Scientific Officer. Afin d'assurer une efficacité optimum, une équipe « Project Management » est chargée d'apporter un support organisationnel aux chefs de projets. Les membres de chaque projet (Project team) se réunissent tous les 15 jours aux fins d'optimisation stratégique du développement des projets et du suivi de leur avancement dans le respect du budget et des plannings.

En 2009, trois nouveaux groupes de travail ont été mis en place étant donné l'avancement du projet naproxcinod :

- Le « NDA (New Drug Application) Project Team » dont le rôle est de préparer les dossiers d'autorisations de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe.
- Le « Naproxcinod Brand Team » dont le rôle est de préparer le lancement du Naproxcinod et d'assurer la gestion du cycle de vie (nouvelles indications thérapeutiques, formulations...)
- Le « GCP (Good Clinical Practise) Inspection project Team » dont le rôle est de préparer le Groupe à une inspection des autorités réglementaires consécutive à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du Naproxcinod.

Le Comité R&D : L'organisation opérationnelle Recherche et Développement du Groupe s'articule autour de directions fonctionnelles sous la supervision du Chief Scientific Officer. Ces dernières se réunissent deux fois par mois en Comité R&D. Ce comité est chargé de décider des objectifs du département R&D et d'en gérer l'avancement en revoyant les projets et validant les solutions proposées aux problèmes présentés par les équipes projets et/ou les départements faisant appel à ce comité. Des comptes rendus systématiques documentent et tracent les décisions.

Le Comité Commercial : Ce Comité est chargé de définir les objectifs et les moyens à mettre en œuvre pour le lancement commercial du Naproxcinod. Il est constitué de membres issus des départements Commercial, R&D, Business Development et Finance. Il se réunit deux fois par mois et présente ses conclusions au comité de Direction. Des comptes rendus systématiques documentent et tracent les décisions.

Les Comités consultatifs :

Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités consultatifs regroupant des experts indépendants afin d'échanger sur des sujets divers liés notamment à ses activités de R&D et commerciales. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

Il existe plusieurs types de Comités Consultatifs dont :

Le « Scientific Advisory Board »: Ce comité a pour fonction de conseiller le Groupe dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement doit être poursuivi et promouvoir les contacts avec les principaux centres de recherche et développement et experts. Ce comité est constitué d'une équipe restreinte d'experts disponible sur demande pour répondre à des questions spécifiques. Ce comité se réunit généralement deux fois par an.

Le « Clinical Advisory Board » : Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités de consultation « ad hoc » constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés cliniques.

Le « Commercial Advisory Board » : Le Groupe organise régulièrement des réunions de Comités de consultation « ad hoc » constitués d'experts internationaux dans leur domaine afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour préparer la commercialisation et le marketing du Naproxcinod.

L'Assurance Qualité et la Direction Financière

Enfin, les autres acteurs du contrôle interne, en l'absence d'une unité d'Audit Interne, sont l'Assurance Qualité et la Direction Financière :

L'Assurance Qualité : Acteur majeur du contrôle interne, son rôle vise à mettre en place et maintenir un système de gestion de la qualité. Un tel système est établi à l'intention des clients du Groupe, afin de mettre ceux-ci en confiance, en leur donnant a priori des preuves que le Groupe a la capacité de leur apporter satisfaction. Par « client », il faut comprendre toute entité ayant des exigences quant à la conduite des activités du Groupe et de ses filiales (Autorités de régulation des activités boursières, Autorités d'enregistrement des produits pharmaceutiques, partenaires souhaitant acquérir ou co-développer une molécule NicOx,...).

Ce système de gestion de la Qualité repose sur deux axes :

- la définition et la maintenance de procédures standards décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles, administratives et financières ;
- la réalisation régulière et le suivi d'audits qualité, visant à évaluer de façon indépendante les activités tant des structures internes que des fournisseurs externes.

En l'absence d'une structure d'Audit Interne au sein de l'organigramme du Groupe, c'est l'Assurance Qualité qui procède aux travaux relevant de cette activité, à savoir : réaliser des Contrôles de type périodique sur les aspects opérationnels décrits ci-dessus.

La Direction Financière : Le Contrôleur Financier Groupe est chargé, sous l'autorité du Directeur Financier Groupe et en coordination avec l'Assurance Qualité et le Contrôle de Gestion, de l'optimisation du dispositif de contrôle interne.

Cette optimisation suppose :

- le maintien et l'amélioration des procédures administratives et financières existantes,
- la mise en place de nouvelles procédures le cas échéant,
- la mise à disposition d'outils informatiques adaptés.

Par ailleurs, la Direction Financière a vocation à réaliser les contrôles dits périodiques relatifs aux domaines comptables et financiers. Le Groupe ne disposant pas d'un service d'Audit Interne les tests d'existence sont confiés à une société externe garantissant indépendance et rigueur. L'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des procédures en vigueur est une démarche qui s'inscrit dans la durée; elle a été engagée en 2007, s'est poursuivie de manière progressive en 2008 et s'est intensifiée en 2009.

II.2.2. Gestion des risques

Le Groupe s'appuie dans sa gestion des risques, sur trois outils prépondérants qui complètent le dispositif de Contrôle Interne. Cette approche lui permet de tendre vers la conformité de la transposition de la 4ème et 7ème Directive Européenne en établissant notamment un processus spécifique de gestion des risques.

Le document de référence

NicOx réalise chaque année une réactualisation de son document de référence dans lequel est inclus un large chapitre sur les facteurs de risques. NicOx traite notamment des facteurs de risques tant business, financiers, environnementaux, commerciaux que technologiques.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture des risques. NicOx considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations de son groupe.

La cartographie des risques

Le Groupe utilise également des outils d'identification de risques en s'appuyant en premier lieu sur la matrice des points de contrôle proposée par le Guide d'Application comptable et financier défini par l'AMF. Au cours d'ateliers spécifiques, auxquels participent systématiquement le Contrôleur Financier Groupe et le Contrôleur de Gestion puis ponctuellement le Directeur Financier, la Directrice des Affaires Légales, la Directrice Comptable, le Responsable Informatique, la Directrice des Ressources Humaines et le Directeur de l'Assurance Qualité, les éléments de contrôles à améliorer sont identifiés puis cartographiés sous forme de facteurs de risques et enfin priorisés suivant le niveau de criticité de chacun d'entre eux. Méthodologiquement, la criticité d'un risque s'apprécie de manière relative en croisant les composantes Probabilité et Impact suivant une échelle de valeur que le Groupe définit. A la suite de cet exercice, le Groupe établit, après avoir hiérarchisé les facteurs de risques, une cartographie simplifiée des risques. Cette cartographie et les actions d'amélioration de la maîtrise des risques sont présentées au moins une fois par an au Comité d'audit.

La revue des procédures de contrôle interne par les Commissaires aux Comptes

Dans le cadre de leur mission d'intérim au cours du dernier trimestre de chaque année, les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de contrôle interne. La conclusion de ces travaux est présentée à la Direction Financière et permet aux acteurs du Contrôle Interne d'enrichir le dispositif d'identification des risques. Les réponses apportées par le management sont notamment rapprochées du plan d'action correctif.

II.2.3. Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

Les travaux sur les Risques et le Contrôle Interne sont présentés par la Direction Financière en Comité d'Audit deux fois par an et constituent un élément majeur de pilotage de la maîtrise des risques. Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

- travaux en relation avec le référentiel AMF (sélection des points de contrôle faisant l'objet d'une auto-évaluation, identification du périmètre des tests d'existence, proposition de plan d'action correctif, sélection des processus métiers devant faire l'objet d'une cartographie des risques),
- autres axes d'amélioration du Contrôle Interne regroupant, la mise à jour des procédures, l'amélioration des outils de gestion, l'amélioration de la sécurité et la confidentialité des données informatiques, la conduite d'audits par l'Assurance Qualité.

En décembre, sont présentés :

- les travaux réalisés au cours de l'année écoulée. Ce reporting rappelle les objectifs initiaux et les rapproche des résultats obtenus. Il met également à disposition tous les résultats détaillés permettant une analyse plus en profondeur des indicateurs présentés dans le Reporting général,
- les objectifs et l'agenda des travaux prévus pour l'année à venir.

En juillet, une situation intermédiaire est présentée aux membres du Comité d'Audit. Celle-ci indique l'avancement des travaux du Contrôle Interne de l'année en cours.

NicOx dispose désormais d'un historique détaillé des travaux du Contrôle Interne sous forme de matrices et de tableaux permettant de comparer les améliorations ou les éventuelles dégradations constatées depuis 2007.

II.3. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

II.3.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

Les comptabilités de NicOx SA, NicOx Research Institute Srl et NicOx Inc. sont tenues en interne sous la direction d'une Directrice comptable Groupe.

Les équipes sont composées, pour NicOx SA d'un Superviseur comptable et de deux comptables; pour NicOx Srl d'un Superviseur comptable et de deux comptables et pour NicOx Inc d'une comptable.

Ces équipes travaillent en collaboration avec un Contrôleur de Gestion Groupe et sont sous l'autorité du Contrôleur Financier Groupe lui-même sous l'autorité du Directeur financier Groupe.

Les systèmes prévisionnels

Le business plan : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes. Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel.

Le budget annuel : Chaque année au cours du dernier trimestre de l'exercice, la Direction financière du Groupe prépare, en étroite relation avec les directions opérationnelles, un budget annuel. Sur la base des objectifs stratégiques définis dans le business plan, le Comité de direction définit les objectifs du Groupe pour l'exercice à venir. Ces objectifs sont ensuite approuvés par le Conseil d'administration et diffusés aux directions opérationnelles. Les différentes directions opérationnelles évaluent leurs besoins détaillés en termes de dépenses opérationnelles, d'investissements et d'équipements, et de ressources humaines. Ces informations sont centralisées par le Contrôleur de gestion dans un outil informatique spécifique. Le budget est établi sur une base mensuelle puis consolidé par trimestre puis par année, et, pour les activités de recherche et développement et commerciale est construit

analytiquement par projet. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le budget finalisé est présenté au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque mois dans le cadre du reporting consolidé mensuel (cf. paragraphe ci-après).

Le « latest estimate » : processus de révision budgétaire réalisé trimestriellement. Il conduit à une actualisation des hypothèses budgétaires pour les trimestres suivants par comparaison entre les éléments réalisés depuis le début de l'année, et la prévision budgétaire initiale.

Le budget annuel et le « latest estimate » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers, disponibles sur l'Intranet sous un mode sécurisé, sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

II.3.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne » consolidé

Le système de « reporting interne » est fondé sur la collecte et la compilation de plusieurs types d'informations dans une seule base de données (BW) qui présente l'information croisée des systèmes comptables et analytiques (issue de l'ERP SAP), des retraitements (issus du logiciel de consolidation HFM-Hyperion) et des données budget/« latest estimate » de toutes les entités du Groupe. Ces données sont restituées grâce aux outils Business Object sous forme de rapports détaillés et de tableaux consolidés qui traduisent les écarts entre les éléments réalisés et les données prévisionnelles. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés à la fin de chaque trimestre.

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting consolidé mensuel (« Financial Flash Reporting »). Il se compose de différents états financiers analytiques condensés, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice.

Le reporting consolidé mensuel ou « Financial Flash Reporting », est mis à disposition des directions opérationnelles et du Comité de direction du Groupe, à chaque échéance mensuelle hors fin de trimestre. Ces documents sont à usage strictement interne et ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

A ces éléments de reporting mensuel, s'ajoute un reporting consolidé trimestriel (« Quarterly Financial Reporting »), version plus détaillée du « Financial Flash Reporting ».

Les revues analytiques trimestrielles (« Financial quarterly reviews »)

Sur la base du « Quarterly Financial Reporting », le Contrôleur Financier, le Contrôleur de gestion, ainsi que les différents responsables opérationnels, revoient ensemble les principaux flux et variations enregistrés sur la période. Une note est conjointement rédigée puis intégrée au « Quarterly Financial Reporting ».

Les reporting consolidés mensuels et trimestriels fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Ils constituent l'outil privilégié de suivi, de

contrôle et de pilotage du Comité de Direction. Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

Ces éléments de reporting et états financiers, disponibles par voie électronique sécurisée (intranet), sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

Les comptes sociaux et consolidés

Le système de reporting consolidé tel que décrit ci-dessus, et en particulier le reporting mensuel produit dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable mensuel, est la base à partir de laquelle sont établis les états financiers sociaux et consolidés. Les retraitements de consolidation sont comptabilisés sur une base trimestrielle.

Les procédures de remontée d'information des filiales vers la société mère ainsi que les procédures de clôtures comptables permettent l'élaboration des comptes consolidés réalisés par la société mère. Un calendrier de clôture est diffusé chaque année, ce qui permet aux différents services comptables de s'organiser pour fournir toutes les informations nécessaires dans les délais.

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base trimestrielle au 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de contrôle interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

Les comptes sociaux de chaque société du Groupe sont préparés uniquement au 31 décembre de chaque année et sont audités à cette même date. Chaque filiale prépare ses propres comptes sociaux selon les normes comptables locales en vigueur. Pour les besoins de la consolidation, les données sont retraitées selon les normes comptables du Groupe (IFRS depuis le 1er janvier 2005).

Depuis 2005, les Commissaires aux Comptes de la filiale italienne NicOx Srl. réalisent en complément de leur audit annuel des comptes sociaux, une vérification sur une base trimestrielle (loi Vieti). Par ailleurs, NicOx Srl est doté d'un organe de contrôle appelé « Collegio Sindacale » qui est chargé trimestriellement de vérifier que les obligations comptables, fiscales et sociales sont correctement réalisées.

L'activité opérationnelle de la filiale américaine NicOx Inc, qui a fortement progressé au cours de l'année 2008 / 2009 avec la préparation du lancement commercial du Naproxcinod, fait l'objet d'une revue par les Commissaires aux Comptes du Groupe.

II.3.3. Application du dispositif de contrôle interne et vérification de sa mise en œuvre

Application des procédures

Dans le cadre du projet « contrôle interne » qui a débuté en 2005, NicOx a redéfini et classé son référentiel de procédures, modèles et formulaires ; cet ensemble vise à décrire les processus et les principes directeurs de fonctionnement du Groupe et à en organiser les

chaînes de responsabilités, offrant aussi une meilleure couverture des risques. Trois types de procédures ont été définis ;

- Procédures générales de type « Policy »
- Procédures organisationnelles (attribution et partage des responsabilités)
- Procédures opérationnelles et de contrôle

Ces procédures ont notamment vocation à couvrir la maîtrise des processus opérationnels (Recherche, Développement, Business Développement, Gestion de projet, Commercial, Supply Chain), administratifs (Achats, Ressources Humaines, Informatique, Juridique), comptables et financiers (processus d'élaboration et de publication de l'information comptable et financière, trésorerie, élaboration budgétaire).

Chaque procédure est produite sous la responsabilité d'un Responsable de service ou de département, revue par des vérificateurs désignés et par l'Assurance Qualité et formellement approuvée par les directions opérationnelles et/ou le Directeur financier et/ou le Président du Conseil d'administration. La diffusion des procédures vers les services et les départements des sociétés du Groupe est approuvée dans ce même cadre.

La maintenance des procédures est assurée par les responsables de service ou de département qui les ont produites et est supervisée par l'Assurance Qualité ; les collaborateurs du Groupe sont informés régulièrement de la mise en place et la mise à jour des procédures par voie électronique (intranet) et au cours de réunions de présentation et de formation si nécessaire.

En 2009, afin de responsabiliser chacun au respect des procédures, certains collaborateurs de NicOx se sont vus attribuer un objectif individuel, base du calcul de leur rémunération variable, lié au « Respect des procédures internes »

Vérification de la mise en œuvre adéquate des procédures ou Contrôle Périodique

** Périmètre opérationnel*

Les travaux de contrôles périodiques portant sur les domaines opérationnels ont été réalisés par l'Assurance Qualité et sont détaillés dans le § II.4.5 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2009.

** Périmètre comptable et financier*

En 2009 le Groupe a réalisé :

- une mise à jour partielle de l'auto-évaluation du Guide d'Application comptable et financier (pilier 2) portant sur les processus qui n'avaient pas auto-évalués en 2008 (cf. paragraphe II.4.1.4 ci-après).
- une mise à jour complète de l'auto-évaluation portant sur les principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) et des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3)

L'auto-évaluation réalisée par le Groupe en 2008 avait permis d'identifier des points de contrôles jugés satisfaisant et certains points de contrôle jugés en dégradation. En 2009, le programme de tests d'existence a porté prioritairement sur ces points de contrôles. Ces

travaux sont détaillés dans le § II.4.1.3 consacré au Cadre de Référence AMF sur le Contrôle Interne.

En 2009, avec le changement des systèmes d'information, certaines procédures ont été revues et mises à jour.

Les Commissaires aux Comptes, le Comité d'audit ainsi que le Conseil d'administration sont associés à cette démarche pour laquelle une information régulière leur est présentée.

II. 4. Travaux menés en 2009 en matière de contrôle interne

Le Groupe a poursuivi en 2009 sa forte avancée en matière de contrôle interne notamment en améliorant la performance de ses outils informatiques, en réalisant des contrôles périodiques et en capitalisant sur les travaux 2007/2008 relatifs au cadre de référence AMF.

Ces travaux sur des aspects, aussi bien méthodologiques que techniques, décrits ci-après, poursuivent le même objectif de qualité de l'information de gestion.

II.4.1 Cadre de référence AMF sur le Contrôle Interne

Pour mémoire, le Groupe s'est conformé en 2007 aux recommandations de l'AMF contenues dans le Cadre de Référence sur le contrôle interne (communiqué le 22 janvier 2007 et complété par la communication du 9 janvier 2008 sur les aménagements de la réglementation financière au bénéfice des Valeurs Moyennes et Petites) et a procédé en 2009 à :

- la poursuite de la démarche de cartographie des risques portant sur le domaine comptable et financier,
- la revue de conformité au Cadre de Référence AMF sur le contrôle interne basée sur les 3 piliers indiqués ci-dessous.

Comme en 2007 et 2008, le Groupe s'est fait assister en 2009 par un prestataire externe pour la revue, d'un point de vue méthodologique, de cette démarche d'autoévaluation (piliers 1,2,3) et de réalisation des tests d'existence portant sur les éléments de points de contrôle du Guide d'Application comptable et financier (pilier 2).

En juillet 2009, une partie des travaux réalisés au cours du premier semestre ont été présentés au Comité d'Audit. En décembre 2009, les conclusions des travaux menés au cours de l'année 2009 ont été présentées au Comité d'audit.

En 2009, les actions suivantes ont été réalisées :

II.4.1.1 Réalisation du plan d'action

Suivant un plan d'action défini, le Groupe a travaillé en 2009 à la résolution des risques identifiés en 2007 et 2008 dans la cartographie des risques. A chaque point de contrôle déficient une personne a été affectée ainsi qu'un délai de résolution. Une grande majorité des risques identifiés ont été traités.

II.4.1.2 Cartographie des risques

* périmètre comptable et financier

En 2009, le Groupe a réactualisé la cartographie des risques réalisée en 2008 sur le périmètre des processus éligibles au cadre de référence comptable et financier.

D'un point de vue méthodologique, cette cartographie simplifiée a été réalisée sous forme d'ateliers d'identifications de facteurs de risques portant sur les 26 processus définis par l'AMF dans sa composante Guide d'Application (pilier 2).

La revue de conformité du Groupe au Cadre de Référence, a permis, dans sa composante Guide d'Application (pilier 2), de distinguer deux catégories de contrôles :

- ceux pour lesquels, une insuffisance dans la conception ou la formalisation a été observée,
- ceux pour lesquels, une auto-évaluation plutôt satisfaisante a été formulée.

Les éléments de contrôle à améliorer ont été cartographiés sous forme de facteurs de risques et priorisés suivant le niveau de criticité de chacun d'entre eux. Méthodologiquement, la criticité d'un risque s'est appréciée de manière relative en croisant les composantes Probabilité et Impact unitaire.

Parmi les 200 points de contrôles des 26 processus proposés par le guide d'application, le Groupe a identifié lors de l'autoévaluation 2009 21 facteurs de risques. 10 facteurs de risques ont été retenus sous forme de cartographie simplifiée (dont 1 nouveau par rapport à 2008). Dans l'absolu, ces 10 facteurs ne présentent pas de risques pouvant avoir une incidence significative sur l'application des instructions et orientations fixées par la Direction et sur la fiabilité des informations financières. Ils constituent des axes d'amélioration pour le Groupe.

L'autoévaluation réalisée en 2009 a permis de constater une amélioration générale par rapport à 2008 puisque sur un total de 21 risques identifiés (dont un nouveau en 2009) le nombre :

- de facteurs de risques « critique » est passé de 1 en 2008 à 0 en 2009
- de facteurs de risques « fort » est passé de 7 en 2008 à 6 en 2009
- de facteurs de risques « modéré » est resté à 4 en 2009 comme en 2008
- de facteurs de risques « faible » est passé de 6 en 2008 à 7 en 2009
- de facteurs de risques « non significatif » est passé de 2 en 2008 à 4 en 2009

En effet, alors que le nombre de risques identifiés en 2009 reste quasi identique par rapport à 2008, on note une diminution de la criticité de ces risques au profit d'une augmentation des risques jugés « faibles » et « non significatifs ».

Le Groupe a réalisé une matrice de suivi de ces facteurs de risques. L'ordre de priorité des facteurs de risques ainsi exposé dans la cartographie, commandera la définition du plan d'actions 2010 de remise à niveau des points de contrôle (cf. § II.5.1).

* périmètre opérationnel

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction avait décidé en 2008 d'étendre progressivement sa démarche de cartographie des risques à des processus autres que « supports » en sélectionnant comme processus important de l'organisation de la société, l'évaluation de « la pratique de l'externalisation d'activités de développement dans un environnement réglementaire ». Cependant, la Direction a opté début 2009 de remplacer l'évaluation de ce processus par la préparation à une « GCP Inspection Readiness » susceptible d'être réalisée par les autorités réglementaires suite à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du Naproxcinod. Pour ce faire la Direction a constitué un groupe de projet «GCP Inspection project Team » dont le rôle est de préparer le Groupe à une inspection des autorités réglementaires consécutive à la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du Naproxcinod. (cf. paragraphe II.5.5)

II.4.1.3 Tests d'existence

L'autoévaluation réalisée par le Groupe en 2008 avait permis d'identifier 83 points de contrôle jugés « satisfaisant » et 3 points de contrôle jugés en « dégradation ». Le programme de tests d'existence mis en place en 2009 a porté sur ces points de contrôle.

Les résultats de ces tests ont fait apparaître que 56% des tests ont été jugés « satisfaisants », 29 % « moyens » et 15 % « non satisfaisants ». Les tests jugés « moyens » et « non satisfaisants » ont principalement porté sur une déficience de documentation des processus informatiques, ce point d'amélioration étant prévu au plan d'action 2010.

S'agissant, des éléments de contrôle auto-évalués favorablement en 2009, et suivant les recommandations de l'AMF, un programme de tests d'existence sera réalisé en 2010 afin de donner une certaine matérialité à cette auto-évaluation.

II.4.1.4 Mise à jour de l'autoévaluation des piliers 1,2,3

La pérennité du dispositif de contrôle interne de NicOx suppose sa mise à jour régulière se traduisant par les ré-autoévaluation des piliers 1,2,3. Pour 2009, le Groupe a pu constater une amélioration globale par rapport à 2008, comme il avait pu également le constater entre 2008 et 2007.

* Les résultats de la ré-autoévaluation complète des principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) ont montré une amélioration générale de 6% par rapport à 2008 portant principalement sur la gestion des risques, les activités de contrôle ainsi que sur l'organisation et les responsabilités.

* La ré-autoévaluation partielle du guide d'application des processus comptables et financiers (pilier 2) a porté sur les processus qui n'avaient pas été testés en 2008 (soit 13 processus sur 26, représentant 103 points de contrôle sur un total de 200 points de contrôle, soit 334 points de contrôle clefs sur un total de 703 proposés par le guide d'application)

Le Groupe a noté :

- une amélioration de 7 % par rapport à 2008
- une évaluation identique pour 92 % par rapport à 2008

- une détérioration de 1% par rapport à 2008

* La ré-autoévaluation complète des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3) a permis de constater une amélioration générale de 25% par rapport à 2008 sans constater de dégradation.

II.4.1.5 Mise à jour des procédures comptables et financières

Consécutivement à l'implémentation en 2008 des nouveaux systèmes d'information, 3 procédures majeures relatives aux processus comptables et financiers ont été mises à jour et publiées au cours de l'année 2009 :

- FIN07 – Budget Preparation and Budget Monitoring
- FIN04 – Disbursements
- FIN06 – Financial Information Disclosure

Deux autres procédures majeures ont été rédigées en 2009 et seront publiées au cours du 1er trimestre 2010 :

- FIN05 – Financial Information Recording Procedure
- GA04 – Procurement policy

II.4.2 Schéma Directeur Informatique

Le Schéma Directeur Informatique initié fin 2006 / début 2007 a servi de base pour poursuivre en 2009 les objectifs :

- de mises en place de nouveaux systèmes d'information,
- d'amélioration de la sécurité et des réseaux.

Une mise à jour triennale est d'usage. En 2010, le Groupe a prévu d'évaluer si une réactualisation est nécessaire.

II.4.3 Système d'information comptable et financier

Suite au déploiement en 2008 des outils de gestion SAP (ERP) et HFM Hypérion (Consolidation), conformément au Schéma Directeur Informatique et après une phase de formalisation de ses besoins en terme d'outils de gestion sous forme de cahier des charges suivie d'un appel d'offres auprès de plusieurs prestataires, le Groupe a procédé en 2009, à la mise en place d'une solution de reporting Business Intelligence (Business Object),

Le déploiement au niveau groupe de cet outil de reporting en 2009 a permis de répondre aux exigences de croissance du Groupe en permettant de présenter de façon automatisée, sécurisée et rapide l'information financière. Cette solution a permis notamment une amélioration de la productivité, de la fiabilité et de la qualité de l'information comptable et financière et a contribué à l'amélioration de la traçabilité de l'information ainsi qu'à la création de pistes d'audit.

Consécutivement à l'achèvement de ce projet décisionnel Business Object, le Groupe envisage de se doter en 2010 d'un outil d'élaboration budgétaire afin de compléter son offre Business Intelligence.

A ce titre, le Groupe a procédé en 2009 :

- à la formalisation de ses besoins sous la forme d'un cahier des charges réalisé par un prestataire externe,
- à un appel d'offre auprès de trois prestataires experts dans ce domaine pour l'implémentation de la solution.

II.4.4 Architecture réseaux et sécurité

Le Groupe a poursuivi en 2009 un vaste programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif de sécurité et de ses serveurs, qui s'est décliné plus précisément dans :

- la mise en place des premiers serveurs virtuels ESX (pour plus de stabilité et de sécurité),
- l'installation d'une application de gestion des mots de passe à hauts privilèges,
- l'installation d'une station de supervision applicative,
- la mise à jour de l'antivirus,
- la mise en production (backoffice) de l'USAM (logiciel de gestion des accès aux actifs hardware, software et de données) et la création des rapports de contrôles (SAP, Active Directory),
- la décommission des anciens serveurs finance

II.4.5 Les travaux menés par l'Assurance Qualité

II.4.5.1 Audits

Poursuivant ses activités afin de répondre aux exigences réglementaires et internes, l'Assurance Qualité a :

- continué le développement du système documentaire du Groupe; au 31 décembre 2009, on recense 73 procédures standard en vigueur (60 en 2008) et 246 documents maîtrisés leur étant reliés (145 en 2008).
- conduit des audits internes suivant 2 axes complémentaires :
 - * un axe pour évaluer l'adéquation des procédures et leur application au sein des départements de NicOx,
 - * un axe pour évaluer le respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants/fournisseurs

A ce titre, 30 audits internes ont été réalisés en 2009 (sur 40 prévus originellement). 5 audits prévus en décembre 2009 ont été repoussés au début 2010. 77% de ces 30 audits (soit 23) concernent le second axe. Ces derniers ont été réalisés par des consultants spécialisés. Le suivi des actions correctives éventuelles qui en découlent est enregistré et tracé jusqu'à résolution par les départements concernés.

