



Société anonyme au capital de 14 563 133,20 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**

#### **2011**

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 février 2012, 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](http://www.nicox.com)) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : [www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)

Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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 2010 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2010 déposé auprès de l'AMF en date du 25 février 2011 sous le numéro D.11-0080 ;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2009 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2009 déposé auprès de l'AMF en date du 5 mars 2010 sous le numéro D.10-0090.
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat figurant aux sections 3, 9 et 10 du document de référence de l'exercice 2010 déposé auprès de l'AMF en date du 25 février 2011 sous le numéro D.11-0080.

## SOMMAIRE

<b>1.</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE .....</b>	<b>6</b>
1.1	Responsable du document de référence .....	6
1.2	Attestation du responsable du document de référence .....	6
<b>2.</b>	<b>CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES .....</b>	<b>7</b>
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants .....	7
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années .....	7
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux .....	8
<b>3.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES .....</b>	<b>11</b>
4.1	Risques liés à l'activité .....	11
4.2	Risques de marché .....	28
4.3	Assurances et couverture des risques .....	28
<b>5.</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR .....</b>	<b>31</b>
5.1	Historique et évolution de la Société .....	31
5.2	Investissements .....	32
<b>6.</b>	<b>APERCU DES ACTIVITES .....</b>	<b>34</b>
6.1	Principales activités .....	34
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle .....	50
6.3	Concurrence .....	53
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME .....</b>	<b>55</b>
7.1	Description du Groupe NicOx .....	55
7.2	Description des filiales du Groupe .....	55
<b>8.</b>	<b>PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....</b>	<b>57</b>
8.1	Immobilisations corporelles .....	57
8.2	Conséquences de l'activité de la Société sur l'environnement .....	57
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT .....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>TRESORERIE ET CAPITAUX .....</b>	<b>66</b>
10.1	Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement .....	66
<b>11.</b>	<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES .....</b>	<b>68</b>
11.1	Recherche et développement .....	68
11.2	Brevets, propriété industrielle .....	68
11.3	Accords de licence .....	70
<b>12.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES .....</b>	<b>71</b>
<b>13.</b>	<b>PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE .....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE .....</b>	<b>73</b>
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance .....	73
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale .....	84
<b>15.</b>	<b>REMUNERATION ET AVANTAGES .....</b>	<b>85</b>

15.1	Rémunération des mandataires sociaux .....	85
15.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages .....	96
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION .....</b>	<b>97</b>
16.1	Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne .....	97
16.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.....	131
<b>17.</b>	<b>SALARIES.....</b>	<b>136</b>
17.1	Rapport social .....	136
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites.....	138
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur .....	146
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....</b>	<b>147</b>
18.1	Actionnariat de la Société .....	147
18.2	Existence de droits de vote différents .....	148
18.3	Contrôle de la Société .....	148
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société .....	148
<b>19.</b>	<b>OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....</b>	<b>149</b>
<b>20.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR .....</b>	<b>156</b>
20.1	Informations financières historiques .....	156
20.2	Informations financières pro-forma .....	156
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2011.....	156
20.4	Vérification des informations historiques annuelles.....	213
20.5	Date des dernières informations financières .....	251
20.6	Informations financières intermédiaires et autres .....	251
20.7	Politique de distribution des dividendes .....	251
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrages .....	251
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2011 .....	251
<b>21.</b>	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>252</b>
21.1	Capital social.....	252
21.2	Actes constitutifs et statuts.....	256
21.3	Marché des titres de la Société.....	259
<b>22.</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS .....</b>	<b>261</b>
<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....</b>	<b>262</b>
<b>24.</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC .....</b>	<b>263</b>
24.1	Responsable de la communication financière.....	263
24.2	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières...263	
24.3	Document d'information annuel 2011 .....	263
<b>25.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>267</b>

## 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 »**

	<b>DOCUMENT DE REFERENCE</b>
1. COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
2. COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
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**

	<b>DOCUMENT DE REFERENCE</b>
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 2010	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 2011, figurant aux sections 20.3 et 20.4 du présent document.

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) 400, Promenade des Anglais – BP 33124 06203 Nice Cedex 3 représenté par Monsieur Anis Nassif, 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 15 juin 2011 jusqu'à l'issue de  
l'assemblée générale statuant  
sur les comptes de l'exercice  
clos le 31 décembre 2016

#### **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
---	--

### **2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années**

Il n'y a pas eu de non redésignation de Commissaires aux comptes titulaire ou suppléant au cours des exercices 2008, 2009 et 2010.

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

Au titre des exercices 2010 et 2011, 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)		%	
	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010
<b>Audit</b>								
●Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
•Emetteur (1)	47 500	64 266	41,7	58,2	51 000	64 500	89,0	89,0
• Filiales intégrés globalement	30 910	44 036	27,1	39,9	-	-	-	-
●Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
•Emetteur	22 970	2 060	20,2	1,9	-	8 000	11,0	11,0
• Filiales intégrés globalement	12 600	-	11,1	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	113 980	110 362	100	100	51 000	72 500	100	100
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
●Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
●Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous total</i>		-		-		-		-
<b>TOTAL</b>	113 980	110 362	100	100	51 000	72 500	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	
	2011	2010
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Chiffre d'affaires .....	-	7 423
Coût des ventes .....	-	-
Frais de recherche et développement .....	(8 998)	(35 161)
Frais administratifs .....	(4 112)	(5 364)
Frais commerciaux .....	(1 817)	(7 389)
Autres produits .....	866	2 157
Autres charges .....	(3569)	(5 663)
<b>Perte opérationnelle .....</b>	<b>(17 630)</b>	<b>(43 997)</b>
Produits financiers .....	1 055	475
Charges financières .....	(6)	(95)
<b>Perte avant impôts sur le résultat .....</b>	<b>(16 581)</b>	<b>(43 617)</b>
Charge d'impôt sur le résultat .....	(54)	(334)
<b>Perte nette de l'exercice .....</b>	<b>(16 635)</b>	<b>(43 951)</b>
Ecarts de conversion sur opérations étrangères .....	(25)	23
<b>Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts</b>	<b>(25)</b>	<b>23</b>
<b>Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts .....</b>	<b>(16 660)</b>	<b>(43 928)</b>
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société .....	(16 660)	(43 928)
- Aux intérêts minoritaires .....	-	-
<b>Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société .....</b>	<b>(0,23)</b>	<b>(0,61)</b>

## Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	93 136	107 335
Instruments financiers .....	-	-
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>95 829</b>	<b>112 932</b>
<b>Total des capitaux propres .....</b>	<b>84 324</b>	<b>100 488</b>
<b>Total des passifs courants.....</b>	<b>6 852</b>	<b>7 717</b>

## 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 exposés ci-dessous, lesquels sont présentés par ordre d'importance selon le jugement actuel de la Société.

### 4.1 Risques liés à l'activité

#### 4.1.1 Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisition, de fusion ou de prise de licence de produits

NicOx étudie des opérations potentielles de fusion-acquisition et/ou d'acquisition ou de prise de licence de produits afin d'atteindre son objectif de transformation en une Société de développement pharmaceutique à visée commerciale. Dans le contexte de cette stratégie, NicOx cible des produits à un stade de développement avancé ou commercialisés dans des domaines spécialisés identifiés comme présentant un potentiel de croissance. La Société ne peut garantir que ces projets pourront aboutir ou, s'ils aboutissent, que ces opérations permettront à la Société d'assurer son autonomie financière. De plus, en cas d'opération comprenant une rémunération en actions, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

Les risques liés à la mise en œuvre de cette stratégie sont détaillés ci-après.

#### *Risques liés aux difficultés à mettre en œuvre la stratégie de croissance externe*

La Société ne peut garantir que ses projets pourront aboutir. La Société pourrait échouer à mettre en œuvre ses projets de croissance externe pour diverses raisons, par exemple :

- **Si elle ne parvient pas à identifier des sociétés ou des produits adéquats dans des délais acceptables ou si la ou les opportunités identifiées ne suffisent pas à assurer la pérennité de la Société.**
- **Si elle échoue à conclure un accord.** NicOx et les sociétés cibles identifiées pourraient ne pas parvenir à un accord sur les conditions de l'opération si (i) les sociétés cibles estiment que l'offre proposée par NicOx est insuffisante et (ii) la Direction de NicOx et/ou son Conseil d'administration considèrent que les demandes des sociétés cibles sont excessives. Une société cible pourrait également conclure un accord avec une société tierce avant la fin des discussions avec NicOx.
- **Si elle ne réunit pas le quorum et/ou la majorité nécessaires pour obtenir de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires les autorisations requises** (s'agissant des éventuelles opérations de fusion-acquisition comprenant une rémunération en actions NicOx et pouvant nécessiter l'émission d'actions au-delà des autorisations en vigueur – voir section 21.1.5). La Société précise que son actionariat est composé d'un grand nombre d'actionnaires disposants chacun d'une faible participation et qu'au cours des 2 dernières années, le quorum nécessaire à la réunion des assemblées générales extraordinaires n'a pas été atteint.

### ***Risques d'échec de la ou des opération(s) de croissance externe mise en œuvre***

Différents risques ont également été identifiés dans l'hypothèse où NicOx parviendrait à signer un ou des accords de fusion-acquisition et/ou d'acquisition ou de prise de licence de produits :

- **Le coût d'une opération pourrait s'avérer trop élevé.** En particulier, le potentiel commercial des produits acquis ou pris en licence pourrait s'avérer plus faible qu'initialement attendu. Le coût total, en trésorerie et/ou en actions, pourrait ne pas permettre une rentabilité de l'investissement.
- **Les produits acquis ou pris en licence, s'ils ne sont pas déjà sur le marché, pourraient échouer en phase de développement clinique ou en phase d'évaluation réglementaire** (voir ci-après les explications dans la section 4.1.5 relative aux risques généraux liés à l'activité de NicOx). La Société pourrait mésestimer les risques liés aux composés ciblés ou ne pas être en mesure de les apprécier pleinement. Si les produits acquis ou pris en licence sont en phase de développement, les études cliniques en vue d'obtenir des autorisations de mise sur le marché pourraient ne pas donner les résultats attendus. Même si des résultats positifs sont obtenus, les autorités réglementaires pourraient ne pas accorder d'autorisation de mise sur le marché pour ces produits.
- **NicOx pourrait ne pas parvenir à mettre en place une infrastructure commerciale adéquate** dans le ou les domaines thérapeutiques sélectionnés. Si les opérations de croissance externe réalisées n'apportent pas de force de vente pour commercialiser les produits acquis ou pris en licence (dans l'hypothèse où ces produits seraient approuvés par les autorités réglementaires compétentes, voir ci-dessus), la Société devrait alors développer sa propre infrastructure. NicOx ne dispose pas, à ce jour, de ressources en matière de vente ou de distribution et n'a pas d'expérience dans la vente de produits pharmaceutiques. Développer une force de vente et mettre en place des capacités de distribution pourrait s'avérer long et coûteux. Si NicOx ne parvient pas à mettre en œuvre sa propre infrastructure, elle devra conclure des accords de commercialisation avec des tiers et être tributaire des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés tierces.
- **NicOx ne peut garantir qu'elle atteindra ses objectifs de vente**, même si elle parvient à mettre en œuvre une infrastructure commerciale dans le ou les domaines spécialisés ciblés. Les ventes de la Société pourraient être insuffisantes pour la transformer en entité rentable dans des délais raisonnables, ce qui pourrait contraindre la Société à trouver de nouveaux capitaux (voir section 4.1.2 relative à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux).
- **Dans l'hypothèse où NicOx ferait l'acquisition d'une société basée à l'étranger, elle pourrait rencontrer des difficultés dans la gestion d'une société ou d'une activité à l'étranger.**
- **L'intégration des actifs acquis ou de la société cible pourrait échouer.** NicOx n'a jamais réalisé d'opérations de fusion-acquisition ou d'acquisition de produits, et ne possède aucune expérience en matière d'intégration d'entités acquises ou de nouveaux produits. De plus, la structure de la Société pourrait se révéler insuffisante pour développer les candidats-médicaments dans le ou les domaines thérapeutiques

sélectionnés. Si la Société n'était pas en mesure d'y remédier, cela pourrait avoir un impact négatif sur le développement de ses nouveaux produits et sur l'avenir de la Société.

L'échec d'une opération de fusion-acquisition pourrait avoir des conséquences graves, voire compromettre la viabilité de la Société.

#### **4.1.2 Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux**

Au 31 décembre 2011, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à € 93 136 000. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

Dans cette perspective, la Société a mis en œuvre en 2011 une réorganisation visant à alléger sa structure et à optimiser l'utilisation de ses ressources de trésorerie. Afin d'assurer l'adéquation entre la structure de NicOx et sa stratégie, la Société a réduit ses effectifs et elle concentre ses ressources sur son objectif de devenir une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale.

Par ailleurs, NicOx poursuit la recherche d'options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes se trouvant à un stade précoce afin d'exploiter le potentiel de la plate-forme de recherche de libération d'oxyde nitrique tout en préservant la position de trésorerie de la Société pour investir dans de nouveaux domaines.

#### ***Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux***

Jusqu'à présent, les activités de NicOx sont largement financées par sa trésorerie. En effet, 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 médicament. Les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles et il n'existe de surcroît aucune garantie que la Société recevra d'autres paiements dans le cadre de ses accords de collaboration. NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996 et son déficit cumulé s'élève à € 335 296 millions d'euros au 31 décembre 2011.

La Société ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révéleront adéquats. En particulier, dans le cadre de la mise en œuvre de sa stratégie de croissance externe, les nouveaux programmes acquis ou pris en licence pourraient ne pas permettre à la Société de générer des revenus suffisants pour lui permettre d'atteindre une autonomie financière avant d'avoir épuisé ses ressources de trésorerie. Dès lors, la Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les délais, les coûts et les risques liés aux opérations envisagées d'acquisition, de fusion ou de prise de licence de produits ;
- le coût de fabrication et de commercialisation des produits ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration ;

- les coûts et risques liés aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

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 projets en cours, de rechercher des financements à travers 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 à la recherche de financements externes pour les programmes à un stade de développement précoce***

NicOx recherche des options alternatives de financement pour assurer le développement de ses programmes actuellement à un stade précoce afin d'exploiter le potentiel de sa plateforme de recherche de libération d'oxyde nitrique tout en préservant sa position de trésorerie pour investir dans de nouveaux domaines. Ces options de financement pourraient prendre la forme d'opérations de spin-off, de joint venture ou d'autres types de collaborations avec des sociétés externes.

D'une part, la Société ne peut garantir qu'elle parviendra à trouver un mode de financement adéquat dans des délais acceptables pour ces programmes précoces. Dans les circonstances actuelles, la Société estime ne pas être en mesure de mener à bien l'ensemble du développement de ces projets et d'en assumer seule les risques. Ainsi, si la Société ne parvient pas à trouver de mode de financement externe, elle pourrait se voir dans l'obligation de mettre définitivement fin à leur développement.

D'autre part, si la Société participe à la création d'une nouvelle entité pour le développement de ses programmes précoces, via une opération de type spin-off ou joint venture, elle perdrait les droits d'exploitation exclusifs des brevets couvrant les composés issus de ces programmes. Ceci réduirait la part des bénéfices potentiels pouvant revenir à NicOx en cas de commercialisation d'un ou plusieurs produit(s) couvert(s) par ces brevets.

#### **4.1.3 Risques liés au naproxcinod**

Le naproxcinod est un anti-inflammatoire CINOD (*Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator*, Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) ciblant le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a refusé d'approuver le naproxcinod en juillet 2010 et le dossier européen de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été retiré par la Société en avril 2011.

En l'absence d'une opération de croissance externe, l'approbation du naproxcinod suivie de sa mise sur le marché constituerait la seule perspective de la Société pour générer un chiffre d'affaires stable dans un futur proche. Cette perspective est sérieusement compromise par la situation réglementaire actuelle. Les autres composés de NicOx se trouvent à un stade de développement significativement moins avancé que le naproxcinod, de sorte que les

perspectives de commercialisation de ces composés sont aujourd'hui incertaines et en tout état de cause, lointaines. Par conséquent, si NicOx ne parvient ni à réaliser avec succès une opération de fusion-acquisition ou de prise de licence ni à commercialiser le naproxcinod, cela pourrait avoir des conséquences graves pour la Société.

### ***Risques liés aux interactions avec les autorités réglementaires américaines et européennes***

La potentielle future commercialisation du naproxcinod dépend de l'obtention d'autorisations des autorités réglementaires compétentes dans chaque territoire concerné. L'obtention de ces autorisations est aujourd'hui compromise.

- *Aux Etats-Unis, la décision de la Food and Drug Administration (FDA) de juillet 2010 de ne pas approuver le naproxcinod sur la base des données fournies pourrait rester inchangée.*

NicOx avait déposé en septembre 2009 un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour le naproxcinod auprès de la FDA. En juillet 2010, NicOx a reçu une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) indiquant que la FDA n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod. La FDA a recommandé de conduire une ou plusieurs études contrôlées à long terme pour évaluer la sécurité d'emploi cardiovasculaire et gastro-intestinale du naproxcinod. Des études supplémentaires pour démontrer un bénéfice thérapeutique cliniquement significatif attribuable à la libération d'oxyde nitrique ont également été recommandées.

Les études recommandées par la FDA ne sont pas clairement définies dans la lettre de réponse mais la Société estime qu'elles seraient longues et coûteuses. Même si ces études étaient conduites, il n'existe aucune garantie quant à leur résultat scientifique. De plus, il n'est pas certain que ces études, même si elles s'avéraient positives, conduiraient la FDA à revenir sur sa décision de refus (étant précisé qu'à ce jour la Société n'a pas décidé de conduire ces études).

NicOx a fait appel de la décision de la FDA en juillet 2011 dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée '*Formal Dispute Resolution*'. Cette procédure est proposée par la FDA pour demander une réévaluation officielle de toute décision de l'autorité réglementaire au niveau hiérarchique supérieur. A chaque étape, la Société a la possibilité de poursuivre la procédure au niveau supérieur, et ce jusqu'au niveau le plus élevé de la FDA. La procédure totale pourrait comporter jusqu'à quatre niveaux et plusieurs mois sont nécessaires pour obtenir une réponse à chaque niveau. Il n'existe aucune garantie que cette procédure d'appel pourrait avoir une issue favorable. Il existe donc un risque élevé que la décision de refus de la FDA reste inchangée.

Compte tenu des risques mentionnés ci-dessus et du refus de la FDA d'approuver le naproxcinod en juillet 2010, il existe un risque important que le naproxcinod ne soit jamais approuvé ni commercialisé aux Etats-Unis.

- *En Europe, la Société a retiré le dossier réglementaire du naproxcinod et pourrait ne jamais obtenir d'Autorisation de Mise sur le Marché*

En Europe, NicOx avait déposé un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en

décembre 2009. En avril 2011, NicOx a retiré ce dossier après que le Comité des Médicament à Usage Humain (CHMP) a indiqué qu'il n'adopterait pas un avis positif sur la base des données fournies. NicOx évalue actuellement différentes options pour permettre une potentielle mise sur le marché du naproxcinod en Europe. Ces options pourraient par exemple inclure la soumission de nouveaux dossiers de demande d'AMM à l'échelle nationale dans certains pays, la soumission d'un nouveau dossier à l'échelle communautaire avec de nouvelles données ou ciblant une sous-population restreinte. Avant le dépôt d'un nouveau dossier réglementaire, la Société souhaite s'entretenir avec les autorités compétentes (au niveau national ou au niveau communautaire, le cas échéant) afin de discuter des critères à remplir pour pouvoir envisager une approbation potentielle.

Dans ce contexte, il existe un risque que les autorités sanitaires nationales ou européennes demandent des études supplémentaires longues et coûteuses qui pourraient, dès lors, ne jamais être conduites. Par conséquent, il existe un risque élevé que le naproxcinod ne soit jamais approuvé ni commercialisé en Europe.

### ***Risques liés à la commercialisation en cas d'approbation potentielle***

Même dans l'hypothèse où le naproxcinod serait approuvé aux Etats-Unis, en Europe ou dans certains pays européens, la Société pourrait ne pas être en mesure de le mettre seule sur le marché. La Société n'a jamais mis de produit pharmaceutique sur le marché et, à ce jour, ne dispose pas en interne des ressources nécessaires pour la commercialisation de médicaments.

Ferrer Grupo dispose d'une option de licence qui pourrait être exercée suite à l'approbation potentielle du naproxcinod en Europe. Cette option concerne les droits exclusifs de distribution du naproxcinod en Grèce et au Portugal et les droits de co-commercialisation en Espagne et en Allemagne. Cependant, même si le naproxcinod était approuvé dans ces territoires, Ferrer pourrait décider de ne pas exercer son option.

En l'absence d'autres accords de licence, la Société serait donc tributaire d'accords de sous-traitance pour l'éventuelle commercialisation de ses produits. La Société pourrait ne pas être en mesure de conclure des accords de vente et de distribution avec des tiers dans des conditions acceptables, voire ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit. Si la Société devait conclure des accords de vente et de distribution avec d'autres sociétés, ses revenus éventuels dépendraient des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés dans le marketing et la promotion des produits de la Société.

De plus, les volumes de commandes pourraient être inappropriés au regard des accords conclus avec DSM et Capsugel pour la production du principe actif et des gélules de naproxcinod, respectivement

### ***Risques liés au potentiel commercial du naproxcinod dans l'hypothèse d'une mise sur le marché potentielle***

Même dans l'hypothèse où le naproxcinod serait approuvé puis mis sur le marché, aux Etats-Unis, en Europe ou dans certains pays européens, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial.

- *Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du naproxcinod.* De telles conditions pourraient limiter le marché potentiel,



augmenter les dépenses, retarder le lancement et/ou réduire le chiffre d'affaires et la rentabilité du produit.

- *Le succès commercial du naproxcinod serait tributaire de plusieurs facteurs* (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
  - l'obtention d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,
  - le maintien et le développement de capacités de production commerciales avec des tiers permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
  - le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution, et
  - l'acceptation du naproxcinod par la communauté médicale.
- *Dans l'hypothèse où le naproxcinod serait approuvé en Europe et où la décision de refus de la FDA resterait inchangée, la commercialisation en Europe du naproxcinod pourrait ne pas s'avérer rentable.* NicOx estime en effet que le chiffre d'affaires potentiel et les marges qui pourraient être réalisés en Europe, en cas d'approbation, seraient significativement plus faibles que le chiffre d'affaires et les marges anticipés en cas de commercialisation aux Etats-Unis. Dans ces conditions, NicOx pourrait, dans certains cas, estimer que le principe du lancement du produit doit être réévalué.
- *L'échéance de la protection par brevet du naproxcinod est incertaine.*

Les principaux brevets couvrant le naproxcinod aux Etats-Unis et dans les pays d'Europe expirent en 2014. Les demandes d'extension de la protection jusqu'en 2019, en Europe d'une part et aux Etats-Unis d'autre part, ne pourraient être sollicitées dans chacun de ces territoires qu'à la condition que le naproxcinod ait été autorisé par l'autorité réglementaire compétente avant la date d'expiration initiale des brevets (en 2014). A ce jour, le naproxcinod n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans ces territoires, aucune demande d'extension de la protection des brevets n'a été demandée par NicOx. Il existe donc un risque, en l'absence d'autorisation réglementaire d'ici 2014, que le naproxcinod ne soit plus protégé par brevet aux Etats-Unis et/ou en Europe au-delà de 2014, ce qui compromettrait largement le potentiel commercial du candidat médicament dans le ou les territoires concernés.

Indépendamment de la protection par brevet, la Société pourrait, dans certaines conditions, obtenir après une autorisation de mise sur le marché, une protection des données relatives au naproxcinod, mais la Société ne peut garantir qu'une telle protection serait efficace.