Ces audits n'ont pas identifié de déficiences critiques mais seulement des axes d'amélioration.

II.4.5.2 GCP inspection Readiness

Par ailleurs, l'Assurance Qualité a travaillé activement en 2009 à améliorer l'état de préparation du personnel du Groupe à affronter une éventuelle inspection des Autorités de tutelle en matière de recherche biomédicale et d'enregistrement de produits pharmaceutiques. Pour ce faire une équipe multidisciplinaire formée de 11 groupes a été composée, se réunissant régulièrement avec des objectifs individuels et quantifiés. Le projet s'est articulé en 4 phases. En 2009 les deux premières phases visaient à permettre :

- d'obtenir 100 % de conformité aux objectifs fixés (72 % à fin décembre 2009)
- de définir les modalités pratiques d'une inspection GCP en préparant à la fois la documentation nécessaire et en formant le personnel du Groupe pour répondre aux questions des inspecteurs

Les phases 3 et 4 qui se dérouleront en 2010 sont détaillées dans le paragraphe II.5.5.

II. 5. Axes d'amélioration 2010 en matière de contrôle interne

II.5.1 Poursuite du projet Cadre de référence AMF

* Le Groupe entend déployer et suivre le nouveau plan d'action 2010 de remise à niveau des éléments de contrôle précédemment évalués et à améliorer. Ce plan d'action reprendra également les risques identifiés par les Commissaires aux Comptes au cours de leur revue d'Intérim.

* Un nouveau programme de tests d'existence est prévu tout au long de l'année 2010. Ce programme comprendra un plus grand nombre de tests et couvrira un champ de points de contrôle plus étendu notamment au sein de la filiale américaine.

* La validité et la pérennité de la démarche cadre de référence AMF, supposent une mise à jour continue, et au minimum annuelle des processus d'auto-évaluation et de documentation du Contrôle Interne comptable et financier. La prochaine réactualisation est prévue pour le dernier trimestre 2010. Elle portera sur les processus qui n'avaient pas fait l'objet d'une mise à jour de l'autoévaluation en 2009.

* Enfin, le Groupe poursuivra la mise à jour des procédures comptables et financières.

En décembre 2010, un bilan de la démarche décrite précédemment, sera présenté au Comité d'audit et aux Commissaires aux Comptes.

Par ailleurs, l'AMF a constitué en octobre 2009 un groupe de travail chargé de réfléchir sur le Contrôle Interne. Les conclusions de ces travaux sont prévues au cours de l'été 2010. NicOx examinera les recommandations dressées par ce groupe de travail sur le Contrôle Interne afin d'en évaluer les impacts sur son dispositif actuel.

II.5.2 Déploiement de l'outil d'élaboration budgétaire

Tel que décrit au paragraphe II.4.3, le Groupe envisage de se doter en 2010 d'un outil d'élaboration budgétaire afin de compléter son offre Business Intelligence.

Suite à l'appel d'offre réalisé en 2009 sur ce projet, la sélection du prestataire ainsi que l'implémentation de cette solution sont prévues courant 2010.

II.5.3 Architecture réseaux et sécurité informatique

Le Groupe entend poursuivre en 2010 son programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif de sécurité informatique et de ses serveurs. Le programme des travaux à réaliser se détaille de la façon suivante :

- Finalisation de la mise en place de l'infrastructure de gestion des serveurs virtuels,
- Installation et configuration d'une plateforme de consolidation et de corrélation des logs de tous les équipements du Système d'Information.
- Mise à jour globale du WAN de NicOx vers la technologie MPLS (avec firewall et IDS sur chaque site)
- Mise en place d'une infrastructure de réplication de données inter-sites.
- Mise en production auprès des utilisateurs de l'USAM (logiciel de gestion d'accès)
- Installation et mise en place d'un portail utilisateur pour gérer les mots de passe Active Directory.
- Réalisation d'un inventaire physique des équipements informatiques

Par ailleurs, une attention toute particulière sera portée au cours du 1er trimestre 2010 à la documentation des nouvelles architectures réseaux et sécurité informatique réalisées en 2009.

II.5.4 Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Pour 2010, sont déjà prévus environ une trentaine d'audits qui concernent l'évaluation du respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants/fournisseurs du Groupe.

La diminution en 2010 du nombre d'audits par rapport à 2009 s'explique notamment par la fin des études cliniques du Naproxinod et par la volonté de l'Assurance Qualité de poursuivre le projet spécifique de préparation à une inspection par les autorités réglementaires de tutelle.

II.5.5 Poursuite de la préparation du Groupe à une inspection par les autorités de tutelles

Sous la responsabilité de l'Assurance Qualité, les travaux de préparation à une inspection des autorités seront poursuivis et finalisés sur le premier trimestre 2010 par le « GCP Inspection Readiness Team ». Cela se traduira notamment par la réalisation d'une « Mock Inspection », (ou « inspection à blanc » correspondant à la phase 3 du projet et par la mise en place d'actions correctives suite à cette inspection (phase 4). Enfin, une procédure opératoire spécifique à l'organisation d'une inspection devrait être également publiée.

II.5.6 Extension de la démarche de cartographie aux autres processus métiers

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction a prévu d'étendre progressivement sa démarche de cartographie des risques à d'autres processus que ceux couvrant le périmètre comptable et financier.

En 2010, cette extension sera articulée autour de trois axes :

- Cartographie des risques additionnels consécutifs à la « Mock Inspection » révélant des risques non identifiés par le « GCP Inspection Readiness Team » dans ses travaux de préparation à une inspection des autorités (2ème et 3ème trimestres).
- Cartographie des risques liés à la gestion organisationnelle induite par le lancement du Naproxcinod notamment sur les aspects organisationnels en matière de Pharmacovigilance, de statut pharmaceutique, de responsabilités sur la distribution du médicament (1er semestre).
- Cartographie des risques listés dans le document de référence. Au nombre d'une vingtaine ces facteurs de risques seront qualifiés en croisant leur impact et leur probabilité. Puis leur criticité sera évaluée par les membres du Comité de Direction au cours du 3ème trimestre.

Sous la responsabilité conjointe de l'Assurance Qualité et de la Direction Financière, ces cartographies seront réalisées afin de préparer le Groupe à sa transformation de société de Biotechnologie à celle de groupe Pharmaceutique. Cette démarche pourra se réaliser grâce à l'appui d'un prestataire externe qui accompagnera le Groupe dans sa démarche méthodologique. Les conclusions de cette cartographie devront permettre la prise de décisions opérationnelles afin de limiter les risques ainsi identifiés.

III – LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

Directeur général

La Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur Général. Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la Direction générale est effectué par le Conseil d'administration lors de la désignation de son Président. Les actionnaires et les tiers en sont informés dans les conditions réglementaires. L'option retenue par le Conseil d'administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'administration ou à l'expiration du mandat du Directeur Général. Lorsque la direction générale de la société est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions relatives au Directeur Général lui sont applicables.

Le Conseil d'administration, lorsqu'il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat qui ne peut excéder celle du mandat du Président. Il détermine sa rémunération. Le Directeur Général doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Le Directeur Général représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

L'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2005 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi qui venait à expiration à l'issue de cette assemblée pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 2 juin 2005, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 2 juin 2005, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à six années prenant fin à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2005.

Dès lors, direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de la délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005.

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président-Directeur général, résultent de l'article 4 du règlement intérieur du Conseil d'administration qui dispose :

« Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs »

Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;*
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;*
- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligation ;*
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeur ;*

- e) *l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) *les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) *l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

Absence de directeurs généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeur Général délégué.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés au Directeur Général délégué. Le Conseil fixe sa rémunération. Lorsque le Directeur Général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les Directeurs Généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général. Le nombre maximum des Directeurs Généraux délégués est fixé à cinq.

Les Directeurs Généraux délégués doivent être âgés de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général délégué sera nommé.

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

IV – CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 21.2.5 du Document de référence. Elles figurent à l'article 19 des statuts de la Société.

V – INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L.225-100-3 DU CODE DE COMMERCE

Les informations visées à l'article L.225-100-3 du Code de commerce figurent aux chapitres 10, 18, 21 et à la section 15.1 du Document de référence.

Conséquences d'un changement de contrôle de la société sur les principaux accords

Après examen des principaux accords de la Société, il apparaît que les accords suivants pourront se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées :

- Accord exclusif de licence, développement et commercialisation du 20 mars 2006 avec la société Merck: en cas de changement de contrôle de la Société, et sous certaines conditions (changement de contrôle au profit d'un concurrent), la Société cessera de participer directement au programme de recherche, et perdra la possibilité d'exercer l'option de co-promouvoir les produits issus de la collaboration. Par ailleurs, dans une telle hypothèse, Merck aura la possibilité de mettre fin à l'accord de co-promotion aux Etats-Unis et en Europe dans l'hypothèse où un tel accord aurait été conclu ;
- Accord de recherche et développement et de licence du 28 avril 2004 avec la société Ferrer : possibilité pour chacune des parties de résilier le contrat dans l'hypothèse d'un changement de contrôle qui n'a pas fait l'objet d'un accord préalable, lequel accord ne peut être refusé arbitrairement.

Fait à Sophia-Antipolis,
Le 4 mars 2010
Le Président Directeur Général
Michele Garufi

16.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne

NICOX

Société Anonyme

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

**Rapport des Commissaires aux Comptes
établi en application de l'article
L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président
du Conseil d'Administration de la société NICOX**

Exercice clos le 31 décembre 2009

Ernst & Young
408 Avenue du Prado
13008 Marseille

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10 place de la Joliette
13002 Marseille

NICOX

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

**Rapport du Commissaire aux Comptes établi
en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce
sur le rapport du Président du Conseil d'Administration de la Société NICOX**

Exercice clos le 31 décembre 2009

Aux Actionnaires,

En notre qualité de Commissaires aux Comptes de la société NICOX et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du Conseil d'Administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37, relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du Conseil d'Administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du Conseil d'Administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Marseille, le 4 mars 2010

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young

Deloitte & Associés

Jérôme MAGNAN

Hugues DESGRANGES

17. SALARIES

17.1 Rapport social

Effectifs

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

	<u>Au 31 décembre 2009</u>	<u>Au 31 décembre 2008</u>	<u>Au 31 décembre 2007</u>
Recherche et Développement	89	97	84
Autres services	39	36	33
Total.....	128	133	117

Au 31 décembre 2009, le Groupe employait 128 personnes (123 personnes en contrat à durée indéterminée et 5 personnes en contrat à durée déterminée et 126 personnes à plein temps et 2 à temps partiel), (68 en France dont 2 à temps partiel, 44 en Italie et 16 aux Etats-Unis), dont 89 personnes en recherche et développement et 39 personnes à la Direction et dans les services administratifs. Au cours de l'exercice 2009, le Groupe a recruté 11 personnes, et il y a eu 16 départs (dont 9 fins de contrats à durée déterminée, 6 démissions et un licenciement). Le rapport charges de personnel/effectif total s'est élevé à 151 148 euros en 2009. Pour les besoins de ce calcul, la charge de bons de souscription d'actions attribuée aux non-employés a été retraitée.

Le Groupe favorise chaque fois que le marché de l'emploi le permet, un recrutement dans le bassin d'emploi régional. Ses filiales italienne et américaine pratiquent la même approche.

Organisation du temps de travail

En vertu de la loi no 98-461 du 13 juin 1998 d'orientation et d'incitation relative à la réduction du temps de travail et de la loi no 2000-37 du 19 janvier 2000 relative à la réduction négociée du temps de travail, la Société NicOx S.A. avait conclu, le 20 juillet 2001, un accord de réduction du temps de travail.

Cet accord a été dénoncé en janvier 2003, un nouvel accord est entré en vigueur au 1er janvier 2004. Il prévoit une organisation du travail modulée en fonction des populations concernées : un forfait de 218 jours pour les cadres des groupes 8 à 11 de la convention collective de l'industrie pharmaceutique et, pour les autres salariés, une durée hebdomadaire fixée à 37 heures, compensée par l'attribution de 11 jours de congé supplémentaires dont la moitié est fixée par l'employeur et le solde à la discrétion des salariés.

En 2009, 569,50 heures supplémentaires ont été constatées.

L'absentéisme pour l'année 2009 s'est élevé à 2,54 %.

Rémunérations

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2009 se sont élevées à €20 062 000.

Les charges salariales du Groupe, pour l'exercice 2009, se sont élevées à €10 462 000. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2009, €3 940 000.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de €5 351 000 sur l'exercice dont €3 247 000 au titre de l'attribution d'actions gratuites, €1 389 000 au titre de l'attribution d'options de souscription d'actions, et €715 000 au titre de l'attribution de bons de souscription d'actions.

Compte-tenu du fait qu'elle ne dégage pas encore de bénéfices, la Société n'est pas soumise à la loi sur la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise. Elle n'a pas mis en place d'accord d'intéressement.

Le Groupe veille au respect de l'égalité professionnelle entre femmes et hommes : son effectif se répartit entre 66% de femmes et 34% d'hommes. Les femmes représentent 58% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 63% de femmes et 37% d'hommes, et les femmes représentent 55% de l'effectif cadre.

Relations professionnelles

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

Conditions d'hygiène et de sécurité

L'activité de la Société en France étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler. La Société a procédé également à la mise en place d'un CHSCT avec lequel des réunions trimestrielles sont organisées; La filiale italienne, où se trouve le centre de recherche, respecte les normes de sécurité de la loi italienne.

Formation

Le Groupe a consacré en 2009 une somme de €75 689 à la formation de ses salariés, dont une somme de €59 136 pour les salariés de NicOx SA.

Emploi et insertion des travailleurs handicapés

La Société n'emploie pas de travailleurs handicapés, elle a versé en 2009 une contribution d'un montant de €13 936 à l'AGEFIPH. La Société a signé au 3^e trimestre 2009 un contrat avec un ESAT (Etablissement et Service d'Aide par le Travail) à qui elle sous-traite l'activité d'entretien des locaux.

Œuvres sociales

La Société a versé pour l'année 2009 à son Comité d'entreprise un budget d'œuvres sociales de €57 200.

Importance de la sous-traitance

Le Groupe, pour mener à bien son programme de recherche, développe une approche de partenariat avec de nombreux centres de recherche ou universités, ou consultants indépendants. Il recourt ponctuellement au travail temporaire.

Participation des salariés au capital social

Au 31 décembre 2009, 220 368 actions étaient détenues sous forme nominative par des salariés de la Société, dont 194 000 actions au sens de l'article L. 225-102 du Code de commerce (actions gratuites en cours de période de conservation), soit 0,31% du capital social et des droits de vote.

Equipe dirigeante

Les informations relatives au Comité de direction figurent aux sections 14.1 et 15.1.3 du présent document.

17.2 Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites

17.2.1 Participations

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 28 février 2010
Michele Garufi	761 057
Göran Ando	0
Frank Baldino	1
Jean-Luc Bélingard	1
Vaughn Kailian	1
Jorgen Buus Lassen	13 853
Bengt Samuelsson	36 143
TOTAL	811 056

Au 28 février 2010, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détiennent 811 056 actions, soit 1,12% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2010, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Il est précisé que la Société n'a pris aucune participation dans une société tierce au cours de l'exercice écoulé.

17.2.2 Bons de souscription d'actions

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 680 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de six autorisations permettant de souscrire au total, après ajustement conformément aux prescriptions légales suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenues les 16 février 2007 et 23 décembre 2009, 787 044,10 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 1,09% du capital de NicOx

SA sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2010, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de ses filiales n'est titulaire de BSA.

Il est précisé que le nombre d'actions auquel donnent droit les BSA a été ajusté conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009. Cet ajustement a été réalisé sans arrondi, en appliquant un coefficient de 1,131 au nombre d'actions pouvant être souscrites par chaque titulaire pour chaque attribution, le dit coefficient de 1,131 a été calculé sur la base de la méthode suivante : rapport entre la valeur du droit préférentiel de souscription et la valeur de l'action après détachement de ce droit, telles qu'elles ressortent de la moyenne des premiers cours cotés sur Euronext pendant toutes les séances incluses dans la période de souscription.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2009 :

Date de l'autorisation	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs, experts et consultants	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	130 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	2 juin 2005	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	1 ^{er} juin 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	4,08	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	120 000	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre ⁽¹⁾	144 011,10	168 013	158 340	158 340	158 340

- (1) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

Au cours de l'exercice 2009, 40 000 bons ont été exercés, ce qui a généré l'émission de 42 442 actions nouvelles représentant une augmentation de capital nominale de 8 488,40 euros.

17.2.3 Options de souscription d'actions

A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 23 décembre 2009, et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement, à l'unité supérieure, du nombre des actions sous options par application d'un coefficient d'ajustement de 1,131, lequel a été calculé comme il est dit à la section 17.2.2 du présent document. Cet ajustement s'ajoute à un précédent ajustement réalisé conformément à la réglementation applicable suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007.

En conséquence, le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 285 179 options de souscription d'action en circulation au 28 février 2010 s'élève à 1 481 473.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 1 135 610 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2009 s'élevait à 1 341 362.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 28 février 2010, détiendrait après cette émission potentielle de 1 481 473 actions nouvelles environ 0,98% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2010, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de travailler pour NicOx. Ainsi, le bénéficiaire dont le contrat est rompu, quels qu'en soient le motif et l'auteur, dispose d'un délai de 90 jours calendaires, à compter du jour de notification de la rupture de son contrat de travail, pour exercer les options qu'il est en droit de lever. Les options auxquelles il peut prétendre s'apprécient le jour de notification de la rupture de son contrat de travail.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 28 février 2010 :

Options en circulation au 28 février 2010

Autorisation par l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'administration attribuant les options	Nombre d'options allouées par le Conseil	Prix de souscription par option	Options de souscription d'actions en circulation	Nombre d'actions souscrites par les mandataires sociaux	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les onze premiers attributaires salariés (3)	Point de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites	Options de souscription d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions pouvant être souscrites après ajustement (2)
05/06/2002	19/10/2004	84 700	3,60	41 000	-	49 208	19/10/2007	18/10/2010	(1)	40 706	6 000	49 208
	20/12/2004	16 900	3,63	2 029	-	-	20/12/2007	19/12/2010	(1)	14 194	1 500	2 438
	06/04/2005	207 000	4,08	121 862	48 005	60 012	06/04/2008	05/04/2011	(1)	75 846	14 000	146 263
	02/06/2005	227 500	4,10	188 000	96 009	117 617	02/06/2008	01/06/2011	(1)	3 184	36 500	225 628
01/06/2005	02/06/2005	186 500	4,10	63 459	-	18 003	02/06/2008	01/06/2011	(1)	120 653	10 000	76 185
	05/07/2005	156 000	3,93	48 304	-	57 973	05/07/2008	04/07/2011	(1)	14 000	94 500	57 973
	13/10/2005	24 200	4,07	18 656	-	-	13/10/2008	12/10/2011	(1)	5 883	-	22 396
	15/12/2005	15 000	3,53	-	-	-	15/12/2008	14/12/2011	(1)	18 003	-	-
	30/01/2006	311 000	3,49	227 269	64 206	100 218	30/01/2009	29/01/2012	(1)	31 466	56 500	271 602
	25/07/2006	36 600	9,98	33 600	-	-	25/07/2009	24/07/2012	(1)	-	3 000	40 332
	25/10/2006	52 000	11,44	38 100	-	19 804	25/10/2009	24/10/2012	(1)	-	13 900	45 733
	29/03/2007	51 700	17,44	51 700	-	-	29/03/2010	28/03/2013	(1)	-	-	58 476
01/06/2006	23/05/2007	94 600	20,63	84 000	-	28 275	23/05/2010	22/05/2013	(1)	-	10 600	95 013
	27/07/2007	15 000	18,14	10 500	-	-	27/07/2010	26/07/2013	(1)	-	4 500	11 876
	26/10/2007	61 500	16,62	49 500	-	-	26/10/2010	25/10/2013	(1)	-	12 000	55 988
	18/12/2007	18 000	12,26	18 000	-	-	18/12/2010	17/12/2013	(1)	-	-	20 359
	23/01/2008	68 800	10,66	61 900	-	6 334	23/01/2011	22/01/2014	(1)	-	6 900	70 023
	03/04/2008	8 100	9,37	5 400	-	-	03/04/2011	02/04/2014	(1)	-	2 700	6 108
	29/05/2008	15 000	11,70	15 000	-	-	29/05/2011	28/05/2014	(1)	-	-	16 965
17/06/2009	17/02/2010	15 300	8,76	15 300	-	-	25/07/2011	24/07/2014	(1)	-	-	17 307
17/06/2009	17/02/2010	191 600	5,53	191 600	-	-	17/02/2013	16/02/2016	(1)	-	-	191 600
TOTAL		2 687 100		1 285 179	208 220	473 646				323 935	272 600	1 481 473

(1) souscription.

(2) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

(3) Il est précisé que trois salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2009 :

Il est précisé que le calcul permettant la détermination des dix salariés concernés a été effectué non en fonction du nombre d'options attribuées, mais en fonction du nombre d'actions auxquelles ces options donnent droit, étant précisé que le nombre d'actions a été ajusté conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenu le 23 décembre 2009.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS (1)	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action en euros	Plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	-	-	-
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les onze (1) salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	35 552 options correspondant à 37 723 actions	2,78	Assemblée Générale du 5 juin 2002 Assemblée Générale du 1 juin 2005

(1) Il est précisé que trois salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

17.2.4 Actions gratuites

A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenue le 23 décembre 2009, conformément aux dispositions du règlement du plan d'actions gratuites, les droits des bénéficiaires d'actions gratuites en cours de période d'acquisition ont été ajustés à l'unité inférieure en appliquant un coefficient de 1,131 calculé comme il est dit à la section 17.2.2 du présent document.

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 28 février 2010 :

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation ⁽¹⁾	Actions acquises	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	41 000	-	148 900	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	10 200	164 780	-	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	-	-	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	-	-	16 965	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	33 700	145 993	-	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	6 800	111 049	-	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	-	13 572	-	29 mai 2012	N/A	22 mai 2007
25 juillet 2008	14 000	-	15 834	-	25 juillet 2010	25 juillet 2012	22 mai 2007
25 juillet 2008	7 000	-	7 917	-	25 juillet 2012	N/A	22 mai 2007
21 octobre 2008	5 800	-	6 558	-	21 octobre 2010	21 octobre 2012	22 mai 2007
21 octobre 2008	1 800	-	2 035	-	21 octobre 2012	N/A	22 mai 2007
22 janvier 2009	223 500	38 707	211 003	-	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	9 517	156 157	-	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
2 avril 2009	13 600	-	15 379	-	2 avril 2013	N/A	22 mai 2007
28 juillet 2009	4 360	-	4 927	-	28 juillet 2011	28 juillet 2013	17 juin 2009
28 juillet 2009	9 000	-	10 178	-	28 juillet 2013	N/A	17 juin 2009
17 février 2010	234 200	-	234 200	-	17 février 2012	17 février 2014	17 juin 2009
17 février 2010	217 700	-	217 700	-	17 février 2014	N/A	17 juin 2009
Total	1 569 060	139 924	1 317 282	215 865			

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

Le Conseil d'administration a décidé, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, que s'agissant des attributions à intervenir à compter du 1er janvier 2008, l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées serait subordonnée à l'accomplissement, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs de la Société fixés pour l'année au cours de laquelle le Conseil d'administration a décidé de l'attribution, ceci impliquant que les bénéficiaires ne recevront pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition applicable, dans l'hypothèse où la condition précitée ne serait pas remplie à la fin de l'année considérée. Il est précisé, s'agissant des attributions allouées en 2009, que celles-ci sont devenues définitives suite à la

constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 17 décembre 2009 que les objectifs de la Société fixés pour 2009 ont été atteints au-delà de 70%.

Nonobstant la décision de principe précitée du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a, les 25 juillet 2008 et 22 janvier 2009, décidé de procéder à l'attribution sans condition de respectivement 21 000 actions au bénéfice de six salariés du groupe ayant atteint de dix ans d'ancienneté en 2008, et 7 000 actions au bénéfice de trois salariés du groupe atteignant dix ans d'ancienneté en 2009. Le Conseil a ainsi décidé que l'acquisition définitive de ces actions au bénéfice de ces salariés ayant dix ans d'ancienneté dans le groupe ne serait pas subordonnée à des critères de performance.

Il est précisé que le Conseil a décidé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions représentant, au 31 décembre 2009, 399 922 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres attributions représentant 482 084 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation.

Il est précisé que le Conseil d'administration du 23 janvier 2009 ayant attribué des actions gratuites au Président Directeur Général, il a été attribué concomitamment des actions gratuites à l'ensemble des salariés du groupe (à l'exception, toutefois, des salariés liés par un contrat à durée déterminée), conformément au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF tel que mis à jour en décembre 2008.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2009 :

ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES DURANT L'EXERCICE AUX DIX SALARIES AYANT REÇU LE PLUS GRAND NOMBRE D' ACTIONS GRATUITES	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, <u>durant l'exercice</u> , aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale) (1)	160 652 (2)	Assemblées Générales du 22 mai 2007 et du 17 juin 2009
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les onze (1) salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	190 000 (2)	Assemblée Générale du 22 mai 2007

- (1) Il est précisé que deux salariés ayant définitivement acquis le même nombre d'actions gratuites, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.
- (2) Le nombre d'actions indiqué dans le tableau est ajusté suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009.

17.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Actionnariat de la Société

A la connaissance de la Société, l'actionnariat de la Société est le suivant :

	Au 31 décembre 2009			Au 31 décembre 2008			Au 31 décembre 2007		
	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
Fond Stratégique d'Investissement (FSI)	3 952 574	5,48	5,48	-	-	-	-	-	-
Oppenheimer Funds	2 294 831	3,18	3,18	2 355 667	4,96	4,96	11 794 612	24,94	24,94
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 000	1,87	1,87	1 350 135	2,84	2,84	1 350 135	2,86	2,86
Blom Bank (Switzerland)	1 008 044	1,40	1,40	-	-	-	-	-	-
Bellevue Asset Management AG	1 000 000	1,39	1,39	-	-	-	-	-	-
Norges Bank Investment Management	747 600	1,04	1,04	-	-	-	-	-	-
UBS Zurich	620 190	0,86	0,86	-	-	-	-	-	-
Crédit Suisse Asset Management	350 000	0,48	0,48	-	-	-	-	-	-
Oddo Asset Management S.A.	317 400	0,44	0,44	-	-	-	-	-	-
Fortis Bank NV/SA	279 899	0,39	0,39	-	-	-	-	-	-
Pictet & Cie	265 893	0,37	0,37	-	-	-	-	-	-
AXA Investment Managers (Paris)	240 500	0,33	0,33	-	-	-	-	-	-
Société Générale Bank & Trust	224 400	0,31	0,31	-	-	-	-	-	-
Crédit Agricole Asset Management (Paris)	215 802	0,30	0,30	-	-	-	-	-	-
Crédit Agricole Suisse S.A.	213 200	0,30	0,30	-	-	-	-	-	-
HSBC Private Bank (Luxembourg) S.A.	202 300	0,28	0,28	-	-	-	-	-	-
Groupe Healthcap	-	-	-	576 600	1,21	1,21	576 600 ⁽¹⁾	1,22	1,22
AQR Capital Management ⁽²⁾	-	-	-	926 513	1,95	1,95	926 513	1,96	1,96
QVT Fund LLP	-	-	-	1 818 181	3,83	3,83	1 818 181	3,84	3,84
Baker Brothers Investments	-	-	-	1 034 737	2,18	2,18	1 034 737	2,18	2,18
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	761 057	1,05	1,05	734 529	1,55	1,55	754 529	1,6	1,6
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	520 302	0,72	0,72	600 302	1,26	1,26	600 302	1,27	1,27
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-	13 144	0,03	-
Public	57 604 292	79,82	79,82	38 094 386	80,21	80,21	28 418 215	60,1	60,13
Total	72 168 284	100	100	47 491 050	100	100	47 286 968	100	100

(1) Soit 334 428 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 242 172 actions détenues par HealthCap KB.