***L'issue d'éventuelles soumissions réglementaires dans d'autres territoires est incertaine.***

A ce jour, NicOx n'a pas soumis de dossier réglementaire dans des territoires autres que les Etats-Unis et l'Europe. En cas d'échec confirmé des demandes réglementaires aux Etats-Unis et/ou en Europe (étant rappelé que d'une part la FDA a rendu une décision de refus en juillet 2010 et que NicOx a fait appel de cette décision en juillet 2011 et que d'autre part la Société a retiré son dossier de demande d'AMM européen en avril 2011), la Société estime qu'il est peu probable que le naproxcinod soit approuvé dans d'autres pays du monde.

#### **4.1.4 Risques liés au BOL-303259-X, développé avec Bausch + Lomb**

Le BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116 et PF-03187207) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Jusqu'en août 2009, il a été développé dans le cadre d'un accord de collaboration avec Pfizer, qui a conduit deux études de phase 2 avec ce composé. Le BOL-303259-X a ensuite été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010.

En novembre 2010, Bausch + Lomb a initié une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X. Cette étude s'est achevée fin décembre 2011 et les résultats préliminaires sont attendus au cours du premier trimestre 2012. NicOx a identifié trois principaux risques liés à cette étude :

- ***Les données préliminaires d'efficacité pourraient être négatives ou insuffisantes.*** Dans les deux précédentes études de phase 2 conduites par Pfizer, la dose la plus élevée de BOL-303259-X avait montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0.005% sur le critère d'évaluation principal d'efficacité (la réduction de la pression intraoculaire diurne au 28<sup>ème</sup> jour par rapport aux valeurs de base). Cependant, cette différence ne s'était pas révélée statistiquement significative. Dès lors, il n'existe aucune garantie qu'une différence d'efficacité équivalente ou supérieure en faveur du BOL-303259-X sera observée dans la nouvelle étude de phase 2b. Par ailleurs, cette différence d'efficacité, si elle est observée, pourrait ne pas se révéler statistiquement significative.
- ***Des effets indésirables trop importants pourraient être observés.*** Dans les précédentes études de phase 2, la sécurité d'emploi et la tolérabilité du BOL-303259-X ont semblé satisfaisantes. Cependant, il existe un risque que le BOL-303259-X présente des effets indésirables plus importants que le Xalatan® 0.005% dans cette nouvelle étude de phase 2b, ce qui pourrait compromettre la poursuite de son développement.
- ***Même si NicOx considère ces résultats préliminaires positifs, Bausch + Lomb pourrait estimer qu'ils sont insuffisants et pourrait décider de mettre fin au développement du BOL-303259-X.*** Dans le cas où Bausch + Lomb déciderait de résilier l'accord avec NicOx, si NicOx n'était pas en mesure de développer le BOL-303259-X en interne ou de trouver un autre partenaire, son développement devrait être interrompu définitivement et cela pourrait avoir un impact négatif sur les perspectives de la Société.

#### **4.1.5 Risques généraux liés à l'activité de NicOx : la recherche et le développement de nouveaux médicaments dans la perspective de leur commercialisation**

À la date du présent document, NicOx n'a mis aucun médicament sur le marché. Un produit pharmaceutique ne peut pas être commercialisé dans un territoire donné avant d'avoir été approuvé par l'autorité réglementaire compétente et tout développement pharmaceutique nécessite la réalisation d'essais non-cliniques et cliniques pour démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité du composé évalué. L'issue défavorable d'essais cliniques ou de demandes d'autorisations réglementaire pour ses candidats-médicaments est susceptible d'avoir un effet très défavorable sur son activité.

Les différents risques liés aux essais non-cliniques et cliniques, aux contraintes réglementaires et à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques, sont présentés ci-après.

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

- L'obtention des autorisations requises pour procéder à des essais cliniques ou précliniques ne peut être garantie.
- Il ne peut être garanti que les essais autorisés seront réalisés dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires.
- La responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé 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, l'impact de ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques (voir section 4.3.1). Les sociétés pharmaceutiques 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.
- 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.
- Les candidats-médicaments peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur commercialisation. Il est fréquent que des résultats favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs.
- Les essais cliniques peuvent produire des données insuffisantes pour l'obtention d'une autorisation réglementaire.

### ***Risques liés aux contraintes réglementaires***

- Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou des rejets. Les autorités réglementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits.
- Même après leur approbation, les médicaments et leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité peuvent entraîner des

restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché.

- Les autorités réglementaires ont 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'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (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. Une société pharmaceutique qui ne serait pas en mesure de s'y conformer pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être amenée à payer des amendes.
- Compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, l'obtention d'autorisations dans chaque pays concerné dans un délai raisonnable ne peut être garantie.
- Dans le cadre de ses travaux de recherche, NicOx est, ou peut être, soumise à des réglementations en matière de normes de sécurité, de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), de bonnes pratiques cliniques (BPC), de bonnes pratiques de fabrication (BPF), 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.

#### ***Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques***

- les autorisations réglementaires peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop coûteuse ;
- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités réglementaires compétentes ;
- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;
- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;
- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires d'une qualité supérieure ou à un prix plus compétitif ; et
- un effet secondaire lié à un produit pharmaceutique sur le marché peut apparaître à tout moment, ce qui pourrait entraîner la restriction ou le retrait des autorisations réglementaires pour ce produit.

Chacun des risques présentés ci-dessus est susceptible d'affecter gravement la situation financière de la Société et ses perspectives.

***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 rentables 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 géographique ciblée. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des prix permettant une commercialisation rentable dans le contexte général où la pression sur les prix et le remboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant de médicaments, tendance à promouvoir des médicaments génériques).

En effet, le succès commercial des produits de la Société dépend 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 cherchent à contrôler les dépenses de santé en limitant le remboursement de nouveaux produits. 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 rentabilité 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 prescripteurs 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 revenus que la Société pourrait obtenir dans le cadre de ses partenariats et accords de licence.

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

La Société dépend de tiers pour la fabrication et la future commercialisation de tout composé dont la Société pourrait avoir besoin en grande quantité. La Société dépend actuellement de deux fournisseurs pour la fabrication du naproxénolone en quantités industrielles (voir section 6.1.5.2). 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. La Société ne peut garantir que les produits développés par elle ou ses licenciés seront fabriqués dans des quantités industrielles à des prix acceptables, dans les délais requis et dans des conditions de flexibilité optimales. Le procédé de fabrication de produits pharmaceutiques, notamment de composés comportant un groupement donneur d'oxyde nitrique, est complexe et nécessite une expertise en matière de production qui implique des processus chimiques potentiellement dangereux que seules quelques sociétés maîtrisent. En cas de limitation ou de rupture de production de ses composés, la Société pourrait être contrainte de retarder le développement clinique ou la commercialisation de ses produits.

De plus, la fabrication de médicaments doit se conformer à la réglementation applicable et aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation des autorités réglementaire 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 des autorités réglementaires. 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. L'activité de la Société serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux réglementations et recommandations applicables.

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 optimiser ses chances de mettre des produits sur le marché avec succès, il peut être préférable pour NicOx de conclure des accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement et de manière discrétionnaire à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit. Si les partenaires actuels décidaient de mettre fin aux accords en place, ou au développement des composés sélectionnés, la Société devrait alors poursuivre le développement de ces produits elle-même, rechercher de nouveaux partenaires ou renoncer à leur développement. Une telle situation pourrait augmenter les dépenses de la Société et/ou nuire à ses activités. 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.

Des conflits peuvent survenir avec des partenaires de la Société. En outre, les partenaires de la Société pourraient chercher à la concurrencer. L'existence d'éventuelles clauses de non-concurrence dans les accords de collaboration de la Société peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

NicOx dépend également de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique) pour le développement de ses candidats-médicaments. Les accords de la Société avec de tels consultants et sous-traitants peuvent comporter des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice du cocontractant, de sorte que la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance du cocontractant. 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 peuvent résilier leur contrat à tout moment.

***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 des brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Si le ou les brevets relatifs à un produit développé par la Société ou pris en licence 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, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre et est en constante évolution. La Société peut, pour des raisons budgétaires ou d'autres raisons, ne pas être en mesure de conserver l'ensemble de son portefeuille de brevets compte tenu des coûts élevés des annuités et de potentielles poursuites judiciaires.

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'initieront pas des manœuvres leur permettant de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou
- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ne contreferaient pas, ou ne seraient 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***

La délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité et pourrait ne pas offrir de protection exclusive ou d'avantage concurrentiel contre des concurrents disposant de produits similaires. 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.

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. 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 réexamen 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 couvert par cette demande de brevet.

#### *Contentieux et défense des droits liés aux brevets*

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 droits sur 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. 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 produits développés ou pris en licence par la Société dépend de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses produits sans enfreindre les droits exclusifs de tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par NicOx de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si NicOx a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses candidats-médicaments 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.

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 ainsi qu'à payer des redevances. 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.

#### *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 ou être annulées après leur enregistrement en cas de non utilisation, de déchéance ou de contrefaçon. La



Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque. 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. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des médicaments peuvent être rejetées par les autorités réglementaires compétentes.

#### *Salariés, consultants et sous-traitants*

La Société ne peut garantir que les engagements de confidentialité conclus avec ses salariés, consultants et sous-traitants seront respectés, qu'elle disposera de recours suffisants en cas de divulgation d'informations confidentielles, 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 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 travaux 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 et sa situation financière.

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

Les activités de la Société dépendent d'un certain nombre de dirigeants et scientifiques clés, notamment les membres du Comité de direction. La concurrence pour le recrutement des dirigeants et du personnel qualifié est très importante dans le domaine d'activité du Groupe. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de conserver les ressources humaines dont elle dispose actuellement ni qu'elle sera en mesure de recruter de nouvelles ressources qui lui seraient nécessaires.

#### *Risques liés aux nouvelles entités moléculaires*

Les molécules développées par NicOx sont des Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) dont le profil chimique et pharmacologique est nouveau. Chaque NEM 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 préalables en 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 couverture par les polices d'assurance*

L'utilisation de candidats-médicaments dans des essais cliniques et l'éventuelle vente de médicaments peut exposer 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, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes pour la Société.

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 de médicaments. 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 candidat-médicament recevait 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, il pourrait en résulter notamment 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.

### ***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 les mêmes indications, et qui ont une plus grande expérience en matière de développement et de commercialisation de produits pharmaceutiques. NicOx est également en concurrence avec d'autres sociétés biotechnologiques ayant développé une technologie de libération de l'oxyde nitrique. En outre, ces sociétés disposent de ressources financières et humaines nettement supérieures à celles de la Société. 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.

### ***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 estime 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 (voir section 4.3.1). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

### **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, fiabilité des placements**

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 20 de l'annexe aux comptes consolidés.

### **Risques liés aux procédures prud'homales engagées par des anciens salariés de la Société**

Au cours de l'année 2011, NicOx.SA a reçu quinze convocations devant le Conseil de prud'hommes à la demande d'anciens salariés. Ces demandes sont toutes liées au licenciement collectif pour motif économique conduit par la Société en 2010.

La Société estime que le motif économique de ce licenciement est avéré et qu'elle a respecté la réglementation applicable, de sorte qu'elle considère que ces demandes sont sans fondement. Toutefois, la Société ne peut garantir que les salariés seront déboutés de leurs demandes par les premiers juges ou par la Cour d'appel (dans le cas où une partie décidait de faire appel de la décision à intervenir). Si la Société était condamnée à payer l'ensemble des

sommes demandées par ses quinze anciens salariés, cela aurait un impact significatif sur sa trésorerie.

## **4.2 Risques de marché**

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 20 de l'annexe aux comptes consolidés.

## **4.3 Assurances et couverture des risques**

### **4.3.1 Assurances**

La police d'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, de 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. L'échéance annuelle de cette police d'assurance est au 1<sup>er</sup> avril. La prime au titre de 2011 s'élève à 4 661.40 euros HT.

Des contrats multirisques professionnels ont également été souscrits pour assurer les locaux en Italie et aux Etats-Unis. Ces contrats incluent une couverture en matière de responsabilité civile au titre de l'usage de ces locaux.