(2) Soit 100 546 actions détenues par AQR Global Stock Selection Master Account, L.P., 164 154 actions détenues par AQR Global Stock Selection HV Master Account LTD et 661 813 actions détenues par Managed Accounts.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote.

Il est précisé que le FSI a fait part à la Société de son intention de demander la nomination d'un administrateur désigné par ses soins lors de la prochaine assemblée générale.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 17.1 du présent document.

Il est précisé que la Société ne détient pas d'actions auto-détenues.

Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice 2009

- par la Caisse des dépôts et consignations (par l'intermédiaire du Fonds Stratégique d'Investissement) : une déclaration du 23 novembre 2009 pour le franchissement à la hausse du seuil de 5% du capital et des droits de vote ;
- Par OppenheimerFunds, Inc. :
 - une déclaration du 5 janvier 2009 pour le franchissement à la hausse du seuil de 5% du capital et des droits de vote ;
 - une déclaration du 23 janvier 2009 pour le franchissement à la baisse du seuil de 5% du capital et des droits de vote.

18.2 Existence de droits de vote différents

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

18.3 Contrôle de la Société

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

18.4 Accord sur un changement de contrôle de la Société

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

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note 24 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009 est reproduit ci-après :

NicOx
Exercice clos le 31 décembre 2009

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions et engagements réglementés**

DELOITTE & ASSOCIES
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02
S.A. au capital de € 1.723.040

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit
408, avenue du Prado
B.P. 116
13267 Marseille Cedex 08
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2009

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L. 225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions et engagements, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Avec M. Bengt Samuelsson, administrateur de votre société

Nature et objet

Le 25 février 2009, il a été conclu un contrat de consultant entre votre société et M. Bengt Samuelsson, portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du comité scientifique de votre société.

Ce contrat, auquel les parties peuvent mettre fin à tout moment, moyennant un préavis de un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Ce contrat a été conclu pour un montant annuel de € 30.000.

Modalités

Ce contrat annule et remplace un précédent contrat de consultant du 1^{er} mars 2008 et prenant fin le 28 février 2009, qui avait le même objet et prévoyait la même rémunération annuelle de € 30.000.

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé la totalité de ces honoraires en factures non parvenues au 31 décembre 2009.

Nous rappelons que la convention ci-dessus sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2009.

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Conventions et engagements approuvés par vos assemblées générales

1. Avec la société Relivia Srl

Administrateur concerné

La société Relivia Srl a un administrateur en commun avec votre société en la personne de M. Michele Garufi.

Nature et objet

Le conseil d'administration du 25 juillet 2008 a autorisé un accord de confidentialité conclu en date du 29 septembre 2008, entre votre société et la société Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de votre société.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Nous rappelons que la convention ci-dessus a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

2. Avec M. Michele Garufi, président du conseil d'administration et directeur général de votre société

Nature et objet

Le conseil d'administration a décidé le 3 avril 2008 qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Nous rappelons que la convention ci-dessus a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

3. Avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB

a. Administrateur concerné

La société Orexo AB a un administrateur en commun avec votre société en la personne de M. Bengt Samuelsson.

Nature et objet

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003, amendés le 10 mai 2004 avec effet au 1^{er} août 2004, sur le NO-Cetirizine. L'objet de ce nouvel accord est :

- de donner acte à la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence ;
- de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence.

Modalités

Les termes du contrat du 15 janvier 2003 sont repris de manière plus détaillée, mais sont fondamentalement inchangés.

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini dans quatre accords spécifiques de collaboration. En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

b. Administrateur concerné

La société Orexo AB avait, au moment de la conclusion de ces conventions, deux administrateurs en commun avec votre société en la personne de M. Bengt Samuelsson et M. Björn Odlander, étant rappelé que M. Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Nature et objet

L'accord cadre entre votre société et la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires, conclu le 15 janvier 2003, s'est poursuivi au cours de l'exercice 2008, sauf en ce qui concerne le NO-Cetirizine, pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. L'accord cadre comporte quatre amendements destinés à préciser les modalités d'application de l'accord à certains composés. Un avenant à l'amendement du 15 janvier 2003 a été conclu à effet du 1^{er} août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, pourrait être amenée à verser à votre société.

Modalités

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini dans quatre accords spécifiques de collaboration. En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Conventions et engagements non approuvés par l'assemblée générale du 28 mai 2008

Avec M. Bengt Samuelsson, administrateur de votre société

Nature et objet

Le 1^{er} mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant, avec effet au 1^{er} mars 2006 et échéance au 29 février 2008, entre votre société et M. Bengt Samuelsson, pour la fourniture de conseils stratégiques au président et au comité de direction (notamment l'identification de nouveaux projets de recherche, le passage en développement des projets de recherche, l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche, la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts) et la présidence de deux réunions annuelles du comité scientifique. Cette convention a été soumise à l'approbation du conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Ce contrat est arrivé à son terme le 28 février 2008.

Il a été remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1^{er} mars 2008, et daté du 31 janvier 2008, dont la conclusion a été autorisée par le conseil d'administration du 18 décembre 2007. Cette convention a été soumise à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires.

Ce contrat prévoyait une rémunération annuelle de € 30.000.

Modalités

Cette convention a pris fin le 28 février 2009 et a été remplacée par la convention précitée du 25 février 2009.

Au titre de ce contrat, votre société a versé en 2009 à M. Bengt Samuelsson des honoraires de € 30.000 au titre de la convention allant du 1^{er} mars 2008 au 28 février 2009. Ces honoraires avaient été entièrement provisionnés en factures non parvenues au 31 décembre 2008.

Marseille, le 4 mars 2010

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Jérôme Magnan

**20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA
SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR**

20.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2007 et 2008 sont inclus par référence dans le présent Document de référence comme indiqué en page 2 du présent document de référence.

20.2 Informations financières pro-forma

Sans objet.

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2009

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières – Bat HB4
1681, route des Dolines
B.P.313
06 906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2009

Ernst & Young Audit
408 Avenue du Prado
13008 Marseille

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10 place de la Joliette
13002 Marseille

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières – Bat HB4
1681, route des Dolines
B.P.313
06 906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2009

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos Assemblées Générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009, sur :

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

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 de l'annexe qui expose les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction au titre des actifs incorporels et sur la note 2.1, "Principes de préparation des états financiers" de l'annexe aux états financiers, qui décrit les nouvelles normes et interprétations que la société NicOx a appliquées à compter du 1^{er} janvier 2009

II. Justification des appréciations

La crise financière qui s'est progressivement accompagnée d'une crise économique emporte de multiples conséquences pour les entreprises et notamment au plan de leur activité et de leur financement. La très grande volatilité sur les marchés financiers demeurés actifs, la raréfaction des transactions sur des marchés financiers devenus inactifs ainsi que le manque de visibilité sur le futur créent des conditions spécifiques cette année pour la préparation des comptes, particulièrement au regard des estimations comptables qui sont requises en application des principes comptables. C'est dans ce contexte et en application des dispositions de l'article L. 823-9 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, que nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Estimations comptables :

La note 3 de l'annexe consolidée mentionne les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant les frais de recherche et développement, d'achats de principe actif, de frais d'extension de la capacité de production et des actifs incorporels.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces jugements et estimations ; à revoir, par sondage, les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

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

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion.

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

Marseille, le 4 mars 2010

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Jérôme MAGNAN

Hugues DESGRANGES

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2009	2008 Retraité*
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	1 119	3 362
Coût des ventes.....	5.2	(75)	(750)
Frais de recherche et développement.....	5.2	(51 673)	(74 281)
Frais administratifs.....	5.3	(6 415)	(6 649)
Frais commerciaux.....	5.3	(8 582)	(4 709)
Autres produits.....		3 641	3 814
Perte opérationnelle.....		(61 985)	(79 213)
Produits financiers	5.5	1 637	6 209
Charges financières.....	5.5	(159)	(751)
Perte avant impôts sur le résultat.....		(60 507)	(73 755)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	157	(132)
Perte nette de l'exercice.....		(60 350)	(73 887)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		(8)	-
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts		(8)	-
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts		(60 358)	(73 887)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société		(60 358)	(73 887)
- Aux intérêts minoritaires.....		-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(1,20)	(1,56)

*conformément à IAS 1R

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

ETAT CONSOLIDE DE SITUATION FINANCIERE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2009	2008
(en milliers d'€)			
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	2 772	3 429
Immobilisations incorporelles.....	9	797	835
Instruments financiers.....	12	-	4 858
Subventions publiques à recevoir.....	10	477	-
Actifs financiers.....	14	238	201
Impôts différés.....		156	21
Total actif non courant.....		4 440	9 344
Actif courant			
Actifs financiers.....	14	-	396
Clients.....		-	6
Subventions publiques à recevoir.....	10	2 597	9 004
Autres actifs courants.....	11	1 329	3 310
Charges constatées d'avance.....		784	1 716
Instruments financiers.....	12	-	9 912
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	13	148 275	89 931
Total actif courant.....		152 985	114 275
TOTAL ACTIF		157 425	123 619
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	15.1, 15.2	14 434	9 498
Autres réserves.....	15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8	128 444	92 571
Intérêts minoritaires.....		-	-
Total des capitaux propres.....		142 878	102 069
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	17	4 069	175
Impôts différés.....	6	91	127
Location financement.....		6	13
Total des passifs non courants.....		4 166	315
Passifs courants			
Location financement.....		7	6
Dettes fournisseurs.....	19	6 136	16 232
Produits constatés d'avance.....	18	-	1 119
Impôt exigible.....		19	-
Dettes fiscales et sociales.....		3 909	3 568
Autres passifs.....		310	310
Total des passifs courants.....		10 381	21 235
TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres		157 425	123 619

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2009	2008
		(en milliers d'€)	
Perte nette (*)		(60 350)	(73 887)
Plus ou moins value de cession d'actifs		-	10
Amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles	9	6 101	168
Amortissement des immobilisations corporelles	8	826	717
Variation des provisions		(489)	522
Impôts différés	6	(177)	(3)
Trésorerie provenant des activités opérationnelles		(54 089)	(72 473)
Créances clients		6	2 218
Dettes fournisseurs	19	(10 066)	2 350
Autres créances et autres dettes		2 315	(1 401)
Produits constatés d'avance		(1 119)	(362)
Charges constatées d'avance		923	1 377
Subventions publiques	10	5 929	(3 597)
Variation du besoin en fonds de roulement		(2 012)	585
Effet de l'actualisation des immobilisations		266	-
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	(a)	5 351	5 910
(Gains) et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers ..	5.5	(217)	(401)
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		(118)	(59)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers	5.5	12	(220)
Intérêts sur prêt (abandon)		201	(201)
Prêts (abandon)	5.5	743	5 257
Autres opérations non monétaires		6 238	10 286
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		(49 863)	(61 602)
Acquisition d'immobilisations corporelles	8	(153)	(1 434)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	9	(2 274)	(527)
Autres actifs à long terme		(60)	-
Résultat net d'(acquisitions) et cessions d'instruments financiers		14 975	15 221
Besoin de trésorerie (investissement)		12 488	7 260
Cession d'immobilisations corporelles		(15)	4
Cession d'immobilisations incorporelles		(71)	-
Ressources liées aux investissements		(86)	4
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement		12 402	7 264
Produits d'émission d'actions		95 816	732
Remboursements d'emprunts		(6)	(10)
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières non courantes		-	-
(Rachat) et revente d'actions propres		-	100
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement		95 810	822
Ecarts de conversion		(5)	4
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	13	58 344	(53 512)
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1 ^{er} janvier		89 931	143 443
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre		148 275	89 931
Variation de trésorerie		58 344	(53 512)
(*) dont impôt (payé) / reçu		157	(132)
(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie		648	8 261
(a) cf ligne « Paiements en action » de l'état consolidés des variations de capitaux propres			

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

ETAT CONSOLIDE DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

	Capital apporté		Revenant aux actionnaires de la Société						
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Actions propres	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	Intérêts minoritaires	Total des capitaux propres
Nombre	Montant								
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)									
Au 1er janvier 2008.....	47 286 968	9 457	291 811	(138)	8 518	(140 435)	1	-	169 214
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	-	(73 887)	-	-	(73 887)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	-	41	691	-	(155)	-	-	-	577
Actions propres.....	-	-	-	138	-	(38)	-	-	100
Paiement en actions.....	-	-	155	-	5 910	-	-	-	6 065
Au 31 décembre 2008.....	47 492 112	9 498	292 657	-	14 273	(214 360)	1	-	102 069
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	-	(60 350)	(8)	-	(60 358)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	24 107 499	4 822	95 616	-	-	-	-	-	100 438
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	568 673	114	1 108	-	(4 759)	-	-	-	(3 537)
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	(5 844)	-	-	-	-	-	(5 844)
Actions propres.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paiement en actions.....	-	-	4 759	-	5 351	-	-	-	10 110
Au 31 décembre 2009.....	72 168 284	14 434	388 296	-	14 865	(274 710)	(7)	-	142 878

1. NATURE DE L'ACTIVITÉ

NicOx S.A. (« la Société ») est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

Le Groupe NicOx est un groupe biopharmaceutique, axé sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. Le Groupe cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels il entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2009, le 4 mars 2010. Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Principes de préparation des états financiers

Les états financiers consolidés couvrent les périodes de 12 mois arrêtées au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008. Ils ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation, NicOx estimant actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

Les comptes consolidés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales (« le Groupe ») ont été établis selon le principe du coût historique, à l'exception des actifs et passifs financiers à la juste valeur par résultat et des actifs financiers disponibles à la vente. Les états financiers consolidés sont présentés en euro et toutes les valeurs sont arrondies au millier le plus proche (€ 000) sauf indication contraire.

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

Les comptes consolidés de NicOx S.A. et de toutes ses filiales ("Le Groupe") sont établis conformément au référentiel IFRS de l'IASB tel qu'adopté dans l'Union européenne au 31 décembre 2009. Ces principes ne diffèrent pas des normes IFRS telles que publiées par l'IASB dans la mesure où l'application des normes et interprétations suivantes, obligatoires aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009 est sans incidence sur les comptes du groupe NicOx. Ce référentiel est disponible sur le site : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union Européenne et sont d'application obligatoire au 31 décembre 2009 :

- IFRS 8, *Secteurs opérationnels* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Cette norme n'a pas d'impact sur la présentation des états financiers du Groupe (cf note 2.22 – Information sectorielle).

- IAS 1 révisée, *Présentation des états financiers* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). Les comptes consolidés de NicOx S.A. sont présentés conformément à la norme IAS 1 Présentation des États Financiers (révisée en 2003). IAS 1 Présentation des États Financiers a été révisée en Septembre 2007 (IAS 1R) et est applicable pour les exercices ouverts à compter ou après le 1er janvier 2009. La version précédente d'IAS 1 utilisait les références "bilan consolidé" et "compte de résultat consolidé" pour identifier deux états financiers faisant partie des comptes annuels. La norme révisée prévoit d'utiliser les références "état de situation financière consolidée" et "état du résultat global consolidé". Le Groupe NicOx a décidé de modifier les intitulés et d'utiliser la nouvelle terminologie proposée par IAS 1R. Cette norme prévoit également qu'une entité présente toutes les variations de capitaux propres intervenues avec les propriétaires et toutes les autres variations de capitaux propres soit dans un état unique de résultat global ou dans deux états séparés de résultat et résultat global. La norme précédente prévoyait que les autres éléments du résultat global soient présentés dans le tableau de variation des capitaux propres. Le Groupe a opté pour la présentation d'un état unique de résultat global consolidé. Au 31 décembre 2009, les écarts de change

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

résultant de la conversion des états financiers d'une entité étrangère sont les seuls éléments composant les autres éléments du résultat global.

- IAS 23, *Coûts d'emprunts* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas recours aux emprunts, cette norme ne s'applique pas aux activités du Groupe.

- IAS 32 & IAS 1 amendées, *Instruments financiers remboursables au gré du porteur et obligations à la suite d'une liquidation* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas souscrit d'instruments financiers correspondants aux critères définis par la norme pour être classés en capitaux propres, ces amendements ne s'appliquent pas.

- IFRIC 9 & IAS 39 amendées, *Réexamen de dérivés incorporés* (applicable aux exercices clos à compter du 30 juin 2009) - En l'état actuel des transactions effectuées, ces amendements ne s'appliquent pas au Groupe.

- IFRS 7 amendée, *Amélioration des informations à fournir sur les instruments, dérivés* est applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009. En l'état de transactions effectuées, cet amendement ne s'applique pas au Groupe.

- IFRS 2 amendée, *Conditions d'acquisition et annulations* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). Cet amendement n'impacte pas la présentation des états financiers du Groupe en l'état des transactions effectuées.

- Améliorations aux IFRS (mai 2008), (applicable au 1^{er} janvier 2009 – sauf IFRS 5, applicable au 1^{er} juillet 2009). La direction applique les amendements aux IFRS depuis le 1^{er} Janvier 2009 pour la présentation de ses états financiers et estime ne pas être impactée par l'amendement à IFRS 5 en l'état des transactions effectuées.

- IFRIC 11, *IFRS 2 - Actions propres et transactions intra-groupe* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Cette interprétation ne s'applique pas au Groupe en l'état actuel des transactions effectuées.

- IFRIC 13, *Programmes de fidélisation de la clientèle* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Le Groupe n'ayant pas recours à des programmes de fidélité clients, cette interprétation ne s'applique pas aux activités du Groupe.

- IFRIC 14, *IAS 19 - Le Plafonnement de l'Actif au Titre des Régimes à Prestations Définies, les Exigences de Financement Minimal et leur Interaction* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009). Cette interprétation n'a pas d'impact sur les états financiers de NicOx.

- IFRS 1 & IAS 27 amendées, *Coût d'une participation dans une filiale, une entité contrôlée conjointement ou une entreprise associée* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime que le Groupe n'est pas concerné par cet amendement.

- Amendement d'IAS 39 et d'IFRS 7 - *Reclassement des actifs financiers* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2008). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de ces amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union Européenne, et n'ont pas été adoptées par anticipation au 31 décembre 2009 :

- IAS 32 amendée, *Classement des Emissions de Droit* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1er février 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cet amendement sur les états financiers du Groupe.

- IFRIC 12, *Accord de concession de services* (applicable aux exercices ouverts à compter du 30 mars 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cette interprétation.

- IFRIC 15, *Contrat de Construction de Biens immobiliers*, est applicable aux exercices ouverts à compter du 1er Janvier 2010, compte tenu de la nature des activités du Groupe, cette interprétation ne lui est pas applicable.

- IFRIC 16, *Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} novembre 2009). Le Groupe n'ayant pas recours à des instruments de couverture pour couvrir un risque de conversion de ses activités à l'étranger, la direction estime que le Groupe n'est pas concerné par cette interprétation.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

- IFRIC 17, *Distributions d'actifs non-monétaires aux actionnaires* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} novembre 2009). L'application anticipée est possible sous conditions d'application à la même date d'IFRS 3 R, d'IAS 27 A et d'IFRS 5 révisée. La direction évalue actuellement les impacts de cette interprétation sur les états financiers du Groupe.

- IFRIC 18, *Transfert d'actifs provenant de clients*, (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} novembre 2009). En l'état de transactions effectuées, cette interprétation ne s'applique pas au Groupe.

- IFRS 1 *réorganisée*, (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur les états financiers du Groupe.

- IAS 27, *Etats financiers consolidés et individuels* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). La direction évalue actuellement les impacts de cette norme sur les états financiers du Groupe.

- IFRS 3 R, *Regroupements d'entreprises* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} Juillet 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cette norme.

- IFRS 5 amendée (mai 2008), *Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cet amendement.

- IAS 39 amendée, *Amendement relatif aux éléments éligibles à une opération de couverture* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2009). En l'état des transactions effectuées, cet amendement ne s'applique pas au Groupe.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été publiées par l'IASB mais n'ont pas été endossés par l'Union Européenne et ne peuvent pas être adoptés par anticipation au 31 décembre 2009 :

- IFRS 9, *Financial instruments* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cet amendement.

- IAS 24 revised, *Related party disclosures* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2011). En l'état actuel des transactions effectuées, la direction estime ne pas être concernée par l'application de cet amendement.

- Amélioration aux IFRS (avril 2009), (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2010). La direction évalue actuellement les impacts de ces amendements sur la présentation des états financiers du Groupe.

- IFRS 2 amendée, *Group Cash-settled Share-based Payment Transactions* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cet amendement sur les états financiers du Groupe.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas été endossés par l'Union Européenne et peuvent être adoptés par anticipation au 31 décembre 2009 :

- IFRIC 19, *extinguishing financial liabilities with equity instruments* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2010). La direction évalue actuellement les impacts de cette interprétation.

- Amendement to IFRIC14, *Prepayments of minimum funding requirement* (applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2011). La direction évalue actuellement les impacts de cet amendement.

2.2. Périmètre de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales consolidées selon la méthode d'intégration globale (cf note 25).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.3. Principes de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales (« Le Groupe ») préparés à chaque date de clôture.

Les filiales sont consolidées par intégration globale à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle cesse d'être exercé par le Groupe. Le contrôle est défini comme le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les états financiers des filiales sont préparés pour la même période que la société mère. Des ajustements sont apportés pour harmoniser les différences de méthodes comptables qui peuvent exister. L'intégralité des soldes et transactions intra-groupe sont éliminés. Les filiales sont consolidées à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle est transféré à l'extérieur du Groupe. Quand il y a une perte de contrôle d'une filiale, les états financiers consolidés de l'exercice comprennent les résultats sur la période pendant laquelle NicOx en avait le contrôle.

Dans le cadre de ses activités de recherche et développement, le Groupe est amené à recourir à des entités partenaires. Une entité ad hoc doit être consolidée dès lors que la nature des relations entre le Groupe et cette entité indique que l'entité est en substance réellement sous le contrôle du Groupe. Les entités ad hoc sont des entités créées en vue de réaliser un objectif limité et étroitement défini. Le Groupe réalise une analyse systématique des relations avec ses partenaires afin de conclure sur la nécessité de consolider une entreprise contrôlée. Aucune entité n'a été considérée comme remplissant la définition d'une entité *ad hoc* qui entraînerait sa consolidation même en l'absence de liens capitalistiques.

2.4. Conversion des monnaies étrangères

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

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

2.5. Immobilisations corporelles

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

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

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

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

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

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

2.6. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles acquises séparément

Cette rubrique regroupe des immobilisations incorporelles acquises séparément. Ces immobilisations incorporelles figurent au bilan à leur coût historique. Il s'agit de logiciels informatiques et d'un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2009 (cf note 3 – *Actifs incorporels*)).

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels à durée définie sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante.

L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée d'utilité (soit en 2009 et 2008, 3 à 5 ans pour les logiciels) Cette dernière est revue chaque année et les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective.

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

Les actifs incorporels à durée de vie indéterminée, ne sont pas amortis mais sont soumis à des tests de dépréciation tous les ans afin de déterminer si le caractère indéfini de la durée de vie de l'actif reste inchangé. Dans le cas contraire, le passage de la durée de vie indéfinie à finie se fait de manière prospective.

Frais de recherche et développement

Selon IAS 38, les frais de développement internes, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention du Groupe d'achever le projet, (c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel, (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif, (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant qu'une probabilité raisonnable de faisabilité technique soit démontrée et que le Groupe estime probable l'obtention de mise sur le marché des médicaments. Les frais de développement sont ainsi comptabilisés en tant qu'immobilisations incorporelles lorsque les critères précités sont satisfaits et que les différents médicaments génèrent des avantages économiques probables supérieurs aux coûts engagés.

2.7. Actifs financiers

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

2.8. Valeur recouvrable des actifs non courants

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices indiquant une perte de leur valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

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

2.9. Trésorerie, Equivalents de trésorerie et Instruments financiers

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

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

La direction détermine le classement approprié de ses placements à la date d'acquisition et revoit celui-ci sur une base régulière dans les conditions strictes prévues par la norme IAS 39.

2.10. Subventions publiques à recevoir

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

Les subventions publiques à recevoir correspondent aux créances détenues par les sociétés NicOx S.A. et NicOx Srl. respectivement sur l'Etat français et l'Etat italien au titre du crédit d'impôt recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la filiale italienne ouvrent droit sous certaines conditions à un crédit d'impôt recherche. Ce crédit d'impôt fait suite à la loi financière 2007 qui prévoit pour les exercices 2007, 2008, 2009 un crédit d'impôt égal à 10% des coûts de R&D éligibles dans l'exercice où ils sont encourus. Ce pourcentage est porté à 40% pour les dépenses sous traitées auprès d'organismes publics. Ces crédits d'impôts sont compensables avec les taxes et charges sociales à payer dans l'année qui suit l'exercice au cours duquel ils sont comptabilisés dès le dépôt de sa liasse fiscale par la Société.

Ces créances sont comptabilisées au poste « Subventions publiques à recevoir », les parts à court et long terme étant respectivement classées en « Actif courant » et « Actif non courant » (cf. note 10).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.11. Créances clients

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

2.12. Capital

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts marginaux directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission, net d'impôt. Lorsqu'une des sociétés du Groupe achète des actions de la Société (actions propres), le montant versé en contrepartie, y compris les coûts marginaux directement attribuables (nets de l'impôt sur le résultat), est déduit des capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société jusqu'à l'annulation, la réémission ou la cession des actions. En cas de vente ou de réémission ultérieure de ces actions, les produits perçus, nets des coûts marginaux directement attribuables à la transaction et de l'incidence fiscale afférente, sont inclus dans les capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société.

2.13. Paiements en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est dénouée en instruments de capitaux propres (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 de la catégorie employés et assimilés, reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contre partie des services qu'ils rendent au Groupe. L'acquisition des droits de ces instruments de capitaux propres n'est pas soumise à des conditions de marché.

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

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

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres cesse de rendre des services au Groupe, avant le terme de la période d'acquisition des droits, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés, et par conséquent aucune charge n'est finalement constatée à l'exception des cotisations dues sur les plans octroyés après le 16 octobre 2007. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

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

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.14. Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultants de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels le Groupe peut être confronté dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée le cas échéant à la date de clôture. Le taux d'actualisation utilisé avant impôt pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges d'intérêt.

2.15. Engagement de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

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

2.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient, (a) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (b) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions.

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

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

2.17. Coût des ventes

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

2.18. Frais de recherche et développement externes

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

2.19. Contrats de location

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

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

2.20. Impôts

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

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

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

2.21. Evénements postérieurs à la clôture

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

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

2.22. Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8 « secteurs opérationnels », norme applicable au 1er janvier 2009, n'a pas d'impact sur l'information sectorielle de la société.

Les résultats opérationnels régulièrement examinés par le principal décideur opérationnel (le comité de direction et le conseil d'administration) de l'entité en vue de prendre des décisions en matière de ressources à affecter et d'évaluation de la performance financière, sont ceux relatifs à l'unique activité de la société à savoir la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques dont aucun n'est actuellement commercialisé.

3. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers du Groupe requiert le recours du management à des jugements, estimations et hypothèses qui ont un impact sur les montants comptabilisés dans les états financiers en qualité d'actifs et de passifs, de produits et de charges, ainsi que sur les informations communiquées sur les passifs éventuels. Cependant, le dénouement des

opérations sous-jacentes à ces estimations et hypothèses pourraient résulter, en raison de l'incertitude attachée à ces dernières, en un ajustement significatif des montants comptabilisés au cours d'une période subséquente.