La police d'assurance des locaux de NicOx Srl à Bresso couvre les dommages incendie pour les bâtiments à hauteur de €772 000 ; les dommages incendie pour le mobilier à hauteur de €223 000 ; le vol à hauteur de €100 000 ; la responsabilité civile à hauteur de €2,7 millions ; les autres dommages à hauteur de €35 000. La prime au titre de 2011 s'est élevée à € 3 063,36. NicOx Srl a par ailleurs souscrit une police spécifique couvrant les risques d'incendie dans son laboratoire à hauteur de €3,3 millions. La prime concernant cette assurance au titre de 2011 s'est élevée à € 5 840. Une police couvrant le matériel électronique de NicOx Srl à hauteur de €30 000 a également été souscrite.

Il est précisé que les baux des bureaux des 15 et 20 Independence boulevard à Warren NJ, qui ne peuvent être résiliés par anticipation, restent en vigueur malgré la mise en sommeil des activités de NicOx Inc. à compter du 31 août 2010 suite de la décision de la FDA de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxinod aux Etats-Unis.

Une police d'assurance des meubles et aménagements des locaux loués par NicOx Inc au 15 et au 20 Independence Boulevard, WARREN, NJ 07059 était en vigueur jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2011. Cette police prévoyait, pour les locaux du 20 Independence Boulevard la couverture des dommages aux biens mobiliers pour un montant maximal de 330 000 dollars US et des installations électroniques à hauteur de 300 000 dollars US.

Une police locale d'assurance Responsabilité Civile garantit la Responsabilité Civile Exploitation, Produits/Professionnelle et dommages aux tiers de NicOx Inc à hauteur de 1 000 000 USD par sinistre et par année d'assurance. Il est précisé que, pour se conformer aux exigences du bail des locaux du 20 Independence à Warren, New Jersey la police Responsabilité Civile souscrite en France par NicOx intervient en complément de la police locale US souscrite par NicOx Inc.

### **Assurance des matériels informatiques**

La Société a souscrit une police d'assurances portant sur son matériel informatique pour une valeur totale de 900 000 euros. L'échéance annuelle de cette police d'assurance, qui couvre l'Union Européenne, est au 1<sup>er</sup> avril. La prime payée en 2011 s'élève à 1 553,24 euros HT.

### **Responsabilité civile des dirigeants**

La Société a souscrit une police d'assurances mondiale 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 2011 était fixé à 25 millions d'euros et pour une prime annuelle de 112 000 euros HT.

### **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 2011 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 2011, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 95 992,70 euros TTC. Cette police intervient également, au-delà de 2 millions d'euros et jusqu'à son plafond de 10 millions d'euros, en complément d'une police responsabilité civile spécifique souscrite pour NicOx Inc., dont le montant de garantie s'élève à 1 million de dollars.

NicOx Srl a souscrit une police couvrant sa responsabilité professionnelle et l'exploitation de ses laboratoires vis-à-vis des tiers et vis-à-vis de ses salariés et collaborateurs à hauteur de €1 million par dommage et par personne. La prime au titre de 2011 s'est élevée à € 11 795,40.

Les primes relatives pour 2011 à la police responsabilité civile spécifique à NicOx Inc s'est élevée à 975,70 dollars US.

### **Responsabilité civile liée aux rapports sociaux**

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir la responsabilité civile pouvant incomber à l'une quelconque des entités du Groupe 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 2011, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 14 000 euros HT.

### **Assurance individuelle accidents**

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir les déplacements professionnels des salariés des entités du Groupe 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.

Au titre de 2011, la prime au titre de cette police s'élève à 5 599 euros TTC.

### **Assurance responsabilité civile liée aux déplacements des salariés**

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir les déplacements professionnels de ses 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 1 559,33 euros HT au titre de 2011.

### **Assurances concernant les essais cliniques**

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par NicOx, la Société souscrit des polices 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.

La société a souscrit, le 17 février 2008, une police d'assurance couvrant 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 a été en vigueur jusqu'au 17 février 2012. La prime de 87 228 euros a été payée intégralement en 2008.

Aucune prime d'assurance n'a été payée pour des études cliniques au titre de 2011.

### **4.3.2 Couverture des risques**

En dehors des polices d'assurances décrites au paragraphe précédent, 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 sur des serveurs centraux situés 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 et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières de son système SAP ainsi que des données relatives aux Ressources Humaines 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 française 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, France. Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00

#### **5.1.5 Evènements importants de l'année 2011 et depuis le 1er janvier 2012**

##### **Evènements importants de l'année 2011**

- En mars 2011, NicOx et Grupo Ferrer Internacional S.A., une filiale de Ferrer Grupo, ont conclu un accord conférant à Ferrer une option de licence pour le naproxcinod. Selon les termes de l'accord, Ferrer dispose d'une option qui pourrait être exercée suite à l'approbation potentielle du naproxcinod en Europe. Cette option concerne les droits exclusifs de distribution du naproxcinod en Grèce et au Portugal et les droits de co-commercialisation en Espagne et en Allemagne, de sorte que NicOx reste libre de conclure des accords de co-commercialisation avec des tiers en Espagne et en Allemagne. NicOx conserve l'ensemble des droits du naproxcinod dans tous les autres territoires.
- En avril 2011, NicOx a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod de la procédure centralisée européenne. Cette décision a été prise après que le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a indiqué qu'il n'adopterait pas un avis officiel positif sur la base des informations soumises. NicOx évalue désormais différentes options pour le potentiel développement ultérieur du naproxcinod en Europe, avec l'assistance de ses consultants et de Grupo Ferrer Internacional S.A.
- En juillet 2011, NicOx a initié la procédure de la *Food and Drug Administration* (FDA) concernant le règlement des litiges appelée '*Formal Dispute Resolution*' au sujet de la décision de ne pas approuver le naproxcinod pour le soulagement des

signes et symptômes de l'arthrose en juillet 2010. Dans ce contexte, NicOx examine actuellement ses interactions avec la FDA.

- En octobre 2011, NicOx et Ferrer Grupo ont conclu un avenant dans le cadre de leur collaboration pour le développement du NCX 1047, candidat tête-de-série préclinique dans le domaine de la dermatologie, dans le but de permettre à NicOx de chercher un partenaire pour son développement et sa commercialisation aux Etats-Unis. Ferrer a renoncé à son option sur les droits de développement et de commercialisation aux Etats-Unis des produits couverts par cet accord, lequel a été conclu en avril 2004 et étendu en septembre 2005 (voir section 6.2.1).
- En novembre 2011, le recrutement des patients s'est achevé dans l'étude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb, partenaire de NicOx pour le développement du BOL-303259-X. L'étude a été finalisée fin décembre 2011 et les résultats préliminaires sont attendus au cours du premier trimestre 2012.
- Fin 2011, la Société a mis en œuvre une réorganisation visant à alléger la structure de NicOx et permettre une utilisation optimale de ses ressources de trésorerie. Afin d'assurer l'adéquation entre la structure de NicOx et sa stratégie, la Société a mis en œuvre un projet de réduction de ses effectifs d'environ un tiers et a concentré ses ressources sur son objectif de devenir une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale.
- Au cours de l'année 2011, NicOx a présenté des résultats précliniques obtenus dans le cadre de plusieurs programmes de recherche dans des congrès scientifiques internationaux (voir section 6.1.5.7). Des résultats cliniques et précliniques ont également été publiés dans des journaux scientifiques à comité de lecture <sup>1,2,3,4</sup>.

1 White WB, Schnitzer TJ, Bakris GL, Frayssinet H, Duquesroix B, Weber M. *Effects of naproxenod on blood pressure in patients with osteoarthritis*, Am J Cardiol. **2011**, 107(9):1338-45.

2 Townsend R, Bittar N, Rosen J, Smith W, Ramsay A, Chrysant SG, Weiss R, Pivodic A, Duquesroix B, Djian J. *Blood pressure effects of naproxenod in hypertensive patients*, J Clin Hypertens **2011**, 13(5):376-84.

3 Khoobehi B, Chiroli V, Ronchetti D, Miglietta D, Thompson H, Ongini E, Impagnatiello F. *Enhanced oxygen saturation in optic nerve head of non-human primate eyes following the intravitreal injection of NCX 434, an innovative nitric oxide (NO)-donating glucocorticoid*, J Ocular Pharmacol Ther **2011**, 27:115-121.

4 Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CA, Gale D, Prasanna D, Borghi V, Chiroli V, Chong WK, Carreiro S, Ongini E. *Ocular Hypotensive Activity of BOL-303259-X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models*, Exp Eye Res **2011**, 93: 250-255.

## Evénements importants depuis le 1er janvier 2012

Néant

### 5.2 Investissements

#### 5.2.1 Investissements historiques



Jusqu'à présent, la Société a fait majoritairement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses candidats médicaments. De ce fait les immobilisations corporelles ont été historiquement faibles en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. L'essentiel des immobilisations se compose de machines et de matériel de laboratoire localisés à Bresso dans le laboratoire de recherche de la filiale italienne de la Société. La valeur brute de ces immobilisations s'élève au 31 décembre 2011 à € 3 374 000.

Les immobilisations incorporelles de la société ne sont pas significatives à l'exception d'un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique. Selon les termes de l'accord, NicOx a versé à Nitromed €2 millions à la signature de l'accord et devra verser €4 millions supplémentaires si certains critères à venir sont remplis. Le traitement comptable de cette acquisition est exposé à la note 3.2 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 de ce document. Pour plus d'information concernant le contenu de ce portefeuille de brevets le lecteur est invité à se référer à la section 11.2 Brevets, propriété industrielle.

### **5.2.2 Investissements en cours**

La Société n'a pas investissements en cours significatifs.

### **5.2.3 Investissements à venir**

Les investissements effectués dans le laboratoire de Bresso sont pour la plupart amortis et la Société ne prévoit pas de les renouveler dans un futur proche. La Société n'est pas propriétaire de ses locaux et ne prévoit pas de le devenir dans le futur.

La Société étudie des opérations potentielles de fusion acquisition et /ou d'acquisition ou de prise de licence de produits et pourrait être amenée à moyen terme à réaliser des investissements significatifs à ce titre. A ce sujet, le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des risques liés aux potentielles opérations de fusion-acquisition.

## **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 donneurs d'oxyde nitrique 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 portefeuille de candidats-médicaments donneurs d'oxyde nitrique de NicOx comprend les composés suivants, développés en interne ou avec des partenaires :

- Le naproxcinod, premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs (*Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators* : Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) développé pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. NicOx examine actuellement ses interactions avec les autorités réglementaires européennes et américaines pour ce composé (voir section 6.1.5.2).
- Le BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116 et PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé avec Bausch + Lomb pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb a conduit une étude de phase 2b dont les résultats préliminaires sont attendus au cours du premier trimestre 2012 (voir section 6.1.5.3).
- Le NCX 6560, une NEM donneuse d'oxyde nitrique innovante ciblant des pathologies cardiovasculaires, et pour laquelle une étude de phase 1b a été finalisée en novembre 2009 (voir section 6.1.5.4).
- Le NCX 1047, en développement préclinique avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie (voir section 6.1.5.6).
- Des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de certaines maladies cardiovasculaires, développés en partenariat avec Merck, connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada (« Merck ») (voir section 6.1.5.5).
- Des composés donneurs d'oxyde nitrique au stade de la recherche dans les domaines cardiovasculaire (en particulier pour l'hypertension artérielle pulmonaire), de la douleur et de l'inflammation (en particulier pour la douleur neuropathique) et de l'ophtalmologie (en particulier pour l'œdème maculaire diabétique) (voir section 6.1.5.7).

Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à l'activité de la Société.

## 6.1.2 Stratégie

L'objectif global de NicOx est la création d'une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale. Dans ce but, NicOx a défini les priorités stratégiques suivantes :

- Etudier des opportunités appropriées d'opérations de fusion-acquisition ou d'acquisition ou de prise de licence de produits. La Société cible des produits à un stade avancé de développement ou commercialisés dans certains domaines spécialisés identifiés comme présentant un potentiel de croissance.
- Gérer efficacement ses ressources de trésorerie.
- Explorer différentes options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes prometteurs à un stade précoce afin d'exploiter de façon optimale le potentiel de la plate-forme de recherche de libération d'oxyde nitrique tout en conservant la position de trésorerie de la Société pour investir dans de nouveaux domaines. Ces options alternatives de financement pourraient inclure des opérations de spin-off, joint venture et d'autres formes de collaborations.
- Examiner les interactions de la Société avec les autorités réglementaires américaines et européennes pour le naproxinod (voir section 6.1.5.2).

## 6.1.3 Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- **Sa trésorerie solide :** NicOx n'a pas de dette à long terme significative et dispose d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie s'élevant à €93,1 millions à la fin du mois de décembre 2011.
- **Des partenariats avec des leaders de l'industrie :**
  - NicOx collabore avec **Bausch + Lomb**, une société leader de la santé oculaire, pour le développement d'un candidat ciblant le glaucome, le BOL-303259-X (NCX 116).
  - Un partenariat est en cours avec **Merck** pour le développement de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique ciblant certaines pathologies cardiovasculaires.
  - NicOx a conclu deux accords avec **Ferrero**, l'un pour le développement du NCX 1047 dans le domaine de la dermatologie et l'autre conférant une option de licence pour les droits du naproxinod dans certains pays européens.

Les collaborations passées et présentes ont permis à NicOx d'acquérir une expérience solide dans la gestion d'alliances et son équipe de R&D fonctionne efficacement dans le cadre de projets en partenariat.

- **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.

- ***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 Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis.

#### **6.1.4 Plate-forme interne de recherche et développement**

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.

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

Composé	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
<b>Naproxcinod</b>	Signes et symptômes de l'arthrose	Europe : dossier de demande d'AMM retiré  Etats-Unis : procédure d'appel en cours	Europe : évaluation de différentes options  Etats-Unis : issue de la procédure d'appel	NicOx <sup>(1)</sup>
<b>BOL-303259-X (précédemment NCX 116)</b>	Glaucome et hypertension oculaire	Etude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb	Résultats de l'étude de phase 2b attendus T1 2012	Bausch + Lomb <sup>(2)</sup>
<b>NCX 6560</b>	Indication cardiovasculaire non divulguée	Etude de phase 1b terminée	Détermination des indications dans lesquelles le NO pourrait apporter les meilleurs bénéfices  Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs non divulgués</b>	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat-médicament <sup>(3)</sup>	Merck <sup>(4)</sup>
<b>NCX 1047</b>	Dermatologie	Développement préclinique conduit par Ferrer	Recherche d'un partenaire pour les Etats-Unis	Ferrer <sup>(5)</sup>
<b>NO-donneurs (dont NCX 1236)</b>	Neuropathie diabétique	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs (dont NCX 434 et NCX 422)</b>	Œdème maculaire diabétique	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs (dont NCX 226)</b>	Hypertension artérielle pulmonaire	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx

(1) Ferrer dispose d'une option de licence pour le naproxcinod qui pourrait être exercée suite à l'approbation potentielle du naproxcinod en Europe. Cette option concerne les droits exclusifs de distribution du naproxcinod en Grèce et au Portugal et les droits de co commercialisation en Espagne et en Allemagne.

(2) NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis.

(3) NicOx et Merck sont convenues qu'aucune autre annonce sur les composés développés par Merck dans le cadre de la collaboration n'interviendrait avant l'éventuelle entrée d'un candidat-médicament en phase 2 de développement clinique.

(4) Merck a le droit de développer des nouvelles entités moléculaires utilisant la nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique, laquelle a été découverte dans le cadre du programme de recherche conjoint, dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. NicOx a le droit de développer des candidats-médicaments dans d'autres indications.

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

Le portefeuille de produits 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. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

### 6.1.5.2 Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier composé de la classe des CINODs (Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) développé par NicOx 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, un anti-inflammatoire non stéroïdien (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.

Ferrer dispose d'une option de licence pour les droits du naproxcinod dans certains pays européens (voir section 6.2.1).

#### *Descriptif de la pathologie et du marché*

L'arthrose, forme la plus courante de l'arthrite, est une maladie dégénérative répandue qui touche les articulations et provoque des douleurs modérées à sévères. L'arthrose apparaît principalement dans les articulations des hanches et des genoux, qui portent le poids du corps, et est associée à une détérioration du cartilage, matière recouvrant l'extrémité des os dans les articulations normales. Selon une estimation de Datamonitor, l'arthrose aurait touché plus de 81 millions de personnes dans les sept principaux marchés en 2009 (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni)<sup>1</sup>.

Les traitements symptomatiques couramment utilisés dans l'arthrose incluent les AINS traditionnels<sup>2,3</sup> et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. 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<sup>4,5</sup>.

---

<sup>1</sup> *Stakeholder Insight: Osteoarthritis*, Datamonitor, December 2009.

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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.

## *Stade de développement*

- Programme clinique

Un programme clinique comprenant 37 études, chez plus de 6500 sujets, a été conduit pour le naproxcinod. Le programme de phase 3 incluait trois études pivotales conduites chez plus de 2700 patients : les études 301<sup>6,7</sup> et 302<sup>8</sup> chez des patients souffrant d'arthrose du genou et l'étude 303<sup>9</sup> chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche. Ces trois études ont atteint des résultats hautement significatifs statistiquement sur les trois critères principaux d'efficacité : douleur et fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> et évaluation générale de l'état de la maladie par le patient. L'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> 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.

La sécurité d'emploi du naproxcinod a également été évaluée attentivement, avec plus de 4000 sujets exposés au naproxcinod et une base de données de sécurité dépassant les recommandations de l'ICH<sup>10</sup> (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études contre placebo dans l'arthrose sont les suivants : maux de tête, infections respiratoires hautes, troubles gastro-intestinaux (tels que dyspepsies, diarrhées et nausées), infections urinaires et vertiges. Dans l'ensemble, le profil général de sécurité d'emploi du naproxcinod a semblé en accord avec celui de la classe des AINS.

Les effets du naproxcinod sur la pression artérielle ont été étudiés, avec d'une part des mesures de la pression artérielle en cabinet (OBPM, *office blood pressure measurement*) effectuées au cours de chaque essai clinique de phase 3<sup>11</sup>, et d'autre part des études

---

<sup>5</sup> White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418.

<sup>6</sup> Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. *Efficacy and Safety of Naproxcinod in the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee: A 13-Week Prospective, Randomized, Multicenter Study*, Osteoarthritis and Cartilage **2010**, 18(5): 629-639.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Duquesroix B, Frayssinet H, Beekman M. *Efficacy and Safety of Naproxcinod in Patients with Osteoarthritis of the Knee: A 53-Week Prospective Randomized Multicenter Study*, Seminars in Arthritis and Rheumatism **2011**, 40(4): 285-297.

<sup>9</sup> Baerwald C, Verdecchia P, Duquesroix B, Frayssinet H, Ferreira T. *Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxcinod 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study*, Arthritis & Rheumatism **2010**, 62(12): 3635-3644.

<sup>10</sup> ICH Harmonized Tripartite Guideline. E1: *The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions*, October 1994.

<sup>11</sup> White WB, Schnitzer TJ, Bakris GL, Frayssinet H, Duquesroix B, Weber M. *Effects of naproxcinod on blood pressure in patients with osteoarthritis*, Am J Cardiol. **2011**, 107(9):1338-45.

spécifiques de mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) conçues pour évaluer son profil de pression artérielle sur 24 heures<sup>12</sup>.

- Enregistrement réglementaire

Un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été soumis pour le naproxcinod en décembre 2009 auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), via la procédure centralisée. En avril 2011, NicOx a décidé de retirer ce dossier après que le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a indiqué qu'il n'adopterait pas un avis officiel positif sur la base des informations soumises. NicOx évalue désormais différentes options pour le potentiel développement ultérieur du naproxcinod en Europe, avec l'assistance de ses consultants et de Ferrer. Ces options pourraient par exemple inclure la soumission de nouveaux dossiers de demande d'AMM à l'échelle nationale dans certains pays, la soumission d'un nouveau dossier à l'échelle communautaire avec de nouvelles données ou ciblant une sous-population restreinte. Avant le dépôt d'un nouveau dossier, la Société souhaite s'entretenir avec les autorités compétentes (au niveau national ou au niveau communautaire, le cas échéant) afin de discuter des critères à remplir pour pouvoir envisager une approbation potentielle.

En septembre 2009, un dossier de *New Drug Application* (NDA) a été soumis par NicOx pour le naproxcinod auprès de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA). En juillet 2010, NicOx a reçu une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) indiquant que la FDA n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod. NicOx a fait appel de cette décision en juillet 2011 dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée '*Formal Dispute Resolution*'. Cette procédure est proposée par la FDA pour demander une réévaluation officielle de toute décision de l'autorité réglementaire au niveau hiérarchique supérieur. Dans ce contexte, NicOx examine actuellement ses interactions avec la FDA.

- Fabrication commerciale et chaîne d'approvisionnement pour le naproxcinod

En novembre 2008, NicOx a signé un accord non-exclusif avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (active pharmaceutical ingredient, API). En décembre 2009, NicOx a signé un amendement à l'accord initial précisant les modalités d'approvisionnement en principe actif pour les années 2010 à 2014 et l'investissement nécessaire pour l'expansion du site de production. L'accord est toujours en vigueur mais des commandes ont été annulées en 2010 suite à la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod.

En septembre 2008, NicOx a conclu un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod.

- Propriété intellectuelle

---

<sup>12</sup> Townsend R, Bittar N, Rosen J, Smith W, Ramsay A, Chrysant SG, Weiss R, Pivodic A, Duquesroix B, Djian J. *Blood pressure effects of naproxcinod in hypertensive patients*, J Clin Hypertens **2011**, 13(5):376-84.



Les principaux brevets couvrant le naproxcinod aux Etats-Unis et dans les pays d'Europe expirent en 2014. Les demandes d'extension de la protection jusqu'en 2019, en Europe d'une part (SPC : *Supplementary Protection Certificate*) et/ou aux Etats-Unis d'autre part (PTE : *Patent Term Extension*), ne pourraient être sollicitées dans chacun de ces territoires qu'à la condition que le naproxcinod ait été autorisé par l'autorité réglementaire compétente avant la date d'expiration initiale des brevets (en 2014).

Indépendamment de la protection par brevet, la Société pourrait, dans certaines conditions, obtenir après une autorisation de mise sur le marché, une protection des données relatives au naproxcinod (voir section 4.1.3 du chapitre 'Facteurs de risques').

### **6.1.5.3 BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116)**

Le BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116) est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique, lequel réduirait la pression intraoculaire (PIO) via un double mécanisme d'action. Il est développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire et a été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010 (voir section 6.2.1).

#### ***Présentation de la maladie et du marché***

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire une cécité totale à terme. Le glaucome est fréquemment lié à une pression à l'intérieur de l'œil anormalement élevée (pression intraoculaire, PIO), en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptôme en soi, mais peut conduire à une détérioration du nerf optique et une perte visuelle si elle n'est pas traitée. La thérapie médicamenteuse est utilisée 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. Plusieurs études gouvernementales de grande ampleur ont démontré qu'une réduction de PIO pouvait empêcher la progression du glaucome à des stades précoces ou avancés de la maladie. Une part significative des patients présentant une PIO élevée a besoin de plus d'un médicament pour maintenir leur PIO aux niveaux de pression ciblés, soulignant le besoin de traitements plus efficaces.

En 2010, le glaucome à angle ouvert (l'une des formes du glaucome) aurait affecté plus de 8 millions de personnes dans les sept principaux marchés (Etats-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, et Japon)<sup>13</sup>. Le glaucome représentait 34.5% du marché des médicaments ophtalmologiques en 2010, soit \$5,6 milliards.

#### ***Stade de développement***

- Etude de phase 2b en cours

En novembre 2010, Bausch + Lomb a initié une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X. Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO). Deux

---

<sup>13</sup> *The Ophthalmic Pharmaceutical Market Outlook to 2016*, Business Insight, September 2011.

études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire ont déjà été finalisées pour le BOL-303259-X avec des résultats prometteurs. Les données recueillies dans ces études ont indiqué que l'administration du BOL-303259-X le soir était plus efficace que l'administration le matin.

La nouvelle étude de phase 2b est une étude de détermination de dose randomisée, à simple insu et à groupes parallèles. Un ensemble d'approximativement 400 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ont été recrutés aux Etats-Unis et en Europe. Les patients ont été randomisés pour recevoir du BOL-303259-X (plusieurs concentrations) ou du Xalatan® 0,005% (latanoprost) pendant 28 jours.