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

Frais de recherche et développement

A ce jour, l'intégralité des frais de développement engagés par le Groupe a été comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis. Selon la Direction, les critères « faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif et disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet » sont les principaux critères qui ne sont pas satisfaits à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par le Groupe.

Achat de principe actif destiné à la fabrication de naproxcinod

Au cours du dernier trimestre 2009, le Groupe a été livré de 20 tonnes de principe actif destiné à la fabrication de naproxcinod. Ces quantités ont été commandées afin de disposer de principe actif pour d'éventuelles études complémentaires, d'échantillons et de médicaments en vue du lancement commercial du candidat médicament naproxcinod aux Etats-Unis. Compte tenu des difficultés à estimer de manière fiable la part des produits allouées à chacune des catégories précitées et donc aux quantités qui seraient finalement commercialisées, la Société estime que ces produits ne répondent pas aux critères de définition d'un stock établis par IAS2 à savoir la détention « en vue de la vente dans le cours normal de l'activité ». De ce fait, l'ensemble des coûts associés à cet achat est comptabilisé en charges dans le poste frais de recherche et développement au 31 décembre 2009 soit €10 842 000.

Frais d'extension de la capacité de production de principe actif du candidat médicament naproxcinod

En 2009, NicOx s'est engagé contractuellement avec son fournisseur de principe actif du candidat médicament naproxcinod (DSM) dans un programme destiné à augmenter la capacité de production et à baisser le prix de revient de la fabrication du produit. Selon ces accords, le montant total des investissements à réaliser pour le développement des nouveaux équipements industriels s'élève à €6 500 000. La part relative aux études d'ingénierie correspondant à un montant forfaitaire de €600 000 à été réalisée et payée en 2009. Le solde relatif au financement des équipements correspondant à un solde de € 5 900 000 sera réalisé et payable en 2010.

Compte tenu de la technologie innovante développée par NicOx, ces actifs sont entièrement dédiés à la fabrication du naproxcinod et ne pourraient être cédés ou réutilisés en cas d'arrêt de la production. L'ensemble des coûts supportés sur l'exercice 2009 soit €600 000 sont comptabilisés en charges dans le poste frais de recherche et développement.

Actifs incorporels

Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de €2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de € 4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portefeuille de brevets acheté à la Société Nitromed. Le portefeuille de brevets fait l'objet de 3 contrats distincts portant sur différentes familles de brevets. Un « *Non exclusive patent license agreement* », un « *Exclusive patent license agreement* », un « *Purchase and sale and license agreement* ».

Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en termes de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde. Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur le Groupe ayant décidé pour le moment d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-médicament naproxcinod, et en tenant compte des incertitudes entourant la probabilité d'obtenir les autorisations de commercialisation pour le candidat médicament naproxcinod, principal candidat médicament développé par le Groupe, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction a décidé de les déprécier intégralement. Leur valeur fera l'objet d'un suivi et tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant.

4. ACCORDS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés dans le cadre de ces accords de licences et développement sont à un stade relativement précoce d'avancement. Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe ayant généré du chiffre d'affaires au cours des exercices 2009 et 2008 sont décrites ci-après.

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits du Groupe est le naproxcinod. Ce composé a terminé fin 2008 avec succès un programme règlementaire de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le 25 septembre 2009, Le Groupe a soumis un dossier de New Drug Application (NDA) pour ce candidat médicament auprès de la Food and Drug Administration américaine (FDA), qui a jugé le dossier recevable le 18 novembre 2009. Le 22 décembre 2009, le Groupe a également soumis une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA) qui a confirmé la recevabilité du dossier le 22 janvier 2010.

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

4.1. Merck & Co, Inc.

En août 2003, le Groupe avait initié une collaboration de recherche avec Merck & Co., Inc. (« Merck »), pour l'évaluation d'une sélection de molécules dont la propriété intellectuelle appartient à NicOx. Selon les termes du contrat, NicOx avait accordé à Merck une option exclusive de licence, pour une période de temps définie, portant sur tous les composés principaux identifiés au cours du programme de recherche. Merck a exercé cette option exclusive de négociation d'un accord de licence, développement et commercialisation durant le deuxième trimestre 2005. De plus, en novembre 2005, Merck et NicOx ont étendu l'accord de collaboration signé en août 2003, afin d'élargir le domaine d'investigation à un nouveau programme de recherche. Merck a effectué un paiement de USD 1 000 000 à NicOx au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par le Groupe. Ce paiement a été intégralement reconnu en produits de recherche et développement en 2005.

Suite à l'achèvement réussi de la collaboration de recherche, NicOx et Merck ont signé en mars 2006 un nouvel accord majeur de collaboration pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de €9 200 000. Ce montant a été étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication du Groupe dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2008, NicOx a comptabilisé un montant de €565 000 en chiffre d'affaires correspondant au solde restant à étaler sur la période d'implication du Groupe. Au 31 décembre 2009, NicOx n'a pas comptabilisé de chiffre d'affaires correspondant à ce contrat.

En mai 2008, Merck a initié la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des volontaires hypertendus visant à la sélection du ou des composés qui seront éventuellement retenus pour la phase 2. Ces études se poursuivent au 31 décembre 2009.

4.2. Pfizer Inc.

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

Selon les termes de l'accord, NicOx a accordé à Pfizer, dans le domaine de l'ophtalmologie, une option de licence mondiale et exclusive portant sur des composés donneurs d'oxyde nitrique en phase préliminaire de développement. Le Groupe a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de €1 000 000, puis un nouveau paiement non remboursable de €1 000 000 en février 2005, six mois après la signature de l'accord. Ces deux paiements ont été enregistrés comptablement sur la durée d'implication du Groupe dans les travaux de recherche initiaux qui ont été réalisés entre 2004 et 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et

soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, le Groupe a reçu un paiement non remboursable de €2 000 000 en décembre 2005 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. En mars 2007, NicOx a annoncé que Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques de phase 2 sur un nouveau médicament expérimental (PF – 03187207) pour le traitement du glaucome. L'initiation de cet essai clinique a fait suite à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND) pour ce médicament, laquelle a généré un paiement de €1 000 000 intégralement reconnu en chiffre d'affaires au cours du premier semestre 2007. En janvier 2008, Pfizer a initié au Japon une deuxième étude clinique de phase 2 sur le composé PF – 03187207 visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients atteints de glaucome. En mai 2008, NicOx a annoncé les résultats de la première étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée aux Etats-Unis par Pfizer. En août 2008, NicOx a annoncé les résultats de la deuxième étude de phase 2 sur le composé PF – 03187207 menée en Asie par Pfizer. Suite aux résultats des études menées aux Etats-Unis et au Japon, Pfizer a décidé de ne pas lancer de programme de développement de phase 3 pour le composé PF – 03187207.

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 de la signature de cet accord, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de €8 000 000 (€5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et €3 000 000 au titre du financement de la recherche), NicOx devant recevoir €3 000 000 au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000. En mars 2007, un nouveau paiement de €3 000 000 au titre du financement de la recherche a été versé. Le versement de la redevance de €5 000 000 a été étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programme de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée a fait l'objet de révisions périodiques. Les paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche ont eux été étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation. En janvier 2008, NicOx a annoncé la signature de la prolongation de son accord de collaboration de mars 2006. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord s'est traduite en mars 2008 par le versement à NicOx de €3 000 000 au titre du financement de la recherche. Les études de recherche ayant été achevées au cours de l'année 2009, NicOx a comptabilisé au 31 décembre 2009, l'intégralité du chiffre d'affaire à reconnaître pendant la durée du programme de recherche, soit un montant de €1 119 000 contre €2 797 000 au 31 décembre 2008.

En septembre 2008, NicOx et Pfizer ont convenu d'étendre de six mois supplémentaires leur collaboration au titre de la phase de recherche sans versement additionnel, portant de ce fait à novembre 2009, l'échéance à laquelle Pfizer disposait, 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.

En août 2009, NicOx et Pfizer ont décidé d'un commun accord de mettre fin à leur collaboration et NicOx a annoncé la signature d'un accord pour réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du PF – 03187207 à l'issue de deux études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Dans le cadre de cet accord, Pfizer a accordé à NicOx le droit d'accéder à certaines données du Xalatan (latanaprost) lui appartenant et de les utiliser. En retour, NicOx a accepté de verser à Pfizer deux paiements d'étapes non divulgués (le premier étant lié à l'approbation aux Etats-Unis, en Europe et au Japon et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), de même que des royalties sur les ventes futures. L'accord conclu avec Pfizer a annulé et remplacé les précédents accords d'août 2004 et mars 2006.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5 PRODUITS ET CHARGES

5.1. Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :	(en milliers d'€)	
Merck.....	-	565
Pfizer.....	1 119	2 797
Total chiffre d'affaires.....	1 119	3 362

5.2. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2008, les frais de recherche et développement correspondaient en majorité à des dépenses de développement de phase 3 du naproxcinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et les fournisseurs impliqués dans la fabrication de ce composé. Au 31 décembre 2009, les frais de recherche et développement correspondent essentiellement aux dépenses de personnel engagées dans les activités de préparation des dossiers de demande d'enregistrement du naproxcinod auprès des autorités réglementaires américaines et européennes ; à des dépenses de fin d'études de développement du naproxcinod, aux dépenses d'achat du principe actif destiné à la fabrication du naproxcinod ainsi qu'à une provision pour dépréciation d'actifs incorporels relative à la valeur d'acquisition actualisée du portefeuille de brevets de Nitromed. (cf. Note 3 estimations et jugements comptables déterminants, « actifs incorporels », « *Achat de principe actif destiné à la fabrication de naproxcinod* » et *frais d'extension de la capacité de production de principe actif du candidat médicament naproxcinod* »).

Les coûts des ventes correspondent principalement aux coûts encourus par le Groupe dans le cadre de prestations de recherche afférentes aux accords signés avec les sociétés Merck et Pfizer (cf. notes 4.1 et 4.2).

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées ^{(1) (2)}	(51 748)	(75 031)
Dont part affectée au coût des ventes.....	(75)	(750)

(1) Les frais de recherche et développement incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'à certains consultants. Ces charges se sont élevées à € 2 915 000 et à €3 738 000 respectivement au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008.

(2) Les frais de recherche et développement incluent une provision pour dépréciation d'actifs incorporels pour un montant de €5 734 000. Cette provision fait suite à l'acquisition par NicOx d'un portefeuille de brevets à la société Nitromed le 23 avril 2009. (cf. Note 3 estimations et jugements comptables déterminants, « actifs incorporels »).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs se sont élevés à € 6 415 000 au 31 décembre 2009, contre €6 649 000 au 31 décembre 2008. Ces frais correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier ainsi qu'aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais administratifs incluent également les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'aux administrateurs et à certains consultants pour un montant de €1 832 000 et €1 940 000 respectivement au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008.

Les frais commerciaux se sont élevés à €8 582 000 au 31 décembre 2009, contre €4 709 000 au 31 décembre 2008. Ces frais correspondent pour le moment, aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxinod, de « *business development* » et de communication du Groupe. Les frais commerciaux incluent également les charges relatives aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services pour un montant de €604 000 et €232 000 respectivement au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008.

5.4. Charges par nature

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

Frais de personnel

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Charges salariales	(10 432)	(9 979)
Charges sociales	(3 940)	(4 036)
Retraites ⁽¹⁾	(59)	26
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR) ⁽¹⁾	(223)	(180)
Charges liées aux paiements en action ⁽²⁾	(5 351)	(5 910)
Autres frais de personnel	(57)	(81)
Total	(20 062)	(20 160)

(1) Voir note 17.1.

(2) Incluant la charge de bons de souscription d'actions attribués aux administrateurs entrant dans la catégorie « employés et assimilés » au sens IFRS2

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Amortissements et dépréciations

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Amortissement des immobilisations incorporelles...	(367)	(168)
Dépréciation des immobilisations incorporelles	(5 734)	-
Amortissement et dépréciation des immobilisations	(826)	(717)
Total	(6 927)	(886)

5.5. Résultat financier

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des exercices clos les 31 décembre 2009 et 2008.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des instruments financiers et équivalents de trésorerie	175	(2 717)
Produits de cessions des instruments financiers et équivalents de trésorerie	635	8 480
Effet de l'actualisation des créances et des dettes	(120)	21
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement.....	(1)	(1)
Autres produits financiers et charges financières.....	789	(325)
Total résultat financier	1 478	5 458

COMPTES CONSOLIDÉS IFRS – 31 DÉCEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDÉS

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2009 et 2008 est principalement composée de :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(20)	(135)
Produit (charge) d'impôt différé	177	3
Total de la charge d'impôt consolidée	157	(132)

Impôts différés

Les actifs et les passifs d'impôts différés sont compensés lorsqu'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôts exigibles et que les actifs et passifs d'impôts différés concernent des impôts sur le résultat prélevés par la même juridiction fiscale. Le tableau ci-dessous indique les montants après compensation, le cas échéant :

	Bilan consolidé		Compte de résultat	
	Au 31 décembre		Au 31 décembre	
	2009	2008	2009	2008
Actifs d'impôts différés				
Autres différences temporaires	(78)	268	(346)	232
Différences fiscales comptables	2 089	112	1 977	(167)
Pertes fiscales	97 454	78 477	18 977	23 900
Actifs d'impôts différés non reconnus ⁽¹⁾	(99 309)	(78 836)	(20 473)	(23 954)
Total Actifs d'impôts différés	156	21		
Passif d'impôts différés				
Autres différences temporaires	(462)	(398)	(65)	(99)
Passifs d'impôts différés	371	271	101	92
Total Passif d'impôts différés	(91)	(127)		
Charge nette d'impôt différé			177	(3)

- (1) Du fait de l'historique des pertes de la société française, la direction estime incertain le recouvrement des impôts différés actifs. En conséquence, le Groupe n'a pas constaté d'impôts différés actifs relatifs à la société française pour un montant de € 99 241 000 en 2009 et de €78 484 000 en 2008.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Le rapprochement chiffré entre la charge d'impôt et le produit du résultat comptable (perte) multiplié par le taux applicable au Groupe est le suivant pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 31 décembre 2008 :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
Résultat consolidé avant impôt	(60 506)	(73 755)
Taux légal de la Société mère applicable au Groupe	33.33%	33.33%
Charge d'impôt au taux applicable en France.	20 167	24 582
Déficits reportables non constatés sur l'exercice	(19 048)	(23 899)
Impôts différés relatifs aux différences temporaires non constatés sur l'exercice	(2 080)	(57)
Effet des différences permanentes	1 268	(769)
IRAP ⁽¹⁾	-	51
Effet de taux d'impôt différent dans les filiales	(132)	(24)
Autres.....	(18)	(16)
(Charge) ou produit d'impôt de l'exercice	157	(132)

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

7. RÉSULTAT PAR ACTION

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

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe	(60 350)	(73 887)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation.....	50 184 145	47 382 263
Résultat de base par action (en €).....	(1,20)	(1,56)

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux actionnaires du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période ajusté des effets des options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif. Au 31 décembre 2009 et 2008, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe	(60 350)	(73 887)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation.....	50 184 145	47 382 263
Ajustement pour effet dilutif des options d'achat, des bons de souscription d'actions et des actions gratuites	-	-
Résultat dilué par action (en €)	(1,20)	(1,56)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

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

	Equipements de laboratoire	Equipement informatique	Equipements et agencement de bureau	Mobilier	Total
	(en milliers d'€)				
Valeur comptable brute					
Au 1 ^{er} janvier 2008	2 742	621	629	425	4 417
Acquisitions.....	778	489	65	98	1 430
Cessions ou mises au rebut	(21)	(106)	-	-	(127)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	8	1	4	13
Au 31 décembre 2008.....	3 499	1 012	696	527	5 733
Amortissements cumulés					
Au 1 ^{er} janvier 2008	(1 073)	(289)	(159)	(176)	(1 697)
Dotations aux amortissements	(397)	(192)	(80)	(49)	(717)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	61	52	-	-	113
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	(2)	-	(1)	(3)
Au 31 décembre 2008.....	(1 409)	(431)	(239)	(226)	(2 304)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2008.....	2 090	581	457	301	3 429
Valeur comptable brute					
Au 1 ^{er} janvier 2009	3 499	1 012	696	527	5 734
Acquisitions.....	-	119	51	28	198
Cessions ou mises au rebut	(6)	(139)	-	-	(145)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	(6)	(2)	(4)	(12)
Au 31 décembre 2009.....	3 493	986	745	551	5 775
Amortissements cumulés					
Au 1 ^{er} janvier 2009	(1 409)	(431)	(239)	(226)	(2 304)
Dotations aux amortissements	(421)	(249)	(61)	(96)	(827)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	55	68	-	-	123
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises.....	-	3	1	2	6
Au 31 décembre 2009.....	(1 775)	(609)	(333)	(286)	(3 003)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009.....	1 718	377	412	265	2 772

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu des contrats de location financement et de contrats de location avec option d'achat au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008 est de €75 000. Au 31 décembre 2009, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à €58 000 et la dotation aux amortissements à €11 000.

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

La valeur brute des immobilisations intégralement amorties n'est pas significative au 31 décembre 2009.

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(484)	(470)
Dotations en frais administratifs	(343)	(247)
Dotations en frais commerciaux	-	-
Total des dotations aux amortissements des immobilisations corporelles.....	(827)	(717)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

	Brevets ⁽¹⁾	Logiciels ⁽¹⁾	Total
	(en milliers d'€)		
Valeur comptable brute			
Au 1 ^{er} janvier 2008	350	650	1000
Acquisition		527	527
Cessions, mises au rebus et reclassement	(350)	(4)	(354)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	8	8
Au 31 décembre 2008.....	-	1 181	1 181
Amortissements cumulés			
Au 1 ^{er} janvier 2008	(350)	(186)	(536)
Dotations aux amortissements	-	(168)	(168)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....	350	10	360
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	(2)	(2)
Au 31 décembre 2008.....	-	(346)	(346)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2008..	-	835	835
Valeur comptable brute			
Au 1 ^{er} janvier 2009	-	1 181	1 181
Acquisition	5 734	336	6 070
Cessions, mises au rebus et reclassement	-	(32)	(32)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	(14)	(14)
Au 31 décembre 2009.....	5 734	1 471	7 205
Amortissements cumulés			
Au 1 ^{er} janvier 2009	-	(346)	(346)
Dotations aux amortissements	-	(367)	(367)
Dotations aux dépréciations.....	(5 734)	-	(5 734)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....	-	32	32
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	7	6
Au 31 décembre 2009.....	(5 734)	(674)	6 409
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009..	-	797	797

(1) Les actifs incorporels au 31 décembre 2009 incluent €5 734 000 d'acquisition de brevets à la société Nitromed. Ces actifs ont été intégralement dépréciés (cf. note 3 – actifs incorporels).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les actifs incorporels les plus significatifs contrôlés par l'entité, mais ne répondant pas aux critères de reconnaissance en tant qu'actifs incorporels, sont constitués de frais de développement des candidats-médicaments du portefeuille de NicOx tels que présentés dans le tableau ci-dessous :

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Dossier de NDA soumis à la FDA en septembre 2009 et considéré recevable en novembre 2009 Dossier de demande d'AMM soumis à l'EMA en décembre 2009 et considéré recevable en janvier 2010	Evaluation des données en cours par la FDA et l'EMA Date PDUFA prévisionnelle : 24 juillet 2010	NicOx
NCX 116 (précédemment PF-03187207)	Glaucome et hypertension oculaire	Deux études de phase 2 finalisées	Non divulgué	Bausch + Lomb ⁽¹⁾
NCX 6560	Réduction des événements indésirables cardiaques majeurs chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire	Phase 1 terminée	Entrée en phase 2	NicOx
Non divulgué	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck & Co., Inc.	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2	Merck & Co., Inc. ⁽²⁾
NCX 1020 (précédemment TPI 1020)	Troubles respiratoires	Phase 2	Evaluation des opportunités stratégiques suite à résiliation de l'accord avec Topigen ⁽³⁾	NicOx
NCX 1047	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer ⁽⁴⁾
Non divulgué	Rétinopathie diabétique	Recherche	Non divulgué	NicOx
Non divulgué	Inflammation Douleur	Recherche	Non divulgué	NicOx

(1) Mondiaux, NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis.

(2) Mondiaux, NicOx détenant des droits de co-promotion aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays de l'Union Européenne, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes tels que les cardiologues.

(3) Le NCX 1020 a terminé en décembre 2008 une étude de phase 2a dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, laquelle n'a pas démontré l'activité différenciée nécessaire à la poursuite de son développement dans cette pathologie.

(4) Ferrer détient des droits partagés pour l'Union Européenne et des droits exclusifs pour l'Amérique Latine, une partie de l'Afrique (en ce compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), et dispose d'une option pour obtenir l'exclusivité des droits de commercialisation pour les Etats-Unis. NicOx conserve l'intégralité des droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que des droits partagés pour l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(5 763)	(14)
Dotations en frais administratifs et commerciaux	(338)	(154)
Total des dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles	(6 101)	(168)

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

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit :

Subventions publiques	Total
Au 1 ^{er} janvier 2009.....	9 004
Dotations de la période.....	3 616
Remboursement / utilisations sur la période.....	(9 546)
Au 31 décembre 2009.....	3 074
Au 1 ^{er} janvier 2009.....	9 004
Courant.....	9 004
Non courant.....	-
Au 31 décembre 2009.....	3 074
Courant.....	2 597
Non courant.....	477

Au cours du mois de décembre 2008 une disposition fiscale de la Loi de finance rectificative 2008 a été adoptée afin de permettre aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008. L'intégralité de la créance détenue sur l'état au titre de ces années a été classée en actif courant au 31 décembre 2008, NicOx prévoyant un remboursement en 2009. Au 31 décembre 2009, la créance détenue au 31 décembre 2008 relative aux exercices 2005 à 2008 a été intégralement remboursée. Cette disposition fiscale ayant été reconduite dans la Loi de finance rectificative 2009, l'intégralité de la créance détenue sur l'état au titre de l'exercice 2009 a été classée en actif courant au 31 décembre 2009. Le 06 novembre 2009, la Société NicOx S.A. a été notifié d'un avis de contrôle diligenté par la Direction Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT) portant sur les créances au titre des exercices 2005 à 2008 remboursées en 2009 pour un total de €8 897 000. A la clôture de l'exercice 2009, le contrôle se poursuit toutefois la Direction estime que ce contrôle ne devrait pas remettre en cause de manière significative les sommes remboursées.

Outre le crédit d'impôt recherche comptabilisé au titre des dépenses de recherche et développement éligibles sur NicOx S.A., le Groupe a comptabilisé pour la première fois au cours de la période, un crédit d'impôt recherche au titre de sa filiale italienne pour un montant de €1 601 000 relatif aux exercices 2007, 2008, 2009. (cf note 2.10)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

11. AUTRES ACTIFS COURANTS

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales	1 294	1 725
Autres créances	35	1 585
Total	1 329	3 310

12. INSTRUMENTS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Instruments financiers non-courants.....	-	4 858
Instruments financiers courants.....	-	9 912
Total des instruments financiers courants et non courants	-	14 770

Compte tenu des incertitudes pesant sur les marchés financiers, la direction n'a pas souhaité renouveler ce type de placement au cours de l'exercice.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

13. TRÉSORERIE ET EQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe sont composés de disponibilités en banque et en caisse et de valeurs mobilières de placements principalement investis en bons de trésorerie d'état et fonds communs de placement monétaire valorisés à leur juste valeur, mobilisables à tout moment et qui ne sont pas soumis à des risques importants de changement de valeur. Sur les €145 126 000 d'équivalents de trésorerie détenus à la clôture de l'exercice 2009, €108 600 000 répondait à une contrainte de notation minimale de l'émetteur allant de AAA à AA dans l'échelle de notation Standard & Poors ou Fitch ou de Aaa à AA dans celle de Moody's, le solde de €36 526 000 étant noté au minimum BBB- dans les échelles de notation Standard & Poors et Fitch ou Baa3 dans celle de Moody's.

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse	3 149	3 052
Valeurs mobilières de placement	145 126	86 879
Total de la trésorerie et des équivalents de	148 275	89 931

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.

14. ACTIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

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

Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6% à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxinod signé avec cette société pour un montant de €6 000 000 correspondants à USD 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de 5 000 000 € sur les €6 000 000 versés à la société au titre du prêt. Cette charge a intégralement été comptabilisée en frais de recherche et développement sur l'exercice 2008. Au 31 décembre 2008, le montant du prêt portant intérêt s'élevait à la somme de €944 000 intérêts inclus. Cette somme était nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, le Groupe a estimé qu'il existait un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société ainsi que des intérêts y afférents, NicOx a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de €548 000. Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 aux termes de laquelle Archimica a versé €300 000 à NicOx. Cette transaction amiable a soldé l'ensemble des litiges entre les parties.

Les actifs financiers courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Prêt et intérêts sur prêt	-	944
Provisions pour dépréciations	-	(548)
Total des actifs financiers courants	-	396

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Dépôts et cautionnements	238	201
Total des actifs financiers non courants	238	201

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2009, le capital social de NicOx S.A. est composé de 72 168 284 actions ordinaires de valeur nominale €0,2, entièrement libérées.

15.1. Autorisé

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Actions ordinaires de €0,2 chacune	72 168 284	47 492 112

Le 18 novembre 2009, NicOx S.A. a réalisé une augmentation de capital via un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels dont €20 000 000 ont été souscrit par le Fond Stratégique d'Investissement (FSI) qui détient une participation de 5.1% dans le capital de la Société depuis cette opération. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la deuxième résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €30 491 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €1 072 000, le produit net de cette émission s'est élevé à €29 419 000. 4 065 468 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 18 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre, était fixé à €7,50 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de € 813 000. Les 4 065 468 actions nouvelles représentaient 7,8% du capital social avant augmentation du capital et 8,5 % après l'augmentation.

Le 23 décembre 2009, NicOx S.A. a réalisé une nouvelle augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €69 946 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €4 771 000, le produit net de cette émission s'élève à €65 175 000. 20 042 031 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 24 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre 2009, était fixé à €3,49 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €4 009 000. Les 20 042 031 actions nouvelles représentaient 38,4% du capital social avant augmentation du capital et 27,8 % après l'augmentation.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

15.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	47 286 968	9 457
Au 1 ^{er} janvier 2009.....	47 492 112	9 498
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	568 673	114
Emissions d'actions par voie de placement privé.....	4 065 468	813
Emissions d'actions par voie d'offre publique.....	20 042 031	4 009
Au 31 décembre 2009	72 168 284	14 434

15.3. Actions propres

Du 1^{er} janvier au 28 mai 2008, le Groupe détenait des actions NicOx dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007, lequel programme permettait au Conseil d'administration d'acheter des actions NicOx dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de €2 000 000. L'objectif principal de ce programme de rachat d'actions était la régularisation des cours de l'action NicOx, par intervention systématique en contre-tendance sur le marché. Il a été mis fin à ce programme de rachat d'action à effet du 29 mai 2008, l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 n'ayant pas renouvelé l'autorisation.

Le 17 juin 2009, l'assemblée générale ordinaire a autorisé le conseil d'administration à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 5% du capital de la Société d'un montant maximum de €2 000 000. Au 31 décembre 2009, cette autorisation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration.

Actions propres détenues	En nombre d'actions	Coût historique en milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2008.....	13 144	138
Au 1 ^{er} janvier 2009	-	-
Au 31 décembre 2009	-	-

15.4. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

Au cours de l'exercice, 292 463 options de souscription d'actions ont été exercées, il n'y a pas eu d'expiration et d'attribution d'options et 18 700 options ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 1 135 610 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 341 362 actions, après l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'action autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2)

Au cours de l'exercice, 140 000 bons de souscription d'actions ont été attribués, 40 000 bons de souscription d'actions ont été exercés, aucun bon de souscription d'actions n'a été annulé et 680 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 787 044 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises après l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009.