Le critère principal d'efficacité est la réduction de la PIO diurne moyenne au 28ème jour. Les mesures secondaires incluront la réduction de la PIO diurne moyenne à d'autres points de mesure dans le temps et la sécurité d'emploi du BOL-303259-X, par comparaison avec le Xalatan®.

Cette étude de phase 2b s'est achevée fin décembre 2011 et des résultats préliminaires sont attendus au cours du premier trimestre 2012.

- Précédents résultats de phase 2

En 2008, NicOx a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduite avec le BOL-303259-X chez des patients souffrant de glaucome, aux Etats-Unis et au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs dosages de BOL-303259-X par rapport au Xalatan®. Un total de 327 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire y ont été recrutés.

Sur le critère d'évaluation principal de ces deux études au 28ème jour, le dosage le plus élevé de BOL-303259-X a montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% allant jusqu'à 12%, en termes de réduction de la PIO diurne par rapport aux valeurs de base. Cependant, cette différence ne s'est pas révélée statistiquement significative. La sécurité d'emploi et la tolérabilité du BOL-303259-X ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le BOL-303259-X a montré une réduction de la PIO, 20h 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.

- Données précliniques

Des données préclinique obtenues avec le BOL-303259-X ont été publiées en 2011 dans le journal 'Experimental Eye Research'<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CA, Gale D, Prasanna D, Borghi V, Chiroli V, Chong WK, Carreiro S, Ongini E. *Ocular Hypotensive Activity of BOL-303259-X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin-F2 agonist, in Preclinical Models*, Exp Eye Res **2011**, 93: 250-255.

### 6.1.5.4 NCX 6560

Le NCX 6560 est une nouvelle entité moléculaire (NEM) donneuse d'oxyde nitrique innovante ciblant des pathologies cardiovasculaires.

#### *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 approximativement \$18 milliards en 2009 sur les sept marchés principaux (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), les ventes du produit leader sur le marché, Lipitor® (atorvastatin), représentant à elles seules \$10,5 milliards<sup>15</sup>. 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<sup>16</sup>. 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 élargis.

NicOx évalue actuellement certaines indications cardiovasculaires pour le NCX 6560, dans lesquelles l'oxyde nitrique pourrait apporter les bénéfices thérapeutiques les plus importants.

#### *Stade de développement*

Une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été finalisée en novembre 2009 pour le NCX 6560 et a atteint ses objectifs principaux et secondaires. En novembre 2010, des résultats détaillés ont été présentés dans une session orale de la conférence 'American Heart Association (AHA) 2010 Scientific Sessions' à Chicago, Illinois<sup>17</sup>.

La libération d'oxyde nitrique du NCX 6560 devrait permettre d'améliorer les effets pléiotropiques des statines au-delà de la réduction des lipides. Des études précliniques avec le NCX 6560 ont montré des propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires supérieures et des effets plus importants sur la fonction endothéliale qu'une dose équivalente d'atorvastatine. Des résultats précliniques suggérant des effets anti-inflammatoires et

---

<sup>15</sup> *Forecast Insight: Antidyslipidemics*, Datamonitor, Août 2010.

<sup>16</sup> Jain MK, Ridker PM, *Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms*. *Nature Reviews: Drug Discovery* 2005, 4: 977-987.

<sup>17</sup> Djian JP, Maucci R, Guilmin L, Ferreira T, Pfister P, Abstract 14267: NCX 6560, a Novel Nitric Oxide Donating Atorvastatin With a Promising Safety and Efficacy Profile: A Randomised, Double Blind Placebo and Active Control Study, *Circulation* 2010, 122, A14267.

antiathérogènes prometteurs ont également été présentés au cours de la conférence 'AHA 2010 Scientific Sessions'<sup>18</sup>.

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, le NCX 6560 présentant une bonne sécurité d'emploi et une bonne tolérabilité, la plus forte dose de NCX 6560 évaluée (144 mg) montrant un profil de sécurité d'emploi similaire à la dose commercialisée d'atorvastatine (40 mg). 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 de NCX 6560 évaluée (144 mg) a permis d'atteindre une réduction de 57% après deux semaines de traitement. Aucune augmentation significative des taux d'enzymes hépatiques n'a été observée, même avec la dose la plus élevée, qui ne s'est pas révélée différente de l'atorvastatine 40 mg. Il est intéressant de noter que le NCX 6560 48 mg a montré les mêmes effets que l'atorvastatine 40 mg en termes de réduction des lipides, malgré une exposition inférieure à l'atorvastatine et à ses métabolites actifs.

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.

NicOx recherche actuellement des options alternatives de financement pour avancer le développement clinique du NCX 6560.

#### **6.1.5.5 Développement de composés donneurs d'oxyde nitrique avec Merck**

En septembre 2010, NicOx et Merck ont annoncé la découverte d'une nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique (NO) dans le cadre de leur programme de recherche conjoint (voir section 6.2.1). Cette nouvelle méthode avec Merck continue de se fonder sur le concept d'une libération lente d'oxyde nitrique avec un effet pharmacologique prolongé à l'échelle tissulaire.

---

<sup>18</sup> Momi S, Falcinelli E, Alberti FP, Monopoli A, Miglietta D, Ongini E, Gresele P, Abstract 15758: Anti-Inflammatory and Anti-Atherogenic Activities of NCX 6560, a Nitric Oxide (NO)-Donating Statin, in Hypercholesterolemic Mice, *Circulation* 2010, 122: A15758.

La nouvelle méthode pourrait être utilisée pour le développement de nouvelles classes de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) donneuses d'oxyde nitrique, conçues pour offrir un mécanisme de contrôle de la libération d'oxyde nitrique différent, tout en conservant les bénéfices thérapeutiques potentiels attendus. Aucune information supplémentaire ne sera divulguée pour des raisons de confidentialité commerciale.

Dans le cadre de l'accord étendu signé en septembre 2010, Merck a le droit de développer des NEMs utilisant cette nouvelle méthode dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. NicOx a le droit de développer des candidats-médicaments dans d'autres indications. NicOx et Merck sont convenues qu'aucune autre annonce sur les composés développés par Merck dans le cadre de la collaboration n'interviendrait avant l'éventuelle entrée d'un candidat-médicament en phase 2 de développement clinique.

#### **6.1.5.6 NCX 1047**

NicOx collabore avec Ferrer pour développer de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées telles que la dermatite atopique, le psoriasis et la dermatite séborrhéique.

Les agents anti-inflammatoires topiques tels que les corticostéroïdes ont constitué le traitement de base d'une série de pathologies cutanées depuis la première utilisation de l'hydrocortisone dans les années 1950. Cependant, ils sont associés à des problèmes de tolérabilité locale tels que l'amincissement de la peau qui peuvent être dans certains cas permanents et défigurant. Ces inconvénients obligent les médecins à examiner leurs patients fréquemment, à limiter la durée du traitement et la zone d'application de la pommade. Ces problèmes cutanés locaux sont liés à la tendance des corticostéroïdes topiques à diminuer le flux sanguin dans la peau, qui peut être visualisé par un blanchiment de la peau.

Des résultats précliniques ont suggéré que l'activité anti-inflammatoire de l'un des composés NO-donneurs étudiés pourrait être améliorée par rapport aux autres produits dermatologiques actuels. De plus, des résultats de phase 1 obtenus avec le NCX 1022, un composé prototype, ont montré son potentiel de sécurité d'emploi et de tolérabilité améliorées.

Le NCX 1047 a été sélectionné en 2006 comme candidat au développement dans le cadre de la collaboration entre NicOx et Ferrer. Le démarrage des études cliniques pour le NCX 1047 en dermatologie, initialement prévu pour début 2011, a été reporté par Ferrer, et Ferrer n'a pas fixé de date pour la soumission d'un dossier d'IND (*Investigational New Drug*) et l'initiation des études cliniques. Des résultats précliniques encourageants ont été obtenus avec le NCX 1047 et les deux sociétés restent engagées dans leur collaboration.

Suite à la signature d'un avenant à l'accord avec Ferrer en octobre 2011, NicOx recherche activement un nouveau partenaire pour le développement et la commercialisation du NCX 1047 aux Etats-Unis.

#### **6.1.5.7 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.

Les principaux programmes de recherche de NicOx sont décrits ci-après. NicOx recherche actuellement des options alternatives de financement pour avancer le développement de ces programmes.

- ***Programme de recherche sur la douleur neuropathique, incluant le candidat tête-de-série prototype NCX 1236***

Le dysfonctionnement endothélial, caractérisé par une disponibilité réduite de l'oxyde nitrique au niveau de l'endothélium, semble jouer un rôle dans la pathophysiologie de la douleur neuropathique, et en particulier dans la neuropathie diabétique. Les traitements actuels de choix pour la douleur neuropathique et la neuropathie diabétique incluent l'utilisation de gabapentine, de prégabaline, de duloxétine ou d'opioïdes, mais c'est un domaine dans lequel il existe un important besoin médical non satisfait.

Le NCX 1236, composé prototype tête-de-série d'un programme de recherche portant sur la neuropathie diabétique, est conçu pour libérer de la gabapentine et de l'oxyde nitrique après administration orale. Une activité améliorée est attendue pour ce composé, compte-tenu du rôle joué par l'oxyde nitrique dans la modulation des processus sous-jacents à la douleur neuropathique. Des résultats précliniques obtenus avec le NCX 1236 soutiennent le potentiel de ce type de composés dans la réalisation de nouveaux traitements au profil différencié pour les pathologies de douleur neuropathique. D'autres composés, tels que des prégabalines et duloxétines donneuses d'oxyde nitrique, montrent également des résultats prometteurs dans des modèles précliniques préliminaires de douleur neuropathique.

En particulier, des données précliniques suggérant une activité anti-allodynique supérieure dans la douleur neuropathique pour le NCX 1236, par rapport à la gabapentine, ont été présentées en mai 2010 à l'*International Congress on Neuropathic Pain* à Athènes, Grèce. Le terme d'allodynie décrit une sensibilité accrue à des stimuli qui ne provoquent pas de sensation considérée comme douloureuse en temps normal.

- ***Programme de recherche sur la rétinopathie diabétique, incluant le NCX 434, un candidat tête-de-série pour l'Œdème Maculaire Diabétique***

La rétinopathie diabétique est une détérioration de la rétine causée par le diabète. On estime qu'elle a affecté plus de 11 millions de personnes en 2010 dans les sept principaux marchés (États-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni, estimation Datamonitor de mars 2010). La rétinopathie diabétique et les occlusions veineuses rétinienne sont parmi les principales causes de cécité chez les adultes de moins de 75 ans aux États-Unis.

Dans la progression de la rétinopathie diabétique, un stade non-proliférant est suivi par un stade avancé, ou proliférant, associé à une prolifération des vaisseaux sanguins et un œdème maculaire. On parle d'Œdème Maculaire Diabétique (OMD) lorsque des liquides et des dépôts de protéines s'accumulent sur ou sous la macula de l'œil, entraînant un épaississement et un gonflement de la rétine. Ces événements conduisent in fine au décollement et à la détérioration de la rétine. De plus, une ischémie locale due à un déséquilibre entre l'oxyde nitrique, connu pour ses propriétés vasodilatatrices, et une substance vasoconstrictrice appelée endothéline-1 (ET-1) semble jouer un rôle crucial dans la progression de l'OMD et de l'occlusion des veines rétinienne.

Outre la chirurgie au laser et les inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), les stratégies thérapeutiques incluent l'injection de stéroïdes dans l'œil (injections intravitréennes). Celles-ci ont tendance à augmenter la pression intraoculaire (PIO), ce qui présente un problème significatif de sécurité d'emploi.

Le NCX 434 est une nouvelle entité moléculaire (NEM) donneuse d'oxyde nitrique et un potentiel candidat-médicament préclinique pour l'OMD. Un double mécanisme d'action est présumé pour le NCX 434, mettant en jeu des propriétés vasoactives et anti inflammatoires.