Actions gratuites

Le Groupe a mis en place au cours du premier semestre 2007 un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Au cours de la période, 397 960 actions gratuites ont été attribuées, 84 800 actions gratuites ont été annulées suite au départ de certains salariés et 215 865 actions ont été livrées. Au 31 décembre 2009, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 882 006, suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires du 23 décembre 2009.

15.5. Primes d'émission

Ce poste enregistre les primes liées aux augmentations de capital et a évolué comme suit au cours de l'exercice:

	Primes d'émission
	(en milliers d'euros)
Au 1 ^{er} janvier 2009.....	292 657
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres	1 108
Paiements en actions	4 759
Emissions d'actions par voie de placement privé.....	28 606
Emissions d'actions par voie d'offre publique.....	61 166
Au 31 décembre 2009	388 296

15.6. Réserves et résultat consolidé

Ce poste inclut le report à nouveau, le résultat de l'exercice, les résultats de cession des actions propres détenues par le Groupe et les réserves indisponibles.

Le poste de réserves indisponibles a été constitué par prélèvement sur les primes liées au capital lors d'une opération de restructuration du capital de la Société en juin 2002 ayant pris la forme d'une élévation puis d'une réduction du nominal des actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves étaient 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. Dans la mesure où plus aucun bon de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions antérieurs à 2002 n'était encore en circulation en 2009, l'existence de ces réserves n'était plus justifiée. Par conséquent, le Groupe a annulé ces réserves indisponibles d'un montant de 68 000 € sur autorisation de l'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009.

Les résultats de cession des actions propres sont inclus dans les résultats antérieurs non distribués à l'ouverture de la période.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

	Au 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'euros)	
Résultats antérieurs non distribués	(214 360)	(140 503)
Résultat de l'exercice	(60 350)	(73 887)
Actions propres	-	(38)
Réserves indisponibles	-	68
Total réserves et résultat consolidé	(274 710)	(214 360)

15.7. 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 €(7 000) au 31 décembre 2009 contre €1 000 au 31 décembre 2008.

15.8. Paiement en actions

Cette rubrique correspond aux rémunérations octroyées aux salariés et à certains non-salariés (consultants et membres du Conseil d'administration) sous la forme de transactions dont le paiement est indexé sur actions (options de souscription d'actions, bons de souscription d'actions et actions gratuites). Ces éléments sont décrits dans les notes 16.1, 16.2 et 16.3. Les paiements en actions s'élèvent à € 14 756 000 et € 14 273 000 respectivement au 31 décembre 2009 et au 31 décembre 2008.

16. PAIEMENTS EN ACTIONS

16.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

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

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

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

Au 31 décembre 2009, toutes les options ayant été valorisées ont été historiquement attribuées sur autorisation d'assemblées générales désormais expirées.

Le 17 juin 2009, 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 de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2. Les options attribuées sous cette

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée.

Au 31 décembre 2009, aucune attribution d'options de souscription d'actions n'a été effectuée sur autorisation de cette Assemblée générale.

Conformément à la norme IFRS 2, les options et bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution. Les résultats des évaluations ont été calculés avec la formule de Black et Scholes. Les tables de Turnover utilisées pour la valorisation des options de souscription d'action sont actualisées en fonction de l'historique du Groupe. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations du Groupe. Avant 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx et d'un échantillon de sociétés comparables, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances particulières de la vie du titre. Après 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx.

Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et le 23 décembre 2009 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient au nombre d'actions à émettre par exercice des options de 1,06109 en 2007 et 1,131 en 2009, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2009, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	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 2009	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1)
<u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999:</u>								
19/07/2001	26 000	19/07/04	18/07/07	62,08	26 000	-	-	-
14/12/2001	27 450	14/12/04	13/12/07	48,42	22 150	-	5 300	-
17/04/2002	72 750	17/04/05	16/04/08	49,72	70 635	-	2 115	-
24/07/2002	14 000	24/07/05	23/07/08	16,57	14 000	-	-	-
03/10/2002	5 200	03/10/05	02/10/08	14,10	700	-	4 500	-
13/11/2002	171 300	(2)	12/11/08	15,67	137 229	-	34 071	-
12/12/2002	181 200	(2)	11/12/08	16,10	181 200	-	-	-
15/04/2003	83 000	15/04/06	14/04/09	2,02	-	-	83 000	-
23/07/2003	19 200	23/07/06	22/07/09	5,12	7 900	-	11 300	-
Sous total	600 100				459 814	-	140 286	-
<u>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :</u>								
24/07/2002	30 000	N/A	23/07/08	16,57	30 000	-	-	-
15/04/2003	200 000	(3)	14/04/09	2,02	135 000	-	65 000	-
19/10/2004	84 700	19/10/07	18/10/10	3,60	6 000	46 000	32 700	55 210
20/12/2004	16 900	20/12/07	19/12/10	3,63	1 500	2 029	13 371	2 438
06/04/2005	207 000	06/04/08	05/04/11	4,08	14 000	124 362	68 638	149 264
02/06/2005	227 500	01/06/08	01/06/11	4,10	36 500	188 000	3 000	225 628
Sous total	766 100				223 000	360 391	182 709	432 540

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

02/06/2005	186 500	02/06/08	01/06/11	4,10	10 000	68 459	108 041	82 187
05/07/2005	156 000	05/07/08	04/07/11	3,93	94 500	48 304	13 196	57 973
13/10/2005	24 200	13/10/08	12/10/11	4,07	-	18 656	5 544	22 396
15/12/2005	15 000	15/12/08	14/12/11	3,53	-	15 000	-	18 003
30/01/2006	311 000	30/01/09	29/01/12	3,49	56 500	237 100	17 400	284 605
25/07/2006	36 600	25/07/09	24/07/12	9,98	1 200	35 400	-	42 494
25/10/2006	52 000	25/10/09	24/10/12	11,44	13 400	38 600	-	46 334
29/03/2007	51 700	29/03/10	28/03/13	17,44	-	51 700	-	58 476
23/05/2007	94 600	23/05/10	22/05/13	20,63	9 600	85 000	-	96 144
27/07/2007	15 000	27/07/10	26/07/13	18,14	4 500	10 500	-	11 876
<i>Sous total</i>	942 600				189 700	608 719	144 181	720 488

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

26/10/2007	61 500	26/10/10	25/10/13	16,62	12 000	49 500	-	55 988
18/12/2007	18 000	18/12/10	17/12/13	12,26	-	18 000	-	20 359
23/01/2008	68 800	23/01/11	22/01/14	10,66	5 500	63 300	-	71 607
03/04/2008	8 100	03/04/11	02/04/14	9,37	2 700	5 400	-	6 108
29/05/2008	15 000	29/05/11	28/05/14	11,70	-	15 000	-	16 965
25/07/2008	15 300	25/07/11	24/07/14	8,76	-	15 300	-	17 307
<i>Sous total</i>	186 700				20 200	166 500	-	188 334

TOTAL	2 495 500				892 714	1 135 610	467 176	1 341 362
--------------	------------------	--	--	--	----------------	------------------	----------------	------------------

- (1) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.
- (2) Ces options étaient exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.
- (3) Il est précisé que pour 30 000 options de souscription d'actions, attribuées à des salariés de NicOx Research Institute Srl, les actions souscrites par exercice de ces droits pourront être revendues à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la date d'attribution des options, soit au 15 avril 2006, et non à l'expiration d'un délai de quatre ans comme il est prévu à l'article III.9 du règlement du plan d'options de souscription d'actions de la société.

Dans le cadre de l'exemption prévue par la norme IFRS 1 sur l'application de la norme IFRS 2, seuls les plans d'option de souscription d'actions attribués après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas encore acquis au 1^{er} Janvier 2005 ont été valorisés, ce qui représente un total de 2 320 100 options sur les 2 495 500 options attribuées. Au 31 Décembre 2009, toutes les options en circulation ont été valorisées.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

	Au 31 décembre 2009	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	1 446 773	6,81
Attribuées pendant la période	-	-
Annulées pendant la période	18 700	10,24
Exercées pendant la période	292 463	3,57
Expirées pendant la période	-	-
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	1 135 610	7,56
Exerçables à la fin de la période	821 910	4,45

(1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans au 31 décembre 2009 et 2008.

Les options en circulation au 31 décembre 2009 ont les prix d'exercice suivants :

Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Au 31 décembre	
		2009	2008
		Nombre d'options	Nombre d'options
14-avr.-09	2,02	-	54 473
22-juil.-09	5,12	-	5 800
18-oct.-10	3,60	46 000	62 000
19-déc.-10	3,63	2 029	15 400
5-avr.-11	4,08	124 362	180 000
1-juin-11	4,10	256 459	368 500
4-juil.-11	3,93	48 304	61 500
12-oct.-11	4,07	18 656	24 200
14-déc.-11	3,53	15 000	15 000
29-janv.-12	3,49	237 100	262 500
24-juil.-12	9,98	35 400	35 400
24-oct.-12	11,44	38 600	39 100
28-mars-13	17,44	51 700	51 700
22-mai-13	20,63	85 000	87 900
26-juil.-13	18,14	10 500	10 500
25-oct.-13	16,62	49 500	54 000
17-déc.-13	12,26	18 000	18 000
22-janv.-14	10,66	63 300	65 100
2-avr.-14	9,37	5 400	5 400
28-mai-14	11,70	15 000	15 000
24-juil.-14	8,76	15 300	15 300
Total		1 135 610	1 446 773

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Les hypothèses retenues pour cette valorisation sont les suivantes :

Options de souscription d'option

Date d'attribution.....	15/04/2003	23/07/2003	19/10/2004	20/12/2004	06/04/2005	02/06/2005	05/07/2005
Prix d'exercice de l'option...	2,02	5,12	3,60	3,63	4,08	4,10	3,93
Juste valeur de l'option.....	1,10	2,67	2,16	2,31	2,11	1,95	1,73
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	283 000	19 200	84 700	16 900	207 000	414 000	156 000
Volatilité.....	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%	46.00%
Taux d'intérêt sans risque....	3,70%	3,45%	3,30%	3,20%	3,15%	2,75%	2,70%

Date d'attribution.....	13/10/2005	15/12/2005	30/01/2006	25/07/2006	25/10/2006	29/03/2007	23/05/2007
Prix d'exercice de l'option...	4,07	3,53	3,49	9,98	11,44	17,44	20,63
Juste valeur de l'option.....	1,85	1,57	2,67	7,61	10,06	15,78	15,14
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	24 200	15 000	311 000	36 600	52 000	51 700	94 600
Volatilité.....	46.00%	46.00%	95.56%	95.64%	94.40%	92,68%	81,26%
Taux d'intérêt sans risque....	2,90%	3,10%	3,26%	3,74%	3,71%	4,05%	4,44%

Date d'attribution.....	27/07/2007	26/10/2007	18/12/2007	23/01/2008	03/04/2008	29/05/2008	25/07/2008
Prix d'exercice de l'option...	18,14	16,62	12,26	10,66	9,37	11,70	8,76
Juste valeur de l'option.....	11,38	10,75	7,76	5,57	6,07	7,21	7,29
Nombre d'options attribuées à l'origine.....	15 000	61 500	18 000	68 800	5 400	15 000	15 300
Volatilité.....	74,95%	74,15%	75,34%	73,62%	74,22%	76,11%	76,81%
Taux d'intérêt sans risque....	4,39%	4,20%	4,04%	3,74%	3,86%	4,41%	4,43%

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Date d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Date d'expiration	Prix d'exercice en €	Nombre initial d'options	Nombre d'options en vie et non acquises définitivement	Nombre d'options probabilisées ou définitivement acquises	Coût total attendu du plan à la date de calcul	Répartition de la charge par exercice					
								Charge cumulée au 31/12/09	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011			
Options de souscription d'actions expirées				654 700	-	252 800	997 275	997 275					
19/10/04	19/10/07	18/10/10	3,60	84 700	-	78 700	167 867	167 867	-	-			
20/12/04	20/12/07	19/12/10	3,63	16 900	-	15 400	35 312	35 312	-	-			
06/04/05	06/04/08	06/04/11	4,08	207 000	-	194 500	406 612	406 612	-	-			
02/06/05	02/06/08	02/06/11	4,10	414 000	-	371 500	717 486	717 486	-	-			
05/07/05	05/07/08	05/07/11	3,93	156 000	-	61 500	105 718	105 718	-	-			
13/10/05	13/10/08	13/10/11	4,07	24 200	-	24 200	44 173	44 173	-	-			
15/12/05	15/12/08	15/12/11	3,53	15 000	-	15 000	23 398	23 398	-	-			
30/01/06	30/01/09	30/01/12	3,49	311 000	-	262 500	700 875	700 875	-	-			
25/07/06	25/07/09	25/07/12	9,98	36 600	-	35 400	269 394	269 394	-	-			
25/10/06	25/10/09	25/10/12	11,44	52 000	-	38 600	388 316	388 316	-	-			
29/03/07	29/03/10	29/03/13	17,44	51 700	51 700	50 749	800 813	722 415	78 398	-			
23/05/07	23/05/10	23/05/13	20,63	94 600	85 000	81 869	1 239 504	1 024 763	214 741	-			
27/07/07	27/07/10	27/07/13	18,14	15 000	10 500	9 782	111 315	85 674	25 641	-			
26/10/07	26/10/10	26/10/13	16,62	61 500	49 500	45 356	487 580	337 029	150 551	-			
18/12/07	18/12/10	18/12/13	12,26	18 000	18 000	16 882	131 002	86 368	44 634	-			
23/01/08	23/01/11	22/01/14	10,66	68 800	63 300	59 402	330 870	202 466	121 105	7 299			
03/04/08	03/04/11	02/04/14	9,37	8 100	5 400	5 076	30 812	17 495	10 636	2 681			
29/05/08	29/05/11	28/05/14	11,70	15 000	15 000	13 998	100 928	52 243	34 639	14 046			
25/07/08	25/07/11	24/07/14	8,76	15 300	15 300	14 274	104 060	49 244	35 102	19 715			
							2 495 500	313 700	1 647 489	7 193 308	6 434 121	715 447	43 741

L'impact de la valorisation des stock-options sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €6 434 000 et à €(1 389 000) au 31 décembre 2009 contre €5 045 000 et à €(1 490 000) au 31 décembre 2008.

16.2. Bons de souscription d'actions (BSA)

Au cours de l'exercice 2009, 140 000 bons de souscription d'actions, ont été attribués au bénéfice de certains experts et administrateurs au prix d'exercice de €8,97, 40 000 bons ont été exercés et aucun bon de souscription d'action n'a été annulé au cours de cette période.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2009 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	Jun 2004	Jun 2005	Jun 2005	Jun 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	(1)	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	35 000	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	120 000	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	144 011,10	-	168 013	158 340	158 340	158 340

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

(2) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

	Au 31 décembre 2009	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	580 000	11.88€
Attribuées pendant la période.....	140 000	8.97€
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	40 000	3.96€
Expirées pendant la période.....	-	-
En circulation à la fin de la période.....	680 000	11.75€
Exercibles à la fin de la période.....	680 000	11.75€

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

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

Date d'attribution.....	19/10/2004	02/06/2005	12/12/2005	01/06/2006	23/05/2007	29/05/08	28/07/09
Prix d'exercice des bons	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
Juste valeur des bons	1,89	1,79	1,44	8,63	14,08	5,77	5,11
Nombre de bons attribués à l'origine.....	15 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Volatilité.....	50,00%	50,00%	46,60%	96,53%	81,26%	61,70%	68,87%
Taux d'intérêt sans risque....	3,30%	2,75%	3,00%	3,70%	4,44%	4,39%	2,69%

Il est précisé que dans le cadre de l'exemption prévue par la norme IFRS 1 sur l'application de la norme IFRS 2, seuls les plans de souscription d'actions attribués après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas encore acquis au 1^{er} Janvier 2005 ont été valorisés. Au 31 décembre 2009, l'ensemble des bons de souscription d'action en circulation a été valorisé.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €5 057 000 et à €(715 000) au 31 décembre 2009 contre €4 342 000 et €(808 000) au 31 décembre 2008.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial de BSA	Prix d'exercice en €	Nombre d'options en vie au 31 décembre 2009	Nombre d'options probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €	
							Cumul au 31 décembre 2009	Total
19/10/2004	01/01/2005	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	9 450
19/10/2004	01/01/2006	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	9 450
19/10/2004	01/01/2007	5 000	3,94	-	5 000	9 450	9 450	9 450
02/06/2005	02/06/2005	125 000	4,08	-	125 000	223 750	223 750	223 750
02/06/2005	31/05/2006	5 000	4,08	-	5 000	8 950	8 950	8 950
15/12/2005	31/05/2006	5 000	3,53	-	5 000	7 200	7 200	7 200
01/06/2006	01/06/2006	150 000	11,75	-	150 000	1 294 500	1 294 500	1 294 500
23/05/2007	23/05/2007	140 000	21,30	-	140 000	1 971 200	1 971 200	1 971 200
29/05/2008	29/05/2008	140 000	11,54	-	140 000	807 800	807 800	807 800
28/07/2009	28/07/2009	140 000	8,97	-	140 000	714 939	714 939	714 939
720 000				-	720 000	5 056 689	5 056 689	5 056 689

16.3. Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil d'administration a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

L'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société et a décidé de priver d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet accordée par l'assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions. Le conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions devra être soumise à des conditions de performance qui seront définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €200 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Les actions gratuites valorisées au 31 décembre 2009 ont toutes été attribuées sur autorisation des assemblées générales extraordinaires du 22 mai 2007 et du 17 juin 2009.

A la clôture de la période, toutes les actions gratuites valorisées qui ont été attribuées sont définitivement acquises du fait de la réalisation à 100 % des objectifs de la Société en 2008 et 2009.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2009, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie ⁽¹⁾	Actions attribuées	Date d'acquisition	Nombre d'actions annulées	Actions livrées	Nombre d'actions en circulation ⁽²⁾
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :						
23/05/2007	A	189 900	23/05/09	41 000	148 900	-
23/05/2007	B	155 900	23/05/11	10 200	-	164 780
27/07/2007	A	50 000	27/07/09	-	50 000	-
18/12/2007	A	15 000	18/12/09	-	16 965	-
23/01/2008	A	162 800	23/01/10	33 700	-	145 993
23/01/2008	B	105 000	23/01/12	6 800	-	111 049
29/05/2008	B	12 000	29/05/12	-	-	13 572
25/07/2008	A	14 000	25/07/10	-	-	15 834
25/07/2008	B	7 000	25/07/12	-	-	7 917
21/10/2008	A	5 800	21/10/10	-	-	6 558
21/10/2008	B	1 800	21/10/12	-	-	2 035
22/01/2009	A	223 500	22/01/2011	23 100	-	226 610
22/01/2009	B	147 500	22/01/2013	8 500	-	157 174
02/04/2009	B	13 600	02/04/2013	-	-	15 379
28/07/2009	A	4 360	28/07/2011	-	-	4 927
28/07/2009	B	9 000	28/07/2013	-	-	10 178
TOTAL		1 117 160		123 300	215 865	882 006

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

- (1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 399 922 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 482 084 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, après l'ajustement du 23 décembre 2009. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 144 202 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.
- (2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

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

Actions gratuites

Date d'attribution.....	23/05/2007	27/07/2007	18/12/2007	23/01/2008	29/05/2008
Juste valeur de l'action...	20,92	16,86	11,50	8,74	10,63
Nombre d'actions attribuées	345 800	50 000	15 000	267 800	12 000
Date d'attribution.....	25/07/2008	21/10/2008	22/01/2009	02/04/2009	28/07/2009
Juste valeur de l'action...	10,12	4,70	8,56	9,20	8,76
Nombre d'actions attribuées	21 000	7 600	371 000	13 600	13 360

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

Dates d'octroi	Date d'exercice (au plus tôt)	Nombre initial d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre au 31 décembre 2009	Nombre d'actions à émettre probabilisé	Coût total attendu du plan en €	Répartition de la charge par exercice en €				
						Cumul au 31 décembre 2009	Coût à reconnaître en 2010	Coût à reconnaître en 2011	Coût à reconnaître en 2012	Coût à reconnaître en 2013
23/05/07	23/05/09	189 900	-	148 900	3 114 988	3 114 988	-	-	-	-
23/05/07	23/05/11	155 900	145 700	139 568	2 919 763	1 845 925	773 079	300 759	-	-
27/07/07	27/07/09	50 000	-	50 000	843 000	843 000	-	-	-	-
18/12/07	18/12/09	15 000	-	15 000	172 500	172 500	-	-	-	-
23/01/08	23/01/10	162 800	129 100	128 387	1 122 105	1 080 706	41 400	-	-	-
23/01/08	23/01/12	105 000	98 200	92 703	810 228	382 923	207 402	207 402	12 501	-
29/05/08	29/05/12	12 000	12 000	10 657	113 284	43 586	28 942	28 942	11 815	-
25/07/08	25/07/10	14 000	14 000	13 386	135 463	95 360	40 103	-	-	-
25/07/08	25/07/12	7 000	7 000	6 502	65 799	23 399	16 534	16 534	9 332	-
21/10/08	21/10/10	5 800	5 800	5 314	24 978	14 554	10 424	-	-	-
21/10/08	21/10/12	1 800	1 800	1 585	7 451	2 221	1 864	1 864	1 501	-
22/01/09	22/01/11	223 500	200 400	182 049	1 558 342	715 873	796 635	45 834	-	-
23/01/09	23/01/13	147 500	139 000	122 983	1 052 733	245 304	263 842	263 842	264 565	15 180
02/04/09	02/04/13	13 600	13 600	8 622	79 322	14 756	19 854	19 854	19 908	4 950
28/07/09	28/07/11	4 360	4 360	3 925	34 383	7 354	17 217	9 811	-	-
28/07/09	28/07/13	9 000	9 000	4 569	40 041	4 291	10 001	10 001	10 028	5 699
		1 117 160	779 690	934 151	12 094 360	8 606 741	2 227 296	904 844	329 650	25 829

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

estimées :

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève à €8 607 000 et €(3 247 000) au 31 décembre 2009 contre €5 360 000 et €(3 613 000) au 31 décembre 2008.

17. PROVISIONS POUR AUTRES PASSIFS

	Avantages postérieurs à l'emploi	Litiges	Total
	(En milliers d'€)		
Au 1^{er} janvier 2009	175	-	175
Dotations de l'exercice	3 999 ⁽¹⁾	-	3 999
Utilisations	-	-	-
Reprises de provisions devenues sans objet	(105)	-	(105)
Au 31 décembre 2009	4 069	-	4 069
Courant au 1 ^{er} janvier 2009	-	-	-
Non courant au 1 ^{er} janvier 2009	175	-	175
Total	175	-	175
Courant au 31 décembre 2009	-	-	-
Non courant au 31 décembre 2009	4 069	-	4 069
Total	4 069	-	4 069

(1) au 31 décembre 2009, les provisions pour autres passifs incluent un montant de € 3 835 000 actualisés à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par NicOx dans le futur (cf. note 3 « Estimations et jugements comptables déterminants – Actifs incorporels »). Le Groupe ayant estimé probable la réalisation des critères à venir prévus par l'accord avec Nitromed, une provision pour autres passifs a été comptabilisée au 31 décembre 2009. L'actualisation de la somme à verser à Nitromed a été calculée sur la base de la date probable de réalisation de ces critères.

17.1. Avantages postérieurs à l'emploi

Retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx S.A. 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 € (59 000) au 31 décembre 2009 et à €26 000 au 31 décembre 2008. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2009 s'élève à €234 000 et à €175 000 au 31 décembre 2008.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDÉS IFRS – 31 DÉCEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDÉS

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Taux d'actualisation	5.09%	5,52%
Augmentations futures des salaires	3%	5%
Tables de mortalité	INSEE 2008	INSEE 2008

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Engagement à l'ouverture.....	175	201
Coût des services rendus	51	66
Coût financier	12	11
Gains et pertes actuariels	(4)	(103)
Engagement à la clôture	234	175

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à € 1 848 000 au 31 décembre 2009 et à € 2 175 000 au 31 décembre 2008.

TFR

En conformité avec la loi italienne sur la sécurité sociale, le Groupe provisionne les salaires différés au titre du TFR (Trattamento Fine di Rapporto) dus aux salariés de sa filiale italienne. Cette provision est réévaluée chaque année en conformité avec les dispositions légales et les contrats de travail des salariés. Ces salaires différés seront versés aux salariés lors de leur départ de la filiale italienne quelle qu'en soit la raison. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2009 s'élève à € 335 000 et à € 300 000 au 31 décembre 2008.

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Taux d'actualisation	4,78%	4,10%
Augmentations futures des salaires	3,00%	5,00%
Inflation	2,00%	2,10%

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Engagement à l'ouverture.....	300	278
Coût des services rendus	54	52
Coût financier	14	10
Gains et pertes actuariels	(33)	(40)
Engagement à la clôture	335	300

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

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

18. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Il n'y a pas de produits constatés d'avance au 31 décembre 2009 contre €1 119 000 au 31 décembre 2008. Au 31 décembre 2008, ils provenaient :

- du paiement de €5 000 000 reçus de la société Pfizer au titre d'une redevance en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en mars 2006 ;
- du paiement de €3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2008 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de dix huit mois à compter de la date de facturation ;

Ces montants initialement comptabilisés en produits constatés d'avance ont été étalés sur les périodes d'implication active de NicOx dans le programme de recherche prévues selon les termes du contrat avec Pfizer. Les travaux portant sur le programme de recherche étant terminés au 31 décembre 2009, le Groupe a reconnu intégralement en chiffres d'affaires le solde de produits constatés d'avance restant à étaler sur la période d'implication du Groupe.

Au 31 décembre 2009, les produits constatés d'avance s'analysent comme suit :

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2008	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de l'exercice	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2009
(en milliers d'€)				
Pfizer.....	1 119		1 119	-
Total.....	1 119		1 119	-

19. DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2009	2008
(en milliers d'€)		
Dettes fournisseurs	6 136	16 232
Total Dettes fournisseurs	6 136	16 232

20. PASSIFS ÉVENTUELS ET ENGAGEMENTS, LITIGES

20.1 Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux

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 €3 770 150 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2009.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €2 788 675 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2009. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2009.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2010, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €990 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2009.

20.2 Litiges avec les fournisseurs

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Dipharma, la société a adressé à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement.

21. ENGAGEMENTS HORS BILAN

21.1 Engagements reçus

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

21.2. Engagements donnés

Au 31 décembre 2009, les engagements hors bilan du Groupe sont les suivants :

Obligations contractuelles	Notes	Total	Paiements dus par période		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
(en milliers d'€)					
Contrats de location simple	21.2 - a	3 550	778	2 506	266
Contrats de sous-traitance et maintenance	21.2 - b	1 815	1 556	259	-
Engagements de R&D	21.2 - c	4 052	3 880	172	-
Engagements Commerciaux	21.2 - d	27 900	27 900	-	-
Total.....		37 317	34 114	2 937	266-

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D.....	21.2 – e	9 209
Autres engagements de R&D.....	21.2 – e	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	21.2 – e	2 082
Total.....		11 802

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

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

a. Contrats de location simple

Le Groupe loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. Afin d'accompagner sa croissance, NicOx, a signé plusieurs baux :

- NicOx S.A. a signé un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant total de €726 000 ;
- la filiale italienne, NicOx Srl, a signé deux baux de 6 ans effectifs au 1er septembre 2006 d'un montant total de €2 128 000.