Des résultats précliniques obtenus avec le NCX 434 ont été présentés en 2010 lors des congrès *Ocular Diseases & Drug Discovery Conference et Biennial Meeting of the International Society for Eye Research*, et ont également été publiés dans le *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*<sup>19</sup>. Les effets d'injections intravitréennes de NCX 434 ou de triamcinolone, un stéroïde de référence, sur la saturation en oxygène dans la tête du nerf optique et dans les artères et veines la recouvrant ont été mesurés dans des modèles précliniques. Le NCX 434, contrairement à la triamcinolone, a amélioré la saturation en oxygène ( $p < 0,05$  par rapport aux valeurs de base) dans plusieurs structures de la tête du nerf optique aux différents points de mesures étudiés (avant et 7, 14, 21 et 31 jours après l'injection intravitréenne). Dans cette étude, aucune différence significative de la PIO n'a été observée, quel que soit le composé étudié.

De plus, d'autres résultats précliniques ont été présentés au *Retina International World Congress* et au congrès de l'*Italian Pharmacological Society* en 2010 et 2011 respectivement, et sont en cours de publication dans le *British Journal of Ophthalmology*<sup>20</sup>. Ces résultats montrent l'efficacité du NCX 434 dans la réduction de plusieurs paramètres biochimiques et fonctionnels de la détérioration de la rétine, dans un modèle préclinique d'ischémie/reperfusion induits par l'injection d'ET-1. Le NCX 434 n'a pas modifié significativement la PIO dans ce modèle, alors que l'acétonide de triamcinolone, un stéroïde de référence, a conduit à une augmentation significative de la PIO.

- ***Programme de recherche ciblant l'hypertension artérielle pulmonaire, incluant le NCX 226***

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie orpheline définie par une augmentation progressive et durable de la résistance vasculaire pulmonaire (résistance du système vasculaire des poumons devant être surmontée afin que le sang puisse circuler dans le système circulatoire). Des découvertes récentes quant à son mécanisme pathologique mettent en valeur le rôle joué par l'oxyde nitrique dans le dysfonctionnement endothélial (dysfonctionnement des cellules recouvrant l'intérieur des vaisseaux sanguins) et la résistance vasculaire pulmonaire.

---

<sup>19</sup> Khoobehi B, Chiroli V, Ronchetti D, Miglietta D, Thompson H, Ongini E, Impagnatiello F. *Enhanced oxygen saturation in optic nerve head of non-human primate eyes following the intravitreal injection of NCX 434, an innovative nitric oxide (NO)-donating glucocorticoid*, *J Ocular Pharmacol Ther* **2011**, 27:115-121.

<sup>20</sup> Impagnatiello F, Giambene B, Lanzi C, Pini A, Somma T, Bastia E, Ongini E, Galassi F, Masini E. *The nitric oxide (NO)- donating triamcinolone acetonide, NCX 434, does not increase intraocular pressure and reduces endothelin-1-induced biochemical and functional changes in the rabbit eye*, *Br J Ophthalmol* **2012** (in press).

Les patients souffrant d'HTAP peuvent ressentir différents symptômes, dont un essoufflement à l'effort et une douleur dans la poitrine. Dans les stades avancés de la maladie, les symptômes peuvent survenir au cours d'activités peu intenses ou au repos. Les options de traitement actuelles incluent, par voie orale, les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (ET 1) tels que le bosentan et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5) et, par inhalation, les prostacyclines. Malgré ces options, il existe toujours un fort besoin médical dans l'HTAP et cette maladie peut conduire à une insuffisance cardiaque et nécessiter une transplantation pulmonaire.

Le NCX 226 est un composé prototype développé par l'équipe de Recherche de NicOx dans le cadre d'un programme ciblant l'HTAP. Ce composé a été conçu pour libérer du bosentan (un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline couramment utilisé pour le traitement de l'HTAP) et de l'oxyde nitrique.

Un poster, présenté au congrès de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) à Londres en mai 2011, portait sur l'évaluation du NCX 226, par comparaison avec le bosentan, dans un modèle préclinique de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine. La fibrose pulmonaire est une maladie couramment associée à l'HTAP et caractérisée par la cicatrisation, l'épaississement et le durcissement progressifs des tissus interstitiels des poumons. Les résultats ont démontré que le NCX 226 et le bosentan inhibent l'inflammation et la rigidité pulmonaires dans ce modèle préclinique. L'efficacité du NCX 226 s'est avérée supérieure à celle du bosentan en termes d'inhibition de la rigidité pulmonaire induite par la bléomycine et de réduction des paramètres clefs de l'inflammation tels que l'infiltration leucocytaire, la sécrétion de la cytokine pro-fibrotique TGF-beta et les marqueurs de stress oxydatif.

D'autres résultats précliniques obtenus dans un modèle standard d'HTAP avec le NCX 226 ont également été présentés en juin 2011 lors du Congrès Mondial sur l'Inflammation 2011.

### **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 messager chimique intra- et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont démontré que l'oxyde nitrique jouait un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. NicOx a choisi d'exploiter 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, connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada***

En septembre 2010, NicOx a conclu un accord avec son partenaire Merck, connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada, pour élargir l'objet de la licence mondiale initialement concédée à Merck en 2006. Cette décision fait suite à la découverte d'une nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique (NO) dans le cadre du programme de recherche conjoint.

En mars 2006, NicOx avait conclu un accord majeur de collaboration, exclusif et mondial, avec Merck pour le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx. Cet accord initial portait sur les dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs pour le traitement de la pression artérielle élevée, des complications de l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées.

Dans le cadre de cet accord initial, NicOx a déjà reçu de Merck €19,2 millions depuis le début de l'année 2007, correspondant à un paiement initial de €9,2 millions et à des paiements d'étapes de €10 millions (€5 millions liés à l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire et €5 millions supplémentaires suite à l'initiation de la première étude de phase 1 dans le programme de développement clinique).

Dans le cadre de l'accord étendu signé en septembre 2010, Merck a le droit de développer des NEMs utilisant cette nouvelle méthode dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. NicOx a le droit de développer des candidats-médicaments dans d'autres indications. Chaque partenaire versera à l'autre des paiements potentiels liés aux étapes de développement et des redevances sur les produits provenant de son propre programme de recherche.

Dans le cadre de l'accord tel qu'étendu, chaque société sera responsable du financement de ses activités de recherche et développement. NicOx et Merck n'ont pas d'option de co-promotion sur les NEMs développées par l'autre partenaire dans le cadre de cet accord de licence élargi.

#### ***Ferrer Grupo Internacional SA***

- *Accord d'option pour le naproxcinod*

NicOx et Grupo Ferrer Internacional S.A., une filiale de Ferrer Grupo, ont conclu en mars 2011 un accord conférant à Ferrer une option de licence pour le naproxcinod, candidat-médicament développé pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Selon les termes de l'accord, Ferrer dispose d'une option qui pourrait être exercée suite à l'approbation potentielle du naproxcinod en Europe. Cette option concerne les droits exclusifs de distribution du naproxcinod en Grèce et au Portugal et les droits de co-commercialisation en Espagne et en Allemagne, de sorte que NicOx reste libre de conclure des accords de co-commercialisation avec des tiers en Espagne et en Allemagne. NicOx conserve l'ensemble des droits du naproxcinod dans tous les autres territoires.

Si Ferrer exerce l'option conférée par cet accord, NicOx pourrait recevoir des paiements potentiels subordonnés au franchissement d'étapes réglementaires et commerciales pouvant atteindre un total de €7 millions. NicOx fournirait à Ferrer des gélules de naproxinod à un prix de transfert convenu qui permettrait un retour financier pour NicOx équivalent à une redevance.

- *Collaboration dans le domaine de la dermatologie*

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 de pathologies cutanées.

NicOx est responsable de la synthèse des composés et Ferrer est responsable des activités de développement ainsi que de leur financement. Les activités de recherche et de développement sont sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

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). NicOx conserve tous les droits de commercialisation pour les Etats-Unis (étant rappelé que Ferrer disposait d'une option pour les droits aux Etats-Unis à laquelle Ferrer a renoncé dans le cadre d'un avenant conclu en octobre 2011), 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 pourrait recevoir des paiements d'étape basés sur la réalisation d'objectifs commerciaux et des redevances sur les ventes de produits couverts par l'accord.

Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 un candidat au développement, le NCX 1047 (voir section 6.1.5.6). Le démarrage des études cliniques pour le NCX 1047 en dermatologie, initialement prévu pour début 2011, a été reporté par Ferrer, et Ferrer n'a pas à ce jour fixé la nouvelle date de soumission du dossier d'IND (*Investigational New Drug*). Des résultats précliniques encourageants ont été obtenus avec le NCX 1047 et les deux sociétés restent engagées dans leur collaboration.

Suite à la signature de l'avenant à l'accord avec Ferrer en octobre 2011, NicOx recherche activement un nouveau partenaire pour le développement et la commercialisation du NCX 1047 aux Etats-Unis.

### ***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 BOL-303259-X (précédemment NCX 116), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique (voir section 6.1.5.3).

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$10 millions à NicOx. NicOx pourrait également recevoir des paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$172,5 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 BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis.

NicOx a alloué à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du BOL-303259-X et d'autres produits comprenant le BOL-303259-X, tels que des combinaisons à dose fixe, pour le traitement du glaucome et l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb finance les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèrent la collaboration via un comité de direction conjoint.

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 novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB<sup>21</sup>, 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. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

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 conclu 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. La fabrication de lots commerciaux avait démarré fin 2009, mais suite au refus de la FDA d'approuver la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis, en juillet 2010, des commandes ont été annulées. L'accord avec DSM reste en vigueur malgré ces annulations de commandes et ce sans générer de coût pour la Société.

En septembre 2008, NicOx a signé un accord exclusif avec Capsugel pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Sous cet accord,

---

<sup>21</sup> Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

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*). Le site de fabrication de Capsugel est situé en France. NicOx a annulé les commandes suite à la décision de refus de la FDA pour les Etats-Unis, mais l'accord avec Capsugel reste en vigueur. et ce sans générer de coût pour la Société.

En 2010, la Société a payé à DSM et Capsugel des indemnités d'un montant cumulé de €6,9 millions en raison de l'annulation des commandes suite à la décision de la FDA.

### 6.3 Concurrence

NicOx intervient dans un domaine compétitif et qui évolue très rapidement. Si le naproxcinod était approuvé puis commercialisé en Europe et/ou aux Etats-Unis (étant rappelé d'une part que NicOx a retiré le dossier de demande d'AMM européen en avril 2011 et d'autre part que la FDA américaine a refusé d'approuver le naproxcinod en juillet 2010), il serait alors en concurrence sur le marché de l'arthrose avec les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, les opioïdes faibles, le paracétamol (acetaminophen) et les combinaisons de ces médicaments.

Plusieurs sociétés ont développé des combinaisons à dose fixe comprenant un anti-inflammatoire et un second composé ayant pour rôle de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux :

- L'Axorid®, une combinaison à dose fixe de ketoprofène et d'oméprazole (inhibiteur de pompes à proton), a été développé par Ethypharm. 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.
- Le VIMOVO™, une combinaison à dose fixe de naproxène et d'ésoméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), a été développé par POZEN. En 2010, le VIMOVO™ a été approuvé aux Etats-Unis et dans 23 pays européens.
- Le DUEXIS®, une combinaison à dose fixe d'ibuprofène et de famotidine (antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine), a été développé par Horizon Therapeutics. Le DUEXIS a été approuvé par la FDA en avril 2011. Une soumission réglementaire est également prévue en Europe.

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 le naproxcinod, parmi lesquels le CG100649, un candidat-médicament de la société Crystal Genomics conçu pour inhiber à la fois la COX-2 et l'anhydrase carbonique 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) étudie des dérivés d'AINS donneurs d'oxyde nitrique, avec pour objectif d'identifier des composés présentant une meilleure sécurité d'emploi.
- Renopharm Ltd. (Israël) développe des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de produits naturels.
- GeNO (Etats-Unis) développe des technologies centrées sur la libération d'oxyde nitrique gazeux pour inhalation.
- INO Therapeutics LLC (Etats-Unis, filiale d'Ikaria Holdings Inc) commercialise l'INOMax, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né.