Par ailleurs, NicOx Srl, avait, au cours du premier semestre 2007, signé un troisième bail d'une durée de 6 ans effectif au 1er juin 2007 d'un montant total de €664 000. Ce dernier a été dénoncé à effet du 1^{er} octobre 2009 et prendra fin le 31 mars 2010;

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

- la filiale américaine, NicOx Inc., a signé en septembre 2007 un bail de 62 mois effectif au 1er janvier 2008 d'un montant total de USD 803 000 (soit €557 000 au taux de change du 31 décembre 2009). Afin de soutenir son développement, un nouveau bail pour de nouveaux locaux a été signé en novembre 2009 par la filiale américaine, NicOx Inc. Ce bail d'une durée de 84 mois effectif au 1er février 2010 représente un montant total de USD 2 093 000 (soit €1 453 000 au taux de change du 31 décembre 2009). Les termes de ce bail prévoient notamment une franchise de loyer pour les 9 premiers mois.

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 778 000 au 31 décembre 2010, de € 2 506 000 au 31 décembre 2015 et de €266 000 au delà, soit au total € 3 550 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2009 et 31 décembre 2008 s'élèvent respectivement à €994 000 et €960 000.

b. Contrats de sous-traitance et de maintenance

Le Groupe fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements industriels et informatiques ainsi que l'entretien et le fonctionnement d'une animalerie dans le centre de recherche à Milan.

Par ailleurs, dans le cadre de la préparation de la commercialisation du naproxinod, le Groupe fait également appel à des sociétés de services ainsi qu'à des consultants pour l'aider dans sa stratégie marketing et sa communication ainsi que dans l'organisation de symposium. La proportion de ce type de contrats de services a largement augmenté en 2009 et constitue la moitié des contrats de sous-traitance et de maintenance.

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

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de €1 556 000 à moins d'un an et de €259 000 entre un et cinq ans, soit au total €1 815 000.

c. Engagements de Recherche et Développement

Le Groupe conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. La diminution des engagements de recherche et développement en 2009 est principalement liée à la fin des études cliniques sur le naproxinod.

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de € 3 880 000 à moins d'un an et de €172 000 entre un et cinq ans, soit au total € 4 052 000.

d. Engagements Commerciaux

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

En décembre 2009, NicOx a signé un amendement à l'accord initial signé en novembre 2008 avec DSM. Cet amendement précise les modalités d'approvisionnement en principe actif pour les années 2010 à 2014, et l'investissement nécessaire pour l'expansion du site de production.

S'agissant de l'approvisionnement en principe actif, NicOx a placé deux commandes en décembre 2009 :

* une première commande de principe actif d'un montant total de €11 750 000 dont la livraison est prévue au plus tard le 31 décembre 2010

* une seconde commande de principe actif d'un montant total de €10 250 000 dont la livraison est prévue à hauteur de 15 tonnes au 31 janvier 2011 et 35 tonnes au 28 février 2011

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009 NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Cet amendement prévoit également le paiement par NicOx d'un montant de €6 500 000 au titre de l'expansion de la capacité de production de DSM. Cette somme a été réglée partiellement à hauteur de €600 000 en 2009. Le paiement du solde soit €5 900 000 prévu en 2010 se répartit comme suit :

- * €2 400 000 en janvier 2010,
- * €3 500 000 au 1er avril 2010.

En totalité, les échéances annuelles minimales futures des engagements Commerciaux sont de €27 900 000 à moins d'un an.

e. Autres engagements Commerciaux

Commissions sur contrats de R&D

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

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès le Groupe pourrait être amené à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €9 209 000 (au taux de change du 31 décembre 2009 pour les montants en dollars US et en livre sterling).

Autres engagements de R&D

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

Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

Le Groupe a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, le Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €2 082 000 (au taux de change du 31 décembre 2009 pour les montants en dollar US).

f. Autres contrats ayant un impact financier indéterminé

Le Groupe a signé un certain nombre de contrats avec des prestataires de services, notamment pour le développement de méthodes de synthèse des composés de NicOx et pour la production commerciale du principe actif et des gélules du naproxénod, lesquels accords comportent une obligation d'approvisionnement auprès de ces prestataires (ou de paiements compensatoires) dont l'impact financier pour NicOx n'est pas chiffrable au 31 décembre 2009.

Par ailleurs, le Groupe, dans le cadre d'un accord avec la Communauté Européenne à effet du 29 décembre 2004, a participé pendant cinq ans à un programme européen de recherche sur l'oxyde nitrique et les processus inflammatoires (EICOSANOX). Il a été estimé originellement que ce projet aurait un coût pour NicOx d'environ €749 000. Au titre de ce projet, la Commission Européenne octroiera à NicOx une subvention de la moitié des dépenses soit environ €377 000. La subvention reçue est différée pour être comptabilisée dans le compte de résultat sur la période où elle compensera les coûts pour lesquels elle a été consentie. La moitié des charges supportées par NicOx, au titre de ce projet, se sont élevées respectivement à €24 000 en 2009, €84 000 en 2008, €75 000 en 2007, €104 000 en 2006 et €90 000 en 2005, soit au total €377 000. NicOx a perçu respectivement une avance de €54 000 en 2009, €66 000 en 2008, €85 000 en 2007, €63 000 en 2006 et de €96 000 en 2005, soit au total €364 000. En 2010 NicOx percevra le solde de ce projet soit €13 000 correspondant à la différence entre les sommes dépensées par NicOx et les avances reçues.

Dans le cadre de cet accord, NicOx bénéficiait d'une option de licence exclusive et mondiale de tout brevet développé dans le cadre de travaux portant sur ses composés et devait, dans l'hypothèse d'une levée d'option, verser à l'inventeur une redevance de 0,5% portant sur les ventes de produits couverts par ledit brevet,

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

dans la limite d'un montant maximum de €250 000 par brevet. Cet accord a pris fin le 29 décembre 2009 sans qu'aucun brevet n'ait été déposé. A ce titre NicOx n'est plus engagé au 31 décembre 2009 et n'a pas de redevances de brevets à verser.

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

22. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Le principal objectif du Groupe en termes de gestion de son capital est d'assurer le financement de ses programmes de recherche et développement et des activités de pré-commercialisation du naproxinod, son candidat-médicament phare. Les besoins de financement de NicOx ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission d'actions nouvelles. Ces apports de fonds ont fourni des ressources significatives pour accélérer le développement des produits et ont permis au Groupe de consolider son infrastructure de recherche et développement et de mettre en place une équipe commerciale pour préparer le lancement du naproxinod si celui-ci obtient les autorisations nécessaires à sa commercialisation. Les besoins futurs en capitaux de NicOx dépendent d'une série de facteurs, notamment de sa trésorerie ou des équivalents de trésorerie disponibles, de la signature d'un partenariat pour la co-commercialisation du naproxinod, et de la capacité de la Société à lever des fonds sur le marché financier. Le Groupe n'a pas distribué de dividendes au titre des exercices passés et n'envisage pas d'en distribuer au cours des prochains exercices.

23. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

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

Risque de devise

La devise dans laquelle NicOx effectue sa communication financière est l'euro. La majorité des dépenses du Groupe est libellée en euros. Certaines dépenses liées aux activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis et certains revenus provenant des accords avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2009 environ 38% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, et respectivement 62% en euros. Le chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice est intégralement libellé en euro.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. NicOx détient également un compte bancaire libellé en dollar et converti en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture. Les avoirs sur ce compte sont non significatifs et par conséquent, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur la valorisation de cet actif à la date de chaque clôture.

La monnaie fonctionnelle de la filiale américaine, NicOx Inc., est le dollar US. A la date de clôture, les actifs et passifs de cette filiale sont convertis dans la monnaie de présentation du Groupe, l'euro, au taux de change en vigueur à la date de clôture et le compte de résultat est converti au taux de change moyen pondéré de la période. Les écarts de change résultant de cette conversion sont affectés directement sous une rubrique distincte (« écart de conversion ») des capitaux propres. Au 31 décembre 2009, les actifs et passifs de cette filiale n'étant pas significatifs, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur les capitaux propres du Groupe.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

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

Le tableau suivant permet de calculer le risque de perte sur la position nette globale en devises du fait d'une hypothèse d'évolution défavorable et uniforme de 5% de la devise d'établissement des comptes contre la totalité des devises concernées.

	Contrevaieur €des postes de bilan exprimés en USD	Contrevaieur €des postes de bilan exprimés en GBP	Total
Actifs.....	1 600 165	50 294	1 650 459
Passifs.....	(372 885)	(607 767)	(981 652)
Position nette globale.....	(3 835 265)	(849 773)	(4 685 038)
Position nette en cas d'évolution défavorable.....	(4 037 122)	(894 497)	(4 931 619)
Ecart sur capitaux propres au 31 décembre 2009	(201 856)	(44 725)	(246 581)

Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de son activité, le Groupe est exposé aux évolutions des taux d'intérêt. Le risque associé à une variation des taux d'intérêt concerne le rendement des équivalents de trésorerie et donc une diminution éventuelle des produits financiers relatifs à ces actifs. Le Groupe n'a pas utilisé de produits dérivés pour limiter son exposition au risque de taux d'intérêt.

Risque de marché

La politique du Groupe étant de ne plus souscrire pour le moment d'instruments financiers, le Groupe n'est plus exposé au risque de marché.

Sensibilité au risque de taux

La politique du Groupe étant de ne plus souscrire pour le moment d'instruments financiers, le Groupe n'est plus exposé au risque de taux.

Risque de liquidité

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

Le Groupe disposant d'une trésorerie suffisante pour soutenir ses activités sur les douze prochains mois, il n'y a pas de risque de liquidité à court terme.

Risque de crédit

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

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

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009 NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

Juste valeur

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

Au 31 décembre 2009					
(en milliers d'€)					
	Titres disponibles à la vente	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat sur option	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Total Bilan
Actifs financiers non courants	-	238	-	-	238
Clients et autres débiteurs	-	3 926	-	-	3 926
Actifs financiers courants	-	-	-	-	-
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	-	148 275	148 275
Total	-	4 164	-	148 275	152 439

Tous les passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers au coût historique amorti en date d'arrêté au 31 décembre 2009.

24. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Engagement soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Le 25 février 2009, 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 préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat, auquel les deux parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis d'un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais il se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009. Elle sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Information sur la poursuite des engagements et conventions règlementées précédemment autorisés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires :

Le 29 septembre 2008, un accord de confidentialité a été conclu entre NicOx et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

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

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

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

Le 31 janvier 2008, il a été conclu un contrat de consultant à effet du 1er mars 2008 pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche du Groupe, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche; le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007, notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008 et soumise à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention a pris fin le 28 février 2009 et a été remplacée par la convention précitée du 25 février 2009.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Ore xo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Ore xo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Ore xo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Ore xo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1er mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2008, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx S.A. et Biolipox, devenue Ore xo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Ore xo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (7 personnes au 31 décembre 2009 et 2008) et les membres du comité de direction (6 personnes au 31 décembre 2009 contre 4 personnes au 31 décembre 2008) hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

	Exercice clos le 31 décembre	
	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(1 840)	(1 806)
Avantages postérieurs à l'emploi	(176)	(146)
Autres avantages à long terme.....	(17)	1
Paiements en action	(2 133)	(2 116)
Total.....	(4 167)	(4 067)

(1) dont pour 2009, €30 000 versés à un administrateur et pour 2008 €70 000 versés à deux administrateurs au titre de contrats de consultants.

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative de NicOx et d'autre part à la révocation de son Président Directeur Général décrites au paragraphe 20 ci-dessus s'appliquent à cinq personnes du Comité de Direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux quatre bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus s'élèveraient, respectivement à €1 944 020 et €1 458 015 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2009. Par ailleurs, dans le cas où le bénéficiaire mandataire social serait révoqué en 2010, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €990 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2009.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES

Au 31 décembre 2009, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA ou d'options	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Options de souscription d'actions.....	3,60	25 000	30 004	19/10/10
Options de souscription d'actions.....	4,08	68 000	81 610	06/04/11
Options de souscription d'actions.....	4,10	116 000	139 214	02/06/11
Options de souscription d'actions.....	3,49	83 500	100 212	30/01/12
Actions gratuites.....	-	282 300	319 276	-
Bons de souscription d'actions.....	4,08	120 000	144 011	01/06/10
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	144 011	31/05/11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	135 720	22/05/12
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	135 720	28/05/13
Bons de souscription d'actions.....	8.97	120 000	135 720	27/07/14

25. LISTE DES PRINCIPALES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2009

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le	Siège Social	Participation	Méthode de Consolidation
NicOx S.r.l.	1999	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091, Italie	100 %	Intégration Globale
NicOx Inc.	2000	15 Independence Boulevard, Warren, NJ 07059, USA	100 %	Intégration Globale

26. EVÉNEMENTS POST CLOTURE

Le 3 mars 2010, NicOx S.A. et Bausch + Lomb, une société leader de santé oculaire, ont annoncé avoir conclu un accord de licence allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2a donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb effectuera un paiement initial de licence de USD 10 millions à NicOx, suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes.

NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du NCX 116. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis. Le NCX 116 a terminé deux études de phase 2 chez des patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire, lesquelles ont démontré des résultats prometteurs. L'accord prendra effet le 29 mars 2010.

20.4 Vérification des informations historiques annuelles

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4

1681, route des Dolines

B.P. 313

06 906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2009

Ernst & Young Audit
408 Avenue du Prado
13008 Marseille

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10 place de la Joliette
13002 Marseille

NICOX

Société Anonyme

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

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2009

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos Assemblées Générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NICOX, tels qu'ils sont joints au présent rapport;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

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

I. Opinion sur les comptes annuels

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

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

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.1 de l'annexe qui expose les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction au titre des actifs incorporels.

II. Justification des appréciations

La crise financière qui s'est progressivement accompagnée d'une crise économique emporte de multiples conséquences pour les entreprises et notamment au plan de leur activité et de leur financement. La très grande volatilité sur les marchés financiers demeurés actifs, la raréfaction des transactions sur des marchés financiers devenus inactifs ainsi que le manque de visibilité sur le futur créent des conditions spécifiques cette année pour la préparation des comptes, particulièrement au regard des estimations comptables qui sont requises en application des principes comptables. C'est dans ce contexte et en application des dispositions de l'article L. 823-9 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, que nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Estimations comptables :

Les notes 1.2.1 (immobilisations incorporelles et frais de recherche et développement) et 1.2.11 (éléments du compte de résultat relatifs aux achats de principe actif et de frais d'extension de la capacité de production) de l'annexe exposent les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces jugements et estimations ; à revoir, par sondage, les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

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

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

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

Marseille, le 4 mars 2010

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Jérôme MAGNAN

Hugues DESGRANGES

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
Frais d'établissement		58 278	58 278	-	-
Logiciels		6 883 760	6 360 463	523 297	591 004
Autres immobilisations incorporelles		8 867	-	8 867	53 139
Immobilisations incorporelles	2.1	6 950 905	6 418 741	532 164	644 143
Autres immobilisations corporelles	2.2	1 179 497	513 238	666 259	810 551
Autres immobilisations financières	2.3	1 126 975	-	1 126 975	1 523 038
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		9 257 377	6 931 979	2 325 398	2 977 732
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	19 512	-	19 512	1 521 571
Créances clients et comptes rattachés	2.4	347	-	347	1 105
Autres créances	2.5 - 2.8	5 083 523	-	5 083 523	13 843 653
Valeurs mobilières de placement	2.5 - 2.8	144 800 783	-	144 800 783	101 499 056
Disponibilités	2.5	2 958 340	-	2 958 340	2 916 449
Charges constatées d'avance	2.6	265 196	-	265 196	1 361 724
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		153 127 701	-	153 127 701	121 143 558
Ecart de conversion actif	2.11	46 353	-	46 353	288 599
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		46 353	-	46 353	288 599
TOTAL DE L'ACTIF		162 431 431	6 931 979	155 499 452	124 409 889

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

PASSIF	Notes	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Capital social	2.7	14 433 657	9 498 422
Primes d'émission	2.7	383 063 917	292 183 559
Réserves Réglementées	2.7	-	67 760
Report à nouveau	2.7	(201 540 316)	(135 787 483)
RESULTAT DE L'EXERCICE		(55 424 761)	(65 820 594)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		140 532 497	100 141 664
Provisions pour risques	2.8	46 353	288 598
Provisions pour charges	2.8	4 233 836	175 134
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES		4 280 189	463 732
Avances conditionnées		-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Emprunts et dettes financières divers	2.9	310 000	310 000
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	4 879 333	15 082 896
Dettes fiscales & sociales	2.9	2 676 332	2 418 912
Autres dettes	2.9	2 630 053	4 304 764
Produits constatés d'avance	2.10	-	1 119 048
TOTAL DES DETTES		10 495 718	23 235 620
Ecart de conversion Passif	2.11	191 048	568 873
TOTAL DU PASSIF		155 499 452	124 409 889

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14	-	36 801	92 200
Production vendue (services)	2.14	-	1 359 558	2 788 188
CHIFFRE D'AFFAIRES			1 396 359	2 880 388
Subvention d'exploitation			-	-
Redevances pour concessions de brevet			-	-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			104 842	348 689
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		380 271	1 659 924
PRODUITS D'EXPLOITATION			1 881 472	4 889 001
Achat de marchandises			(10 844 319)	(724 423)
Autres achats et charges externes			(33 471 540)	(63 860 978)
Impôts, taxes et versements assimilés			(329 072)	(333 984)
Salaires et traitements			(6 343 255)	(6 340 260)
Charges sociales			(2 899 364)	(2 954 520)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(381 713)	(268 472)
Dotations aux provisions sur immobilisations			(6 000 000)	-
Dotations aux provisions pour risques & charges			(163 544)	(10 856)
Autres charges			(310 267)	(310 071)
CHARGES D'EXPLOITATION			(60 743 074)	(74 803 564)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(58 861 602)	(69 914 563)
Autres intérêts et produits assimilés			34 086	219 540
Reprises sur provisions et transferts de charges			1 041 549	-
Différences positives de change			507 951	506 339
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			664 316	8 480 569
Dotations financières aux amortissements et provisions			(46 353)	(1 025 936)
Intérêts et charges assimilées			(50 386)	(40 001)
Différences négatives de change			(567 803)	(569 447)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			(28 875)	-
RESULTAT FINANCIER			1 554 485	7 571 064
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(57 307 117)	(62 343 499)
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			-	-
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			-	11 448
Reprises sur provision et transfert de charges			-	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.15		(132 508)	(7 168 611)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital			-	(49 133)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions			-	-

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(132 508)	(7 206 296)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			2 014 864	3 729 201
TOTAL DES PRODUITS			6 144 238	17 836 099
TOTAL DES CHARGES			(61 568 999)	(83 656 693)
PERTE			(55 424 761)	(65 820 594)

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1 Nature de l'activité

NicOx S.A. est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996 et est admise à la côte d'Eurolist d'Euronext depuis le 3 novembre 1999. Elle a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

NicOx S.A. est une société biopharmaceutique, axée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de médicaments à l'étude dans les domaines des maladies cardiométaboliques et inflammatoires. La Société cherche à commercialiser ses produits par l'intermédiaire d'accords de partenariat et de co-développement, dans lesquels elle entend conserver des droits commerciaux concernant des produits de spécialité.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers au 31 décembre 2009, le 4 mars 2010. Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2 Principes comptables

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

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

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

Les comptes sont préparés en euro.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en charges de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisé en charge, les critères d'activation n'étant pas remplis. Les critères « faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif et disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet » sont les principaux critères non satisfaits à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont constituées de logiciels informatiques et d'un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2009.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Autres immobilisations incorporelles

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

1.2.2 - Immobilisations corporelles

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

- Agencements et installations divers 10 ans
- Matériel informatique 3 à 5 ans
- Mobilier 10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers, par les titres de participation des filiales de la Société et par un prêt octroyé à un fournisseur dans le cadre d'un contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxinod. Ce prêt a été soldé au 31 décembre 2009.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

1.2.4 - Créances

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

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Les dépenses de recherche et développement engagées par la société NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée.

1.2.6 - Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées à l'actif au cours historique d'acquisition. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure au prix d'achat. Les valeurs mobilières de placement constituent une réserve de liquidité pour la Société. Conformément à la recommandation AMF (Bull. COB n°370 de juillet-août 2002), la Société ne réalise pas de compensation entre les moins-values latentes et les plus-values latentes de ces valeurs mobilières de placement.

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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

Le 17 juin 2009, l'Assemblée générale ordinaire a autorisé le Conseil d'administration à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 5 % du capital de la Société d'un montant maximum de €2 000 000. Au 31 décembre 2009, cette autorisation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

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

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

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

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

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

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

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

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société peuvent provenir, (I) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (II) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions, (III) des contributions des partenaires aux efforts de recherche et développement, (IV) des ventes ou des redevances sur les ventes de médicaments.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux prestations de recherche et développement conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Les contrats de recherche et

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

développement prévoient généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature, des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis et des remboursements de frais de recherche et développement. Ces contrats prévoient généralement une clause pouvant attribuer des redevances sur les ventes futures de produits.

Le traitement comptable diffère selon la nature des éléments :

- Les concessions de licence sont enregistrées immédiatement en redevances lorsque l'accord est signé, que le montant est non remboursable et que la société n'a pas d'engagement de développements futurs. Les revenus liés aux contrats de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont reconnus en redevances après validation finale par le cocontractant.
- La Société peut bénéficier de certaines contributions financières de la part de ses partenaires à ses efforts de recherche et développement. Ces contributions sont enregistrées en chiffre d'affaires au fur et à mesure de l'engagement des coûts.
- Frais de recherche et développement
- Charges d'exploitation

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

Achat de principe actif destiné à la fabrication de naproxinod

Au cours du dernier trimestre 2009, le Groupe a été livré de 20 tonnes de principe actif destiné à la fabrication à des fins commerciales du naproxinod. Ces quantités ont été commandées afin de disposer de principe actif pour d'éventuelles études complémentaires, d'échantillons et de médicaments en vue du lancement commercial du candidat médicament naproxinod aux Etats-Unis. Compte tenu des difficultés à estimer de manière fiable la part des produits allouées à chacune des catégories précitées et donc aux quantités qui seraient finalement commercialisées, l'ensemble des coûts associés à cet achat a été comptabilisé en charges d'exploitation dans le poste achat de marchandises au 31 décembre 2009 soit €10 842 000.

Frais d'extension de la capacité de production de principe actif du candidat médicament naproxinod

En 2009, NicOx s'est engagé contractuellement avec son fournisseur de principe actif du candidat médicament naproxinod (DSM) dans un programme destiné à augmenter la capacité de production et à baisser le prix de revient de la fabrication du produit. Selon ces accords, le montant total des investissements à réaliser pour le développement des nouveaux équipements industriels s'élève à €6 500 000. La part relative aux études d'ingénierie correspondant à un montant forfaitaire de €600 000 a été réalisée et payée en 2009. Le solde relatif au financement des équipements correspondant à un solde de €5 900 000 sera réalisé et payable en 2010.

Compte tenu de la technologie innovante développée par NicOx, ces actifs sont entièrement dédiés à la fabrication du naproxinod et ne pourraient être cédés ou réutilisés en cas d'arrêt de la production. L'ensemble des coûts supportés sur l'exercice 2009 soit €600 000 ont été comptabilisés en charges d'exploitation dans le poste autres achats et charges externes.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles En €	01.01.09	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	31.12.09
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (1)	773 907	6 109 853	-	6 883 760
Autres immobilisations incorporelles en cours	53 139	-	44 272 (2)	8 867
Total des immobilisations incorporelles	885 324	6 109 853	44 272	6 950 905

Amortissement des immobilisations incorporelles En €	01.01.09	Dotations	Reprises	31.12.09
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	182 903	6 177 560	-	6 360 463
Total amortissement des immobilisations incorporelles	241 181	6 177 560	-	6 418 741

(1) Les immobilisations incorporelles au 31 décembre 2009 incluent €6 000 000 d'acquisition de brevets à la société Nitromed. Ces actifs ont été intégralement dépréciés au cours de l'exercice 2009.

(2) Dont €44 272 transférés dans la rubrique concessions, brevets, droits similaires et logiciels.

Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de €2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de €4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portefeuille de brevets acheté à la Société Nitromed. Le portefeuille de brevets fait l'objet de 3 contrats distincts portant sur différentes familles de brevets. Un « *Non exclusive patent license agreement* », un « *Exclusive patent license agreement* », un « *Purchase and sale and license agreement* ».

Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en terme de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde. Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur, le Groupe ayant décidé pour le moment d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-médicament naproxcinod, et en tenant compte des incertitudes entourant la probabilité d'obtenir les autorisations de commercialisation pour le candidat médicament naproxcinod, principal candidat médicament développé par le Groupe, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction a décidé de les déprécier intégralement. Leur valeur fera l'objet d'un suivi et tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant.

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles En €	01.01.09	Acquisitions	Cessions	31.12.09
Installations générales, agencements	401 638	-	-	401 638
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	717 999	39 103	-	757 102
Autres immobilisations corporelles en cours	-	20 757	-	20 757
Total des immobilisations corporelles	1 119 637	59 860	-	1 179 497

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Amortissement des immobilisations corporelles En €	01.01.09	Dotations	Reprises	31.12.09
Installations générales, agencements	75 629	40 164	-	115 793
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	233 457	163 988	-	397 445
Total amortissement des immobilisations corporelles	309 086	204 152	-	513 238

2.3 Immobilisations financières

Immobilisations financières En €	01.01.09	Acquisitions	Cessions	31.12.09
Dépôts & cautionnements	117 315	-	-	117 315
Autres participations acquisitions	1 009 660	-	-	1 009 660
Prêt et intérêts sur prêts	944 068	-	(944 068)	-
Total des immobilisations financières	2 071 043	-	(944 068)	1 126 975

Amortissement des immobilisations financières En €	01.01.09	Dotations	Reprises	31.12.09
Autres participations provisions pour dépréciation	-	-	-	-
Prêt et intérêts sur prêts	548 006	-	(548 006)	-
Total amortissement des immobilisations financières	548 006	-	(548 006)	-

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

Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6 % à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxinod signé avec cette société pour un montant de €6 000 000 correspondants à USD 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de €5 000 000 sur les €6 000 000 versés à la société au titre du prêt. Cette charge a été intégralement comptabilisée en frais de recherche et développement sur l'exercice 2008. Au 31 décembre 2008, le montant du prêt portant intérêt s'élevait à la somme de €944 000 intérêts inclus. Cette somme était nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, la Société a estimé qu'il existait un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société ainsi que des intérêts y afférents, NicOx a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de €548 000. Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 aux termes de laquelle Archimica a versé €300 000 à NicOx. Cette transaction amiable intervenue sur l'année 2009 a soldé l'ensemble des litiges entre les parties.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

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

Créances En €	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	19 512	19 512	-
Autres créances clients	347	347	-
Personnel et comptes rattachés	1 223	1 223	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	689 412	689 412	-
Etat, crédit d'impôt recherche ⁽¹⁾	2 121 789	2 121 789	-
Créances sur filiale	2 270 804	2 270 804	-
Débiteurs divers	295	295	-
Total créances	5 103 382	5 103 382	-

(1) Au 31 décembre 2009, la Société dispose d'une créance sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche d'un montant de €2 121 789. La loi de finance pour 2010 permet aux entreprises de demander immédiatement le remboursement du crédit d'impôt recherche relatif à l'année 2009. L'intégralité de cette créance a donc une échéance inférieure à un an.

2.5 Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par la Société constituent l'essentiel du résultat financier net sur les deux exercices précédents.

Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement s'élèvent à €147 759 000 et à €104 416 000 respectivement au 31 décembre 2009 et 2008. Les valeurs mobilières sont investies en bons de trésorerie d'état et en fonds communs de placement monétaires pour €144 801 000.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à environ €324 600 et €149 000 respectivement au 31 décembre 2009 et 2008. Au 31 décembre 2009, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

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

2.6 Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2009, les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance En €	Au 31 décembre
Frais de recherche et développement	99 884
Assurances	76 714
Loyer à payer	-
Activité promotionnelle	9 467
Divers	64 866
Maintenance	14 265
Total charges constatées d'avance	265 196

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2009, le capital social est composé de 72 168 284 actions ordinaires de valeur nominale €0,2 entièrement libérées.

Autorisé

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Actions ordinaires de €0,2 chacune	72 168 284	47 492 112

Le 16 février 2007, la Société a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 1er juin 2006. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €129 668 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €8 981 000, le produit net de cette émission s'élève à €120 687 000. 9 131 526 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 29 janvier 2007 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 18 janvier 2007, était fixé à €14,20 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la Société de €1 826 000. Les 9 131 526 actions nouvelles représentaient 24 % du capital social avant augmentation du capital et 19,35 % après l'augmentation.

Le 18 novembre 2009, NicOx SA a réalisé une augmentation de capital via un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels dont €20 000 000 ont été souscrit par le Fond Stratégique d'Investissement (FSI) qui détient une participation de 5,1% dans le capital de la Société depuis cette opération. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la deuxième résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €30 491 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €1 072 000, le produit net de cette émission s'est élevé à €29 419 000. 4 065 468 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 18 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre était fixé à €7,50 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la Société de € 813 000. Les 4 065 468 actions nouvelles représentaient 7,8 % du capital social avant augmentation du capital et 8,5 % après l'augmentation.

Le 23 décembre 2009, NicOx SA a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €69 946 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €4 771 000, le produit net de cette émission s'élève à €65 175 000. 20 042 031 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 24 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre 2009, était fixé à €3,49 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la Société de €4 009 000. Les 20 042 031 actions nouvelles représentaient 38,4 % du capital social avant augmentation du capital et 27,8 % après l'augmentation.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2008	47 286 968	9 457
Au 1 ^{er} janvier 2009	47 492 112	9 498
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	568 673	114
Actions émises en décembre 2009 par voie de placement privé.....	4 065 468	813
Actions émises en décembre 2009 par voie d'offre publique.....	20 042 031	4 009
Au 31 décembre 2009.....	72 168 284	14 434

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

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Réserves indisponibles	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant				
Au 31 décembre 2008	47 492 112	9 498 422	292 183 559	67 760	(201 608 076)	100 141 665
Emission d'actions par voie d'offre privée	4 065 468	813 094	29 677 916	-	-	30 491 010
Frais sur augmentation de capital par voie de placement privé	-	-	(1 071 793)	-	-	(1 071 793)
Emission d'actions par voie d'offre publique	20 042 031	4 008 406	65 938 282	-	-	69 946 688
Frais sur augmentation de capital par offre publique	-	-	(4 771 869)	-	-	(4 771 689)
Emission d'actions ordinaires par voie d'instruments de KP	568 673	113 735	1 107 822	-	-	1 221 557
Incorporation des réserves au report à nouveau	-	-	-	(67 760)	67 760	-
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	(55 424 761)	(55 424 761)
Au 31 décembre 2009	72 168 284	14 433 657	383 063 917	-	(256 965 077)	140 532 497

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

actions par l'application d'un coefficient multiplicateur de 3 au nombre d'actions en circulation antérieurement à cette opération. Ces réserves étaient 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. Dans la mesure où plus aucun bon de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions antérieurs à 2002 n'était encore en circulation en 2009, l'existence de ces réserves n'était plus justifiée. Par conséquent, le Groupe a annulé ces réserves indisponibles d'un montant de €67 760 sur autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009.

2.7.2 - Options de souscription d'actions

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

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 de la Société. 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 de la Société 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.

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 de la Société. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

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

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 de la Société, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 1 500 000 actions de la Société.

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 de la Société, des options donnant droit à la souscription d'un nombre maximal de 500 000 actions de la Société.

L'ensemble de ces autorisations ayant expiré, le Conseil ne peut plus attribuer d'options sous ces autorisations au 31 décembre 2009.

Le 17 juin 2009, 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 de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2. 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 est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée.

Au 31 décembre 2009, aucune attribution d'options de souscription d'actions n'a été effectuée sur autorisation de cette Assemblée générale.

Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenues le 16 février 2007 et le 23 décembre 2009 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient de 1,06109 en 2007 et 1,131 en 2009, au nombre d'actions à émettre par exercice des options, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2009, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Date du Conseil d'administration	Options attribuées	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 2009	Options Exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 1999 :								
19/07/2001	26 000	19/07/04	18/0707	62,08	26 000	-	-	-
14/12/2001	27 450	14/12/04	13/12/07	48,42	22 150	-	5 300	-
17/04/2002	72 750	17/04/05	16/04/08	49,72	70 635	-	2 115	-
24/07/2002	14 000	24/0705	23/07/08	16,57	14 000	-	-	-
03/10/2002	5 200	03/10/05	02/10/08	14,10	700	-	4 500	-
13/11/2002	171 300	(2)	12/11/08	15,67	137 229	-	34 071	-
12/12/2002	181 200	(2)	11/12/08	16,10	181 200	-	-	-
15/04/2003	83 000	15/04/06	14/04/09	2,02	-	-	83 000	-
23/07/2003	19 200	23/07/06	22/07/09	5,12	7 900	-	11 300	-
Sous total	600 100				459 814	-	140 286	-
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 5 juin 2002 :								
24/07/2002	30 000	N/A	23/07/08	16,57	30 000	-	-	-
15/04/2003	200 000	(3)	14/04/09	2,02	135 000	-	65 000	-
19/10/2004	84 700	19/10/07	18/10/10	3,60	6 000	46 000	32 700	55 210
20/12/2004	16 900	20/12/07	19/12/10	3,63	1 500	2 029	13 371	2 438
06/04/2005	207 000	06/04/08	05/04/11	4,08	14 000	124 362	68 638	149 264
02/06/2005	227 500	01/06/08	01/06/11	4,10	36 500	188 000	3 000	225 628
Sous total	766 100				223 000	360 391	182 709	432 540
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :								
02/06/2005	186 500	02/06/08	01/06/11	4,10	10 000	68 459	108 041	82 187
05/07/2005	156 000	05/07/08	04/07/11	3,93	94 500	48 304	13 196	57 973
13/10/2005	24 200	13/10/08	12/10/11	4,07	-	18 656	5 544	22 396
15/12/2005	15 000	15/12/08	14/12/11	3,53	-	15 000	-	18 003
30/01/2006	311 000	30/01/09	29/01/12	3,49	56 500	237 100	17 400	284 605
25/07/2006	36 600	25/07/09	24/07/12	9,98	1 200	35 400	-	42 494
25/10/2006	52 000	25/10/09	24/10/12	11,44	13 400	38 600	-	46 334
29/03/2007	51 700	29/03/10	28/03/13	17,44	-	51 700	-	58 476
23/05/2007	94 600	23/05/10	22/05/13	20,63	9 600	85 000	-	96 144
27/07/2007	15 000	27/07/10	26/07/13	18,14	4 500	10 500	-	11 876
Sous total	942 600				189 700	608 719	144 181	720 488
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006:								
26/10/2007	61 500	26/10/10	25/10/13	16,62	12 000	49 500	-	55 988
18/12/2007	18 000	18/12/10	17/12/13	12,26	-	18 000	-	20 359
23/01/2008	68 800	23/01/11	22/01/14	10,66	5 500	63 300	-	71 607
03/04/2008	8 100	03/04/11	02/04/14	9,37	2 700	5 400	-	6 108
29/05/2008	15 000	29/05/11	28/05/14	11,70	-	15 000	-	16 965
25/07/2008	15 300	25/07/11	24/07/14	8,76	-	15 300	-	17 307
Sous total	186 700				20 200	166 500	-	188 334
TOTAL	2 495 500				892 714	1 135 610	467 176	1 341 362

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

- (1) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.
- (2) Ces options étaient exerçables à partir de dates diverses comprises entre le 1er août 2003 et le 12 décembre 2005.
- (3) 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.

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

	Au 31 décembre 2009	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	1 446 773	6,81
Attribuées pendant la période	-	-
Annulées pendant la période	18 700	10,24
Exercées pendant la période	292 463	3,57
Expirées pendant la période	-	-
En circulation à la fin de la période (1).....	1 135 610	7,56
Exerçables à la fin de la période	821 910	4,45

- (1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans au 31 décembre 2009 et 2008.

Au cours de l'exercice, 292 463 options de souscription d'actions ont été exercées, il n'y a pas eu d'expiration et d'attribution d'options et 18 700 options ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 1 135 610 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 1 341 362 actions, après l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009.

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Au cours des exercices 2009 et 2008, la Société a autorisé l'émission de bons de souscription d'actions.

Au cours de l'exercice, 140 000 bons de souscription d'actions ont été attribués, 40 000 bons de souscription d'actions ont été exercés, aucun bon de souscription d'actions n'a été annulé et 680 000 bons de souscription d'actions sont en circulation, au titre desquels 787 044 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises après l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2009 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	Juin 2004	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs et experts impliqués dans les programmes de R&D	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	octobre 2004	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	35 000	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	(1)	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	18 octobre 2009	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	3,94	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	35 000	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	120 000	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	144 011,10	-	168 013	158 340	158 340	158 340

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

(2) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

2.7.4 - Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil d'administration a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

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

L'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société et a décidé de priver d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet accordée par l'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions devra être soumise à des conditions de performance qui seront définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €200 000.

Les actions gratuites valorisées au 31 décembre 2009 ont toutes été attribuées sur autorisation des assemblées générales extraordinaires du 22 mai 2007 et du 17 juin 2009.

A la clôture de la période, toutes les actions gratuites valorisées qui ont été attribuées sont définitivement acquises du fait de la réalisation à 100 % des objectifs de la Société en 2008 et 2009.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2009, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'administration	Catégorie (2)	Actions attribuées	Date d'acquisition	Nombre d'actions annulées	Actions livrées	Nombre d'actions en circulation (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :						
23/05/2007	A	189 900	23/05/09	41 000	148 900	0
23/05/2007	B	155 900	23/05/11	10 200	-	164 780
27/07/2007	A	50 000	27/07/09	-	50 000	0
18/12/2007	A	15 000	18/12/09	-	16 965	0
23/01/2008	A	162 800	23/01/10	33 700	-	145 993
23/01/2008	B	105 000	23/01/12	6 800	-	111 049
29/05/2008	B	12 000	29/05/12	-	-	13 572
25/07/2008	A	14 000	25/07/10	-	-	15 834
25/07/2008	B	7 000	25/07/12	-	-	7 917
21/10/2008	A	5 800	21/10/10	-	-	6 558
21/10/2008	B	1 800	21/10/12	-	-	2 035
22/01/2009	A	223 500	22/01/2011	23 100	-	226 610
22/01/2009	B	147 500	22/01/2013	8 500	-	157 174
02/04/2009	B	13 600	02/04/2013	-	-	15 379
28/07/2009	A	4 360	28/07/2011	-	-	4 927
28/07/2009	B	9 000	28/07/2013	-	-	10 178
TOTAL		1 117 160		123 300	215 865	882 006

(1) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

(2) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 399 922 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 482 084 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, après l'ajustement du 23 décembre 2009. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10 % des 144 202 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Au cours de la période, 397 960 actions gratuites ont été attribuées, 84 800 actions gratuites ont été annulées suite au départ de certains salariés et 215 865 actions ont été livrées. Au 31 décembre 2009, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 882 006, suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires du 23 décembre 2009.

2.8 Provisions inscrites au bilan

La Société dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans cette société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie lors de son départ en retraite d'une indemnité égale à trois dixième de mois par année à compter de la date d'entrée dans la Société à hauteur de neuf mois de salaires maximum. La charge nette comptabilisée au titre du régime de retraite s'élève à €(59 000) au 31 décembre 2009 et à €26 000 au 31 décembre 2008. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2009 s'élève à €234 000 et à €175 000 au 31 décembre 2008.

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

	Au 31 décembre	
	2009	2008
Taux d'actualisation.....	5,09%	5,52%
Augmentations futures des salaires	3,00%	5,00%
Tables de mortalité	INSEE 2008	INSEE 2008
	Au 31 décembre	
	2009	2008
Engagement à l'ouverture.....	175	201
Coût des services rendus.....	51	66
Coût financier	12	11
Gains et pertes actuariels	(4)	(103)
Engagement à la clôture	234	175

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle de la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle de la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €2 831 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2009. En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société chaque bénéficiaire recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €2 084 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2009.

Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2009.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2009, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €990 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2009.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma, la société a adressé à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement.

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

Provisions inscrites au bilan En €	01.01.09	Dotations	Utilisation	Reprises	31.12.09
<u>Provisions pour risques et charges</u>					
Provision pour perte de change sur dettes et créances	288 599	46 353		(288 599)	46 353
Provisions pour retraite	175 133	163 545		(104 842)	233 836
Autres provisions pour charges (1)	-	4 000 000		-	4 000 000
Total des provisions pour risques et charges	463 732	4 209 898		(393 441)	4 280 189
<u>Provisions pour dépréciation</u>					
Des actifs financiers	752 950	-		(752 950)	-
Total des provisions pour dépréciation	752 950	-		(752 950)	-

(1) Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de € 2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de €4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portefeuille de brevets acheté à la société Nitromed. Au 31 décembre 2009, le poste « autres provisions pour charges » inclut le paiement de €4 000 000 à effectuer à la société Nitromed en fonction de la réalisation de ces critères.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

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

Dettes En €	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières diverses	310 000	310 000	-	-
Fournisseurs & comptes rattachés	4 879 333	4 879 333	-	-
Personnel, charges à payer	1 536 709	1 536 709	-	-
Organismes sociaux	1 074 674	1 074 674	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	64 948	64 948	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	2 626 924	2 626 924	-	-
Créditeurs divers	3 130	3 130	-	-
Total des dettes	10 495 718	10 495 718	-	-

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à €3 621 758 et correspond pour l'essentiel à des frais généraux et honoraires divers.

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues En €	
Frais généraux et honoraires divers	1 351 519
Frais de recherche et développement	2 270 239
Total Fournisseurs factures non parvenues	3 621 758

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer En €	
Personnel autres charges à payer	14 697
Dettes provisionnées pour congés payés	487 171
Personnel primes à payer	1 034 841
Provisions charges sociales	623 909
Charges sociales à payer	450 766
Etat autres charges à payer	64 948
Total des charges fiscales et sociales à payer	2 676 332

Un accord collectif sur la « formation professionnelle tout au long de la vie et la gestion prévisionnelle des emplois et des compétences » a été signé dans le secteur d'activité de la Société en date du 24 septembre 2004, régissant notamment le Droit Individuel à la Formation. Celui-ci peut permettre de réaliser des actions de perfectionnement et de développement des compétences en lien avec les emplois de l'entreprise et de l'industrie du médicament et leurs évolutions prévisibles; il permet également de suivre une action de bilan de compétences ou une action de validation des acquis de l'expérience. Compte tenu de l'incertitude quant à la sortie de ressource probable relative à cet engagement et de la difficulté d'en estimer le coût, la Société NicOx ne constitue aucune provision à ce titre. Le nombre d'heures accumulées non consommées à la clôture 2009 s'élève à 4070 heures (contre 2 750 heures cumulées au 31 décembre 2008).

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.10 Produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance s'élèvent respectivement à €0 au 31 décembre 2009 et à €1 119 000 au 31 décembre 2008.

Au 31 décembre 2008, ils provenaient :

- du paiement de €5 000 000 reçus de la société Pfizer au titre d'une redevance en rémunération des droits exclusifs pour l'utilisation de la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le domaine de l'ophtalmologie concédés en mars 2006 ;
- du paiement de €3 000 000 reçus de la société Pfizer en mars 2008 au titre du financement de la recherche et étalés sur une période de dix huit mois à compter de la date de facturation ;

Ces montants ont été comptabilisés en produits constatés d'avance. Ils sont étalés à compter de mars 2006, sur la durée d'implication active de la Société dans les programmes de recherche et développement prévus aux contrats (à l'exception de la somme reçue de la société Pfizer au titre du financement de la recherche et étalée sur dix huit mois comme indiqué ci-dessus), étant précisé que la durée d'implication de la Société est variable selon les avancées et les résultats obtenus comme indiqué en note 2.13.

Au 31 décembre 2009, il n'y a plus de produits constatés d'avance.

Co-contractant	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2008	Versement de la période	Chiffre d'affaire reconnu au titre de la période	Produits constatés d'avance au 31 décembre 2009
(en milliers d'€)				
Pfizer.....	1 119		1 119	-
Merck.....	-		-	-
Total.....	1 119		1 119	

2.11 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2009 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

Ecarts de conversion Actif :

En €

Créances sur filiale en devises	45 595
Trésorerie et disponibilités	750
Autres	8
Total écarts de conversion Actif :	46 353

Au 31 décembre 2009, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Écarts de conversion Passif :	
En €	
Dettes fournisseurs	23 903
Trésorerie et disponibilité	167 138
Autres	7
Total écarts de conversion Passif :	191 048

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de € 40 360 678 au 31 décembre 2009 et €63 224 998 au 31 décembre 2008.

Au 31 décembre 2008, les frais de recherche et développement correspondaient en majorité à des dépenses de développement de phase 3 du naproxcinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et les fournisseurs impliqués dans la fabrication de ce composé.

Au 31 décembre 2009, les frais de recherche et développement correspondent aux dépenses de personnel engagées dans les activités de préparation des dossiers de demande d'enregistrement du naproxcinod auprès des autorités réglementaires américaines et européennes ; à des dépenses de fin d'études de développement du naproxcinod, aux dépenses d'achat du principe actif destiné à la fabrication du naproxcinod ainsi qu'à une provision pour dépréciation d'actifs incorporels relative à la valeur d'acquisition actualisée du portefeuille de brevets de Nitromed

L'ensemble des coûts associés à l'achat de 20 tonnes de principe actif destiné à la fabrication du naproxcinod (cf. note 1.2.11) ont été comptabilisés en frais de recherche et développement en 2009 pour un montant de €10 842 000.

2.13 Produits d'exploitation

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits de la Société est le naproxcinod. Ce composé a terminé fin 2008 avec succès un programme réglementaire de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le 25 septembre 2009, la Société a soumis un dossier de New Drug Application (NDA) pour ce candidat médicament auprès de la Food and Drug Administration américaine (FDA), qui a jugé le dossier recevable le 18 novembre 2009. Le 22 décembre 2009, le Groupe a également soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) qui a confirmé la recevabilité du dossier le 22 janvier 2010.

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

Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques de la Société ayant impacté les exercices 2009 et 2008 sont décrites ci-après.

2.13.1- Merck & Co, Inc.

En août 2003, la Société 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 \$ 1 000 000 à NicOx au titre des travaux de sélection d'ores et déjà réalisés par la Société. 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. A la signature de cet accord, NicOx a reçu un paiement initial de €9 200 000. Ce montant est étalé d'un point de vue comptable sur la durée estimée d'implication de la Société dans les développements futurs compte tenu des informations connues à la date de clôture. Au 31 décembre 2008, NicOx a comptabilisé à ce titre un montant de €565 000 en chiffre d'affaires. Au 31 décembre 2009, NicOx n'a pas comptabilisé de chiffres d'affaire correspondant à ce contrat.

En mai 2008, Merck a initié la première d'une série d'études cliniques planifiées chez des volontaires hypertendus visant à la sélection du ou des composés qui seront éventuellement retenus pour la phase 2. Ces études se poursuivent au 31 décembre 2009.

2.132- Pfizer, Inc

En août 2004, la Société 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. La Société a reçu à la signature un paiement initial non remboursable de €1 000 000, puis un nouveau paiement non remboursable de €1 000 000 en février 2005, six mois après la signature de l'accord. Ces deux paiements ont été enregistrés comptablement sur la durée d'implication de la Société dans les travaux de recherche initiaux qui ont été réalisés entre 2004 et 2005. La phase de recherche durant laquelle divers composés donneurs d'oxyde nitrique ont été synthétisés et soumis à une large série de tests précliniques, s'est achevée au cours du dernier trimestre 2005. Plusieurs composés ont rempli, avec succès, un certain nombre de critères essentiels et ont démontré une efficacité supérieure par comparaison avec les composés de référence.

En novembre 2005, Pfizer a exercé l'option de licence prévue au contrat, et a sélectionné un composé principal candidat au développement. En contrepartie, la Société a reçu un paiement non remboursable de €2 000 000 en décembre 2005 intégralement reconnu en chiffre d'affaires en 2005. En mars 2007, NicOx a annoncé que Pfizer a initié la première d'une série d'études cliniques de phase 2 sur un nouveau médicament expérimental (PF – 03187207) pour le traitement du glaucome. L'initiation de cet essai clinique a fait suite à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND) pour ce médicament, laquelle a généré un paiement de €1 000 000 intégralement reconnue en chiffre d'affaires au cours du premier semestre 2007.

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

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un nouvel accord majeur allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie.

En contrepartie de la signature de cet accord, Pfizer a effectué au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de €8 000 000 (€5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et €3 000 000 au titre du financement de la recherche). NicOx recevra €3 000 000 au titre du financement de la recherche à chaque date anniversaire de l'accord, et ce pendant la durée du programme de recherche. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000. En mars 2007, un nouveau paiement de €3 000 000 au titre du financement de la recherche a été versé. Le versement de la redevance de €5 000 000 est étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programmes de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques si nécessaire. Les paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche sont eux étalés sur une période de 12 mois à compter de la date de facturation. En janvier 2008, NicOx a annoncé la signature de la prolongation de son accord de collaboration de mars 2006. Cette prolongation d'une année de la phase de recherche de l'accord s'est traduite en mars 2008 par le versement à NicOx de €3 000 000 au titre du financement de la recherche. Au 31 décembre 2009, NicOx a comptabilisé au titre de cet accord avec Pfizer un montant de €1 000 000 en chiffre d'affaires contre €2 797 000 au 31 décembre 2008.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société est constitué principalement de contribution de partenaires dans le cadre des accords de co-développement décrits ci-dessus.

Au 31 décembre 2009, le chiffre d'affaire se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires	
En €	
Pfizer	1 000 000
Refacturation aux filiales	359 558
Autre chiffre d'affaires	36 801
Total	1 396 359

Autres produits

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

Au 31 décembre 2009, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	
en €	
Redevances pour concessions de brevets Pfizer	119 047
Refacturation aux filiales	228 934
Autres produits	32 290
Total	380 271

2.15 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2009, les charges exceptionnelles de NicOx S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles	
En €	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion (1)	132 508
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	-
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	-
Total des charges exceptionnelles	132 508

(1) Le 12 février 2008, NicOx a accordé un prêt portant intérêt à taux fixe de 6 % à la société Archimica dans le cadre du contrat de production et de fourniture du principe actif du naproxinod signé avec cette société pour un montant de €6 000 000 correspondants à USD 8 755 000. Le 20 novembre 2008, NicOx a mis fin au contrat avec cette société à la suite de la signature d'un accord avec la société DSM. Conformément aux termes de résiliation prévus par l'accord avec la société Archimica, NicOx a renoncé à la somme de €5 000 000 sur les € 6 000 000 versés à la société au titre du prêt. Cette charge a intégralement été comptabilisée en frais de recherche et développement sur l'exercice 2008. Au 31 décembre 2008, le montant du prêt portant intérêt s'élevait à la somme de €944 000 intérêts inclus. Cette somme était nette des écarts de change réalisés. Au 31 décembre 2008, la Société a estimé qu'il existait un risque significatif de non recouvrement du prêt octroyé à cette société ainsi que des intérêts y afférents, NicOx a comptabilisé en conséquence une provision pour dépréciation d'un montant de €548 000. Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 aux termes de laquelle Archimica a versé € 300 000 à NicOx. Cette transaction amiable a soldé l'ensemble des litiges entre les parties.

Les charges exceptionnelles sur opérations de gestion incluent €131 713 qui correspondent à la perte financière pour NicOx lors du règlement final de cette transaction amiable.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Au 31 décembre 2009, il n'y a aucun produit exceptionnel.

2.16 Autres engagements financiers

Engagements reçus

La société NicOx S.A. bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuels de redevances conditionnées à la réalisation d'événements futurs, comme indiqué en Note 2.13.

Engagements donnés

Les engagements hors bilan de la Société sont les suivants :

	Notes	Total	Paiements dus par période		
			A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
			(en milliers d'€)		
Obligations contractuelles					
Contrats de location simple	2.16.1	757	252	505	-
Contrats de location financement (1).....	2.16.2	14	8	6	-
Contrats de sous-traitance et maintenance.....	2.16.3	702	491	211	-
Engagements de R&D.....	2.16.4	3 309	3 137	172	-
Engagements Commerciaux	2.16.5	27 900	27 900	-	-
Total		32 682	31 788	894	

- (1) L'impact de l'actualisation des engagements de location financement au 31 décembre 2009 est non significatif et par conséquent n'a pas été calculé.

Autres engagements commerciaux	Notes	Total (en milliers d'€)
Commissions sur contrats de R&D.....	2.16.6	6 265
Autres engagements de R&D.....	2.16.6	511
Contrats d'assistance à la recherche de partenaires.....	2.16.6	2 082
Total.....		8 858

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

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.16.1- Contrats de location simple

La Société loue certains de ses équipements, ses bureaux et son centre de recherche au travers de différents contrats de location. Afin d'accompagner sa croissance, NicOx a signé un bail au cours du premier semestre 2006; il s'agit d'un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant de €726 000.

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de €252 000 au 31 décembre 2010 et de €505 000 au 31 décembre 2015, soit un total de € 757 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2009, et 31 décembre 2008 s'élèvent respectivement à €382 000 et €352 000.

2.16.2- Contrats de location financement

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

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de €8 000 au 31 décembre 2010 et de € 6 000 au 31 décembre 2015, soit un total de €14 000.

Les charges de location financement pour les exercices clos au 31 décembre 2009 et 2008 s'élèvent respectivement à €8 000 et €10 000.

Immobilisations en location financement				
en milliers d'€				
Postes du bilan	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		De l'exercice	Cumulées	
Matériel informatique	75	15	59	16
Totaux	75	15	59	16

2.16.3- Contrats de sous-traitance et de maintenance

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

Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements sont de € 491 000 au 31 décembre 2010 et de €211 000 au 31 décembre 2015, soit au total €702 000.

2.16.4- Engagements de Recherche et Développement

La Société conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats sont pluriannuels, et comportent des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. La diminution des engagements de recherche et développement en 2009 est principalement liée à la fin des études cliniques sur le naxprocinod.

Les échéances annuelles minimales futures des engagements de Recherche et Développement sont de €3 137 000 au 31 décembre 2010 et de €172 000 au 31 décembre 2015, soit au total € 3 309 000.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

2.16.5- Engagements Commerciaux

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

En décembre 2009, NicOx a signé un amendement à l'accord initial signé en novembre 2008 avec DSM. Cet amendement précise les modalités d'approvisionnement en principe actif pour les années 2010 à 2014, et l'investissement nécessaire pour l'expansion du site de production.

S'agissant de l'approvisionnement en principe actif, NicOx a placé deux commandes en décembre 2009 :

* une première commande de principe actif d'un montant total de €11 750 000 dont la livraison est prévue au plus tard le 31 décembre 2010

* une seconde commande de principe actif d'un montant total de €10 250 000 dont la livraison est prévue à hauteur de 15 tonnes au 31 janvier 2011 et 35 tonnes au 28 février 2011

Cet amendement prévoit également le paiement par NicOx d'un montant de €6 500 000 au titre de l'expansion de la capacité de production de DSM. Cette somme a été réglée partiellement à hauteur de €600 000 en 2009, ces €600 000 ont été enregistrés en charges d'exploitation (cf. note 1.2.11).

Le paiement du solde soit €5 900 000 prévu en 2010 se répartit comme suit :

* €2 400 000 en janvier 2010,

* €3 500 000 au 1er avril 2010.

En totalité, les échéances annuelles minimales futures des engagements Commerciaux sont de €27 900 000 à moins d'un an.

2.16.6- Autres Engagements Commerciaux

Commissions sur contrats de R&D

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

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès, la Société pourrait être amenée à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €6 265 000 (au taux de clôture au 31 décembre 2009 pour les montants en dollars US).