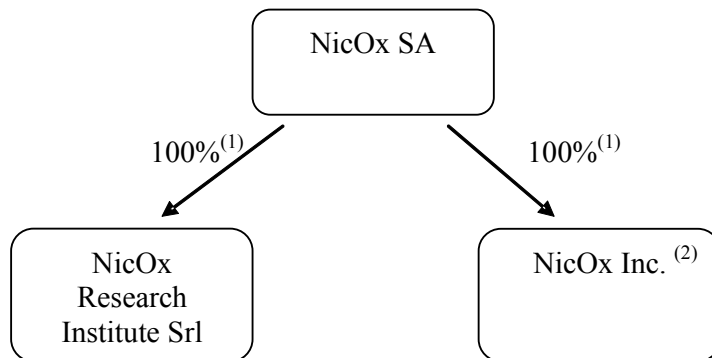
Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins quatre sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des rôles biologiques de l'oxyde nitrique : Medinox, Inc. (Etats-Unis), Niox (Etats-Unis, Chine) et Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne) et N30 Pharmaceuticals (Etats-Unis). 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).

## 7. ORGANIGRAMME

### 7.1 Description du Groupe NicOx



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

(2) NicOx Inc a été mise en sommeil fin août 2010 suite à la décision de la FDA, en juillet 2010, de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis.

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.

L'activité de NicOx Srl est entièrement dépendante de la Société mère.

En février 2012, NicOx Srl a résilié les baux de ses bureaux et laboratoires à échéance du 31 août 2012, et n'a pas à ce jour conclu de nouveau bail en remplacement.

**NicOx, Inc.** Est une société américaine régie par le droit de l'Etat du Delaware dont le capital est détenu à 100% par NicOx SA.

Cette filiale est dormante depuis le 31 août 2010, date à laquelle ont été fermés ses bureaux de Warren dans le New Jersey. Cette fermeture est intervenue à la suite de la décision de la FDA de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis.

L'activité de NicOx Inc consistait principalement, avant sa mise en sommeil, à préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis.

Les baux des bureaux, qui ne sont pas résiliables par anticipation, resteront en vigueur jusqu'à leur terme (soit jusqu'au 30 avril 2013 pour les locaux du 15 Independence boulevard à Warren NJ et jusqu'au 30 avril 2017 pour les locaux du 20 Independence boulevard à

Warren NJ). Un contrat de sous-location des bureaux du 20 Independence pour la durée restant à courir du bail et à effet du 1<sup>er</sup> avril 2012 est en cours de signature, étant précisé que le sous loyer ne serait du qu'à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2012. NicOx cherche également à sous louer les locaux du 15 Independence.

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

Le tableau des filiales et participations figure dans la note 2.20 de l'annexe aux comptes sociaux. Le périmètre de consolidation est présenté dans la note 21.2 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 du Groupe

La majeure partie des activités de recherche et développement 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.

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

NicOx Srl dispose d'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.

#### Mesures prises par NicOx Srl 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 du centre de recherche est traité par une société spécialisée.

#### Démarches d'évaluation ou de certification entreprises en matière d'environnement prises par NicOx Srl

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 par NicOx Srl 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**

Les états financiers consolidés de 2011, approuvés par le conseil d'administration le 28 février 2012, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

### **Chiffre d'affaires**

NicOx n'a pas enregistré de chiffre d'affaires en 2011, contre €7,4 millions en 2010.

Le chiffre d'affaires comptabilisé en 2010 correspond au paiement initial de licence reçu de Bausch + Lomb suite à la signature d'un accord de licence en mars 2010 allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du BOL-303259-X (NCX 116). Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires dans la mesure où NicOx n'est pas impliquée dans le développement futur du composé objet de cet accord de collaboration.

### **Frais de recherche et développement, frais généraux, administratifs et commerciaux**

En 2011, les frais de recherche et développement et les frais généraux, administratifs et commerciaux ont été réduits à €14,9 millions contre €47,9 millions en 2010. Cette diminution significative provient de la restructuration des entités et des activités du Groupe annoncée en 2010. Dans le cadre de la restructuration, les bureaux américains de NicOx ont été fermés en août 2010, les effectifs des entités française et italienne du Groupe ont été réduits de façon significative et les activités ont été redéfinies afin de préserver la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société et de recentrer les principales priorités stratégiques du Groupe. Au cours du dernier trimestre de l'année 2011, le Groupe a mis en œuvre un projet de réduction de ses effectifs d'environ un tiers afin d'assurer l'adéquation entre la structure de NicOx et sa stratégie de devenir une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale. En 2011, 60 % de ces charges concernent des dépenses de recherche et développement et 40 % des frais généraux, administratifs et commerciaux, contre respectivement 73 % et 27 % en 2010.

Les frais de recherche et de développement totalisent €9,0 millions en 2011 contre €35,2 millions en 2010. En 2011, les frais de recherche et développement correspondent principalement à des dépenses de personnel. Le Groupe employait 36 personnes en recherche et développement au 31 décembre 2011, contre 54 salariés à la même date en 2010.

En 2011, les frais généraux et administratifs sont de €4,1 millions contre €5,4 millions au 31 décembre 2010 et incluent les dépenses de personnel administratif et financier ainsi que les rétributions des mandataires sociaux. Les frais commerciaux s'élèvent à €1,8 million en 2011 contre €7,4 millions en 2010 et correspondent pour 2011 aux activités de communication et de business development (dont notamment les activités relatives à l'évaluation de sociétés et de produits à acquérir ou à prendre en licence). En 2010, ces frais incluaient également la préparation de la potentielle future commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. Au 31 décembre 2011, le Groupe employait 18 personnes au sein de ses services généraux, administratifs et commerciaux, contre 23 salariés à la même date en 2010.

### **Autres produits**

Les autres produits sont de €0,9 million en 2011 contre €2,2 millions en 2010. Les autres produits correspondent aux subventions d'exploitation provenant du crédit d'impôt recherche en France.

### **Autres charges**

Les autres charges concernent exclusivement des frais de restructuration. En 2011, les autres charges incluent notamment (i) une provision d'un montant de €3,0 millions correspondant à une estimation des dépenses de personnel et de coûts additionnels, payables en 2012 et 2013, et qui concernent la nouvelle réduction des effectifs du Groupe évoquée précédemment ; (ii) un montant de €1,0 million correspondant principalement à l'accélération de la dépréciation de certains actifs immobilisés du fait de la restructuration ; et (iii) un produit de €0,5 million provenant de l'annulation de provisions au titre de la restructuration de NicOx S.A. comptabilisées en 2010 et devenues sans objet en 2011.

En 2010 les autres charges, qui concernaient exclusivement des frais de restructuration, étaient de €5,7 millions. Les autres charges incluait (i) €5,5 millions de dépenses de personnel relatives au plan de restructuration globale de la Société dont notamment une provision d'un montant de €2,6 millions correspondant à des coûts additionnels, estimés sur la base d'hypothèses susceptibles de varier, payables en 2011 et 2012 et qui concernaient la réduction des effectifs du siège social de la Société en France et de sa filiale italienne ; (ii) l'annulation de charges précédemment comptabilisées d'un montant de €1,5 million suite à l'annulation de droits d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites et (iii) €1,7 million correspondant au coût de la fermeture des bureaux américains de NicOx Inc, hors dépenses de personnel incluses en (i).

### **Résultat opérationnel**

La perte opérationnelle s'élève à €17,6 millions en 2011 contre €44,0 millions au 31 décembre 2010.

### **Autres résultats**

Le produit financier net s'établit à €1,1 million en 2011 contre €0,4 million en 2010 et résulte essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie et d'équivalents de trésorerie de la Société.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par NicOx en 2011 provient des impôts de ses filiales américaine et italienne et est de €0,05 million, contre €0,3 million en 2010.

### **Perte nette de la période**

Le total de la perte nette est de €16,7 millions au 31 décembre 2011 contre €43,9 millions à la même date en 2010. Cette diminution s'explique par la réduction significative de toutes les charges opérationnelles suite à la mise en œuvre de la restructuration après la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod en juillet 2010.

## **Etat de la situation financière consolidée**

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 31 décembre 2011, ses dettes courantes ont atteint €6,9 millions, incluant €3,6 millions de provisions pour autres passifs au titre des coûts de restructuration provisionnés, €1,2 million au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, €1,0 million au titre des rémunérations des salariés, €0,9 million au titre des taxes et impôts dus et €0,2 million de provisions pour autres passifs.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société sont de €93,1 millions au 31 décembre 2011, contre €107,3 millions au 31 décembre 2010.

## Principales données financières consolidés :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Chiffre d'affaires	-	7 423
Frais de recherche et développement.....	(8 998)	(35 161)
Frais administratifs.....	(4 112)	(5 364)
Frais commerciaux.....	( 1 817)	(7 389)
Autres produits.....	866	2 157
Autres charges.....	(3 569)	(5 663)
<b>Perte opérationnelle.....</b>	<b>(17 630)</b>	<b>(43 997)</b>
Produits financiers.....	1055	475
Charges financières.....	(6)	(95)
<b>Perte avant impôts sur le résultat.....</b>	<b>(16 581)</b>	<b>(43 617)</b>
Charge d'impôt sur le résultat.....	(54)	(334)
<b>Perte nette de l'exercice.....</b>	<b>(16 635)</b>	<b>(43 951)</b>
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	(25)	23
<b>Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts</b>	<b>(25)</b>	<b>23</b>
<b>Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts .....</b>	<b>(16 660)</b>	<b>(43 928)</b>
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société .....	(16 660)	(43 928)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-
<b>Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....</b>	<b>(0,23)</b>	<b>(0,61)</b>

## Principales données financières pour NicOx SA :

COMPTE DE RESULTAT	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	-	3 181	27 714
Production vendue (services)	-	155 106	315 401
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>		<b>158 287</b>	<b>343 115</b>
Subvention d'exploitation			-
Redevances pour concessions de brevet			-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		88 136	90 097
Autres produits - redevances pour concessions de brevet		20 239	7 590 188
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>		<b>266 662</b>	<b>8 023 400</b>
Achat de marchandises		(4 417)	(27 714)
Autres achats et charges externes		(9 369 268)	(30 849 494)
Impôts, taxes et versements assimilés		(209 462)	(374 627)
Salaires et traitements		(3 682 706)	(6 588 836)
Charges sociales		(1 891 849)	(2 390 715)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(313 621)	(403 592)
Dotations aux provisions sur immobilisations		(251 620)	(64 896)
Dotations aux provisions sur actif circulant		(13 890)	(153 836)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(17 728)	(119 507)
Autres charges		(150 658)	(245 718)
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>		<b>(15 905 219)</b>	<b>(41 218 935)</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>		<b>(15 638 557)</b>	<b>(33 195 535)</b>
Autres intérêts et produits assimilés		-	-
Reprises sur provisions et transferts de charges		-	46 353
Différences positives de change		860 279	387 577
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement		275 572	304 560
Dotations financières aux amortissements et provisions		(1 585)	(274)
Intérêts et charges assimilées		(134 263)	(82 156)
Différences négatives de change		(176 609)	(677 318)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		-	-
<b>RESULTAT FINANCIER</b>		<b>823 394</b>	<b>(21 258)</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>		<b>(14 815 163)</b>	<b>(33 216 793)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			1 156
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			736
Reprises sur provision et transfert de charges		1 634 000	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(1 586 104)	(10 234 003)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital		(2 638)	(4 699)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		(2 025 139)	(1 877 868)

<b>COMPTE DE RESULTAT (suite)</b>	<b>Export</b>	<b>Exercice [12 mois]</b>	<b>Exercice Précédent [12 mois]</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>		<b>(1 979 881)</b>	<b>(12 114 678)</b>
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)		866 419	2 123 406
TOTAL DES PRODUITS		3 902 932	8 763 782
TOTAL DES CHARGES		(19 831 557)	(51 971 847)
<b>PERTE</b>		<b>(15 928 625)</b>	<b>(43 208 065)</b>

### *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 € 0,2 million en 2011 contre € 7,4 millions en 2010.

La perte courante avant impôts au 31 décembre 2011 s'établit à € 14,8 millions contre € 33,2 millions au 31 décembre 2010. La perte nette de la Société au 31 décembre 2011 s'élève à € 15,9 millions, contre € 