Autres engagements de R&D

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

Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

La Société a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, la Société s'est engagée à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €2 082 000 (au taux de change du 31 décembre 2009 pour les montants en dollar US).

2.16.7- Autres contrats ayant un impact financier indéterminé

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

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

naproxcinod, lesquels accords comportent une obligation d'approvisionnement auprès de ces prestataires (ou de paiements compensatoires) dont l'impact financier pour NicOx n'est pas chiffrable au 31 décembre 2009.

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

2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures des administrateurs en fonction s'est élevé à environ € 869 000 en 2009. Au 31 décembre 2008, les rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux se sont élevés à environ € 924 000 et ont concerné 7 personnes.

Le montant global des rémunérations des administrateurs au titre des exercices 2009 et 2008 se répartit comme suit :

	2009	2008
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme (1)	(824)	(880)
Avantages postérieurs à l'emploi	(45)	(44)
Total	(869)	(924)

(1) Dont pour 2009, €30 000 versés à un administrateur et pour 2008 €70 000 versés à deux administrateurs au titre de contrats de consultants.

Au 31 décembre 2009, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA, d'options ou d'actions	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions.....	4,08	120 000	144 011	01/06/10
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	144 011	31/05/11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	135 720	22/05/12
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	135 720	28/05/13
Bons de souscription d'actions.....	8,97	120 000	135 720	27/07/14
Options de souscription d'actions...	4,08	40 000	48 005	06/04/11
Options de souscription d'actions...	4,10	80 000	96 009	02/06/11
Options de souscription d'actions...	3,49	53 500	64 206	30/01/12
Actions gratuites.....	-	53 500	53 500	-
Actions gratuites.....	-	37 000	37 000	-
Actions gratuites.....	-	37 000	37 000	-

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

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

	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008
Audit								
*Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
•Emetteur (1)	84 050	116 400	32,3	95,1	74 000	79 440	41,4	100
*Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
•Emetteur	175 971	5 954	67,7	4,9	104 600	-	58,6	-
<i>Sous-total</i>	260 021	122 354	100	100	178 600	79 440	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
*Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
*Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	260 021	122 354	100	100	178 600	79 440	100	100

(1) L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, NicOx S.A.

2.19 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 68 salariés, dont 42 personnes dans le département Recherche et Développement et 26 personnes dans les autres services.

2.20 Impôts et situation fiscale latente

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

- Crédit d'impôt recherche cumulé au 31 décembre 2009 : €2 121 789
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : € 292 390 274

2.21 Filiales et participation

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

- NicOx Sr.l. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par NicOx S.A. ;
- NicOx Inc. société de droit américain de l'Etat du Delaware créée en juillet 2000 et détenue à 100% par NicOx S.A.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Tableau des filiales et participations :

En €	NicOx S.r.l.	NicOx Inc.
Capital Social	1 000 000	1
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	993 993	(28 641)
Quote-part de capital détenue	100 %	100 %
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 659	1
Valeur comptable des titres détenus nette	1 009 659	1
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	-	-
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	5 491 887	8 550 646
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2009)	268 783	291 508
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—

2.22 Relations avec les parties liées

Engagement soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009 :

Le 25 février 2009, 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 préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat, auquel les deux parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis d'un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais il se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009. Elle sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Information sur la poursuite des engagements et conventions règlementées précédemment autorisés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires :

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

Le Conseil d'administration de la Société a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

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

Cet engagement du 3 avril 2008 remplace un précédent engagement du 2 juin 2005, dans le cadre duquel le Conseil d'administration de la Société avait décidé qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute, il lui serait alloué une indemnité d'un montant de deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable calculée sur la base de la rémunération perçue au cours des douze derniers mois précédant la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée en date du 23 août 2005 conformément aux termes de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce avait été approuvé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 1er juin 2006.

Le 1er mars 2006, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant la politique de recherche de la Société, notamment l'identification de nouveaux projets de recherche ; le passage en développement des projets de recherche ; l'examen des résultats générés dans le cadre des activités de recherche ; la promotion de contacts avec des centres majeurs et des experts ainsi que la préparation et la présidence de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 28 février 2006, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 7 mars 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007. Ce contrat est arrivé à son terme le 28 février 2008. Il a été remplacé par un nouveau contrat ayant le même objet, à effet du 1er mars 2008, et daté du 31 janvier 2008, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2007 et notifiée aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée AR en date du 12 février 2008. Cette convention a été soumise à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention a pris fin le 28 février 2009.

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1er mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2008, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx S.A. et Biolipox, devenue Orexo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Le 19 décembre 2007, il a été conclu avec Göran Ando, administrateur de la Société, un contrat de consultant pour la fourniture de conseils au Président Directeur Général et au Comité de direction concernant (I) de potentielles opportunités de fusion/acquisition pour assurer une croissance externe et (II) le programme de développement de Phase 3 pour naproxinod.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

Ce contrat, qui a reçu l'autorisation préalable du Conseil d'administration le 18 décembre 2007, prévoyait la fourniture de dix jours de travail par an moyennant une rémunération annuelle de 40 000 euros. Il a été notifié aux Commissaires aux comptes de la Société par lettre recommandée avec accusé de réception du 15 janvier 2008 et a été soumis à l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 dans une résolution qui a été rejetée par les actionnaires. Cette convention est arrivée à son terme le 31 décembre 2008.

Deux conventions courantes conclues à des conditions normales soumises aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce ont été conclues au cours de l'exercice 2008 :

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 16 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Srl. Aux termes de cet accord, NicOx S.A. met à disposition de NicOx Srl l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2009, NicOx SA a facturé à NicOx Srl €84 425 au titre de cette convention.
- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 17 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx S.A. et NicOx Inc. Aux termes de cet accord, NicOx S.A. met à disposition de NicOx Inc. l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés. Au titre de l'exercice 2009, NicOx S.A. a facturé à NicOx Inc €21 703 au titre de cette convention.

La liste et l'objet des conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclus antérieurement au 1er janvier 2008 mais dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice sont les suivants :

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Srl au profit de NicOx S.A. sur la base du coût de service plus 5%. Au titre de l'exercice 2009, les charges comptabilisées chez NicOx Srl et refacturées à NicOx SA se sont élevées à €5 491 887. Ce contrat a été amendé le 14 novembre 2005 et le 20 juillet 2007.
- Amendement n°1 au contrat de prestation de services avec NicOx Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 14 novembre 2005 avec effet rétroactif au 1er janvier 2005 prévoyant que le coût des services rendus par NicOx Srl ne sera pas soumis à la rémunération prévue à l'article 2 du contrat de prestation de services du 20 juillet 2000 lorsque ces coûts seront couverts par des subventions de toute nature reçues d'un tiers.
- Amendement n°2 au contrat de prestation de services avec NicOx Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 20 juillet 2007 avec effet rétroactif au 1er janvier 2007 prévoyant que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société. En 2009, NicOx Srl a facturé un total de €50 386 à NicOx S.A. au titre de cette convention
- Contrat de prix de transfert avec la filiale américaine NicOx Inc. signé le 28 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Inc. au profit de NicOx S.A., sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat est demeuré en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. entre le 30 juin 2003 et le 1er février 2007, date à laquelle NicOx Inc. a repris une activité aux fins, notamment, de coordonner les activités cliniques de la Société en Amérique du Nord et de préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. En 2009, les charges comptabilisées chez NicOx Inc et refacturées à NicOx S.A. se sont élevées à €8 472 509. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.
- Amendement n°1 au contrat de prix de transfert du 28 juillet 2000 entre NicOx S.A. et NicOx Inc. conclu le 11 décembre 2007. Cet amendement a pour objet d'une part d'étendre la nature des services rendus pour inclure des activités cliniques, notamment le suivi des études cliniques en Amérique du nord, et les activités commerciales, notamment les activités de promotion, de commercialisation, d'étude de marché, l'organisation de réunions scientifiques avec des spécialistes et d'autre part de prévoir que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4 %. Au cours de l'exercice 2008, il n'y a eu aucun intérêt facturé à ce titre.
- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx S.A. à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.
- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx S.A. et NicOx Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Srl à NicOx S.A. en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.
- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx S.A. à NicOx Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Srl et de l'expertise dont dispose NicOx S.A. Au titre de l'exercice 2009, NicOx SA a facturé à NicOx Srl €137 519 au titre de cette convention.
- Contrat de prestations de services techniques et de management, a effet du 1er janvier 2007, conclu le 11 décembre 2007, dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Inc. de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion, et en matière de recherche et développement clinique et de marketing, en fonction des demandes exprimées par NicOx Inc. et de l'expertise dont dispose NicOx S.A. Au titre de l'exercice 2009, NicOx S.A. a facturé à NicOx Inc. €222 039 au titre de cette convention.

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2009 et 2008 est décrit en note 2.17.

2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A. au 31 décembre 2009. Les comptes consolidés de la Société comprennent en intégration globale les comptes de NicOx S.A. et de ses filiales détenues à 100%, NicOx S.r.l., NicOx Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

2.24 Evènements postérieurs à la clôture

Le 3 mars 2010, NicOx S.A. et Bausch + Lomb, une société leader de santé oculaire, ont annoncé avoir conclu un accord de licence allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2a donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb effectuera un paiement initial de licence de USD 10 millions à NicOx, suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes.

NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du NCX 116. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis. Le NCX 116 a terminé deux études de phase 2 chez des patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire, lesquelles ont démontré des résultats prometteurs. L'accord prendra effet le 29 mars 2010.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2009

NOTES ANNEXES AUX COMPTES SOCIAUX

	31-déc-09	31-déc-08	31-déc-07	31-déc-06	31-déc-05
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	14 433 657	9 498 422	9 457 394	7 609 607	6 429 180
- ordinaires	72 168 284	47 492 112	47 286 968	38 048 033	32 145 898
- à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription et actions gratuites	3 010 412	2 794 564	2 769 367	2 021 450	1 101 900
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	1 396 359	2 880 388	3 235 199	2 660 898	593 478
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	(50 999 210)	(69 619 157)	(32 570 414)	(24 861 789)	(14 320 741)
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	2 014 864	3 729 201	3 858 267	1 224 705	165 230
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	(6 440 415)	69 362	(438 637)	46 918	(120 337)
Résultat net	(55 424 761)	(65 820 594)	(29 150 784)	(23 590 166)	(14 275 848)
Résultat distribué		-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	(0,68)	(1,39)	(0,61)	(0,62)	(0,44)
Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	(0,77)	(1,39)	(0,62)	(0,62)	(0,44)
Résultat net dilué	(0,74)	(1,31)	(0,58)	(0,59)	(0,42)
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	70	70	57	43	35
Masse salariale	6 343 255	6 340 260	5 077 387	3 981 012	2 948 286
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales...]	2 899 363	2 954 520	2 047 006	1 499 005	1 166 316

20.5 Date des dernières informations financières

Les dernières informations financières sont les comptes au 31 décembre 2009 inclus aux sections 20.2 et 20.3 du présent document.

20.6 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

20.7 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes. La Société, actuellement, ne prévoit pas de verser de dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrages

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

Le 13 novembre 2009, la Société a reçu un courrier émanant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche lui notifiant le début d'un contrôle diligenté par la Direction Générale des Impôts portant sur les créances de crédit d'impôt recherche qu'elle avait déclarées au titre des années 2005, 2006, 2007 et 2008 et qui lui ont été intégralement remboursées en 2009 pour un montant total de 8,9 millions d'euros. La Société estime que les créances qui lui ont été remboursées ont été calculées et déclarées en conformité avec la réglementation applicable et que ce contrôle ne devrait pas entraîner de remise en cause des créances pour un montant significatif.

A la suite de la rupture du contrat de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Archimica, Archimica a adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières. Le litige avec Archimica a fait l'objet d'une transaction en date du 17 juillet 2009 dans le cadre de laquelle Archimica a versé €300 000 à NicOx.

A la suite de la rupture du contrat de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Dipharma, Dipharma a adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières portant principalement sur une violation alléguée du contrat liée aux autres contrats de fourniture de naproxinod conclus par la Société. La Société estime ces demandes sans fondement.

20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2010

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2010 sont indiqués à la section 5.1 du présent document.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation

Actions en circulation :

Nombre d'actions ordinaires au 28 février 2010: 72 360 288

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2

Au 31 décembre 2009, les données étaient les suivantes :

Nombre d'actions ordinaires : 72 168 284

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2

Capital statutaire (mis à jour au 17 février 2010) :

€14 469 656,60 divisé en 72 348 283 actions

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2

21.1.2 Actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à un programme de rachat d'actions NicOx, conformément aux articles L. 225-209 et suivant 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'AMF, dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de €2 000 000.

Les actions pourront être acquises dans le cadre de ce programme de rachat d'actions dans un but d'animation du marché ou de liquidité de l'action NicOx par l'intervention d'un prestataire d'investissement au travers d'un contrat de liquidité, la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, l'attribution d'actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société ou de son Groupe, 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 ou enfin la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'AMF.

A la date du présent document, ce programme de rachat n'a pas été mis en œuvre. Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres.

21.1.4 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

Au 31 décembre 2009, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 17.2 du présent document.

21.1.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2009
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	5 000 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	Emission de 20 042 031 actions représentant une augmentation de capital en nominal de €4 008 406,20
2. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires et par offre au public	1 800 000 ^{(2) (4)}	26 mois ⁽¹⁾	Emission de 4 065 468 actions représentant une augmentation de capital en nominal de €813 093,60
3. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. et 2. ci-dessus	15% de l'émission initiale ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
4. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes	1 800 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
5. Augmentation de capital pour rémunérer des apports en nature constitués de titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
6. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires au profit d'une catégorie d'investisseurs (investisseurs qualifiés)	1 800 000 ⁽²⁾	18 mois ⁽¹⁾	non utilisée
7. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
8. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	38 mois	non utilisée
9. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	200 000 ⁽⁵⁾	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 13 360 actions gratuites
10. Emission de bons (article L.233-32 et L.233-33 du Code de commerce) en cas d'offre publique	9 488 299 ⁽³⁾	18 mois ⁽¹⁾	non utilisée

(1) A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

(2) Dans la limite du plafond nominal global de €5 000 000.

(3) Ce plafond s'ajoute au plafond nominal global de €5 000 000.

(4) Possibilité, dans la limite de 10% du capital par an, de fixer un prix d'émission selon les pratiques de marché (sans pouvoir être inférieur à la moyenne pondérée des cours de l'action des 5 séances de bourse précédant la fixation du prix éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10%).

(5) Dans la limite de 10% du capital.

21.1.6 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

Non applicable.

21.1.7 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

Date	Opération	Nombre BSA/ options / actions gratuites	Nombre d'actions Emises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
16/02/2007 (AGE 01/06/2006)	Augmentation de capital en numéraire avec DPS	-	9 131 526	1 826 305,20	127 841 364€	9 435 911,80€	47 179 559	0,20€
26/10/2007 (AGE 28/05/1999 et AGE 05/06/2002)	Augmentation de capital par exercice de bons et d'options de souscription d'actions	10 000 BSA et 74 885 options	105 817	21 163,40	1 126 231,80€	9 457 075,20€	47 285 376	0,20€
21/10/2008 (AGE 28/05/1999; AGE 05/06/2002; AGE 05/06/2003 et AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercice de bons et d'options de souscription d'actions	95 000 BSA et 52 130 options	156 119	31 223,80	601 348,06€	9 488 299€	47 441 495	0,20€
28/07/2009 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	198 900	198 900	39 780	(39 780)	9 528 079	47 640 395	0,20
20/10/2009 (AGE 28/05/1999 ; AGE 05/06/2002 ; AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercices de bons et d'options de souscription d'actions	40 000 BSA 260 946 options	397 541	79 508,20	1 221 322,72	9 607 587,20	48 037 936	0,20
23/11/2009 (AGE 17/06/1999)	Augmentation de capital par placement privé	-	4 065 468	813 093,60	29 677 916,40	10 420 680,80	52 103 404	0,20
23/12/2009 (AGE 17/06/2009)	Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription	-	20 042 031	4 008 406,20	65 938 281,99	14 429 087	72 145 435	0,20

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

Levée de fonds par voie de placement privé en 2009

En novembre 2009, la Société a procédé à une augmentation de capital, d'un montant d'environ 30 millions d'euros (prime incluse), sans droit préférentiel de souscription, par voie de placement privé sous forme d'une construction de livre d'ordres accélérée auprès d'investisseurs qualifiés, conformément à l'article L. 411-2 II du Code monétaire et financier au prix de 7,50 euros par action avec une valeur nominale de €0.2. Cette augmentation de capital a porté sur un montant nominal de 813 093,60 euros par émission de 4 065 468 actions nouvelles.

Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires en décembre 2009

En décembre 2009, la Société a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires d'un montant nominal de 4 008 406,20 euros, par émission de 20 042 031 actions de 0,2 euro de valeur nominale au prix de 3,49 euros par action, soit un montant total, prime d'émission incluse, de 69,9 millions euros. Cette opération a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 09-347 de l'AMF en date du 24 novembre 2009.

21.2 Actes constitutifs et statuts

21.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

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

21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir le Chapitre 16 – Fonctionnement des organes d'administration et de direction

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.

Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans le Chapitre 15.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la réglementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

21.2.5 Assemblées générales

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

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

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

Tout actionnaire a le droit de participer aux assemblées générales, sous réserve de l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte en application du septième alinéa de l'article L. 228-1 du Code de commerce, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

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

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

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

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

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

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables. Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par

visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte ou d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique. En effet, l'Assemblée Générale extraordinaire du 17 juin 2009 a voté une délégation au Conseil d'administration, d'une durée de dix-huit mois (voir section 21.1.5 ci-dessus) qui autorise le Conseil d'administration, dans le cadre d'une offre publique « hostile » sur les titres NicOx, à mettre en œuvre des moyens de défense et d'être en mesure de négocier certaines conditions de ladite offre.

Cette délégation permet au Conseil de procéder à l'émission à titre gratuit à tous les actionnaires de la Société de bons de souscription d'actions (article L.233-32 et L.233-33 du Code de commerce) permettant de souscrire, à des conditions préférentielles, à une ou plusieurs actions de la Société en cas d'offre publique visant la Société.

21.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

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

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

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

21.2.8 Modifications du capital social

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

21.2.9 Autres renseignements de caractère général

Registre du commerce et des sociétés, code APE

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

Le code APE de NicOx SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en sciences physiques et naturelles.

Exercice social

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

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

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

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

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

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

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

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

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

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

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

Conditions de modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du code de commerce, seule l'Assemblée Générale Extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

21.3 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris (Compartiment B), depuis janvier 2009.

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
Janvier 2009	7,15	9,14	8,125	9 776 606
Février 2009	7,73	10,17	8,873	8 585 959
Mars 2009	7,26	9,98	8,124	5 881 376
Avril 2009	8,61	9,74	9,059	5 409 486
Mai 2009	8,63	9,90	9,273	4 866 469
Juin 2009	8,50	10,90	9,36	7 709 266
Juillet 2009	8,50	9,56	8,934	3 110 489
Août 2009	8,40	9,57	8,897	4 581 294
Septembre 2009	8,70	10,15	9,250	9 244 106
Octobre 2009	7,29	9,05	7,84	5 772 342
Novembre 2009	5,50	7,65	6,44	10 795 136
Décembre 2009	5,52	6,40	5,79	10 967 991
Janvier 2010	5,55	6,38	5,94	5 765 277

Source : Euronext Paris

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe, autres que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires sont les contrats de collaboration décrits à la section 6.2.1 et les accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod décrits à la section 6.2.3.

**23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS
D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS**

Non applicable.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site Internet de la Société. Les informations réglementées présentées dans le présent Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2009 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

24.1 Responsable de la communication financière

Gavin Spencer
Vice President Business Development

NicOx SA
1681 route des Dolines, Taissounières HB4
BP 313
06560 Valbonne

Tel : 04.97.24.53.00
Télécopie : 04.97.24.53.99
Site web : www.nicox.com
E-mail : spencer@nicox.com

24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière trimestrielle 1 ^{er} trimestre 2010 :	7 mai 2010
Information financière semestrielle 1 ^{er} semestre 2010 :	30 juillet 2010
Information financière trimestrielle 3 ^{ème} trimestre 2010 :	3 novembre 2010
Résultats annuels 2010 :	24 février 2011

24.3 Document d'information annuel 2009

La liste ci-dessous présente les informations publiées ou rendues publiques au cours de l'année 2009 (article L.451-1-1 du Code monétaire et financier ; article 222-7 du Règlement général de l'AMF)

LISTE DES INFORMATIONS PUBLIEES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Etablie conformément à l'article L.451 -1-1 du Code monétaire et financier et à l'article 222-7 du Règlement général de l'AMF)

Exercice clos le 31 décembre 2009

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 décembre 2008	5 janvier 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 janvier 2009	4 février 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Résultats financiers pour l'année 2008 : NicOx dans une situation unique pour créer significativement de la valeur pour ses actionnaires »	26 février 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Document de référence 2008	27 février 2009	Site Internet de l'AMF et site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 février 2009	4 mars 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx initie une étude clinique de « preuve de principe » pour le NCX 6560 »	18 mars 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Nouvelles analyses des données de phase 3 du naproxinod de NicOx présentées au congrès annuel de l'American College of Cardiology (ACC) »	31 mars 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mars 2009	3 avril 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du projet d'affectation du résultat	8 avril 2009	BALO du 8 avril 2009, bulletin N°42
Publication des résultats annuels de l'exercice 2009	8 avril 2009	Les Echos du 8 avril 2009
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 20 mai 2009	8 avril 2009	BALO du 8 avril 2009, bulletin N°42 et site Internet de la Société : www.nicox.com
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 20 mai 2009	8 avril 2009	Les Echos du 8 avril 2009
Documents et information mis à disposition des actionnaires avant la réunion de l'Assemblée Générale du 20 mai 2009 (en vertu des articles R 225-89, L 225-115 et R 225-83 du code de commerce)	8 avril 2009	Siège de la société Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce l'acquisition de brevets de Nitromed portant sur la libération d'oxyde nitrique »	23 avril 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 20 mai 2009	1 mai 2009	L'Avenir Côte d'Azur du 1 mai 2009 (numéro 1914 p.21)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx coprésente avec Pfizer Inc quatre posters à l'ARVO sur le PF 03187207 pour le glaucome »	5 mai 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com et site Internet de l'AMF
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 avril 2009	6 mai 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Présentation des analyses des données de pression artérielle de phase 3 du naproxinod de NicOx à ASH»	7 mai 2009	Site internet de la Société : www.nicox.com
Rapport du Commissaires aux avantages particuliers du 5 mai 2009	7 mai 2009	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1362)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour le premier trimestre 2009»	13 mai 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente à l'ISPOR des données de qualité de vie issues de la phase 3 du naproxinod »	19 mai 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009	25 mai 2009	BALO du 25 mai 2009, bulletin N°62 et site Internet de la Société : www.nicox.com
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009	25 mai 2009	Les Echos du 25 mai 2009
Documents et information mis à disposition des actionnaires avant la réunion de l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 (en vertu des articles R 225-89, L 225-115 et R 225-83 du code de commerce)	25 mai 2009	Siège de la société Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009	29 mai 2009	L'Avenir Côte d'Azur du 29 mai 2009 (numéro 1918 p.20)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mai 2009	4 juin 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé «NicOx publie des résultats de l'étude de phase 2 ZEST du naproxinod»	9 juin 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente plusieurs posters à l'EULAR sur des résultats du naproxinod »	12 juin 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente des résultats supplémentaires de pression artérielle sur 24 heures du naproxinod à l'European Meeting on Hypertension»	15 juin 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Procès-verbal de l'Assemblée Générale Ordinaire du 17 juin 2009; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009; Statuts de la Société ; Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapports des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementées de l'exercice 2008 en date du 25 février 2009, sur le Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapports des Commissaires aux comptes sur les résolutions des Assemblées générales ; Comptes sociaux et comptes consolidés 2008, Rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux et consolidés 2008	23 juin 2009	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°1227, 1822, 1820, 1821)
Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2008 par l'Assemblée Générale Ordinaire du 17 juin 2009	1 juillet 2009	BALO du 1 juillet 2009, bulletin N°78
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 juin 2009	7 juillet 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Résultats financiers du premier semestre 2009 de NicOx : prochaines soumissions réglementaires pour le naproxcinod aux Etats-Unis et en Europe»	29 juillet 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'exercice de bons et d'options de souscription d'actions et modification correspondante des statuts de la Société	31 juillet 2009	L'avenir Côte d'Azur du 31 juillet 2009 (n°1927, p.18)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 juillet 2009	4 août 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx réacquiert les droits du PF 03187207 pour le glaucome de la part de Pfizer »	6 août 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 28 juillet 2009 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société ; Procès-verbal d'Assemblée générale extraordinaire 17 juin 2009	27 août 2009	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôts N°2501 et N°2502)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 août 2009	7 septembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx fait trois présentations scientifiques au Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009»	14 septembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Importantes données sur le naproxcinod de NicOx publiées dans l'American Journal of Cardiology »	22 septembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx soumet un dossier de New Drug Application (NDA) pour le naproxcinod auprès de la FDA américaine»	25 septembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 septembre 2009	5 octobre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente des données d'efficacité du naproxcinod à 26 semaines à l'American College of Rheumatology»	20 octobre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Publication des résultats financiers de NicOx pour les trois premiers trimestres de 2009»	22 octobre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'exercice de bons et d'options de souscription d'actions et modification correspondante des statuts de la Société	23 octobre 2009	L'avenir Côte d'Azur du 23 octobre 2009 (n°1939, p.15)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 octobre 2009	5 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Objectifs principaux et secondaires du NCX 6560 de NicOx atteints dans la première étude chez l'homme»	13 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 20 octobre 2009 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	16 novembre 2009	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°3277)
Actualisation du document de référence 2008	17 novembre 2009	Site Internet de l'AMF et de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce que la recevabilité du dossier de NDA du naproxcinod est validée par la FDA»	18 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx lance un placement privé avec la participation du FSI (Fonds Stratégique d'Investissement) »	18 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Succès du placement privé de NicOx : levée de 30 millions d'euros avec la participation significative du FSI»	18 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'avis d'une augmentation de capital et de la suspension d'exercice d'options de souscription d'actions et de bons de souscription d'actions	23 novembre 2009	BALO du 23 novembre 2009, bulletin N°140
Communiqué de presse, intitulé « NicOx lance une augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription de 70 millions d'euros»	25 novembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Prospectus visé par l'AMF sous le n° 09-347 le 24 novembre 2009	25 novembre 2009	Site Internet de l'AMF et de la Société : www.nicox.com
Publication du résumé du prospectus	26 novembre 2009	Les Echos du 26 novembre 2009
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'émission d'actions par voie de placement privé et modification correspondante des statuts de la Société	27 novembre 2009	L'avenir Côte d'Azur du 27 novembre 2009 (n°1944, p.14)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 novembre 2009	4 décembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Décision du Président Directeur Général du 18 novembre 2009 ; Procès-verbal du Conseil d'administration du 17 novembre 2009 ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	17 décembre 2009	Greffes du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°3673 et 3672)
Communiqué de presse, intitulé « Succès de l'augmentation de capital de NicOx avec maintien du droit préférentiel de souscription : levée de 100 millions d'euros en deux étapes »	21 décembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx soumet un dossier de demande d'AMM pour le naproxinod auprès de l'EMEA »	22 décembre 2009	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'émission d'actions avec maintien du droit préférentiel de souscription et modification correspondante des statuts de la Société	23 décembre 2009	L'avenir Côte d'Azur du 25 décembre 2009 (n°1948, p.12)

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Voir la note 25 des états financiers consolidés (périmètre de consolidation) et la note 2.21 des comptes sociaux (tableau des filiales et participations), figurant au Chapitre 20 du présent document de référence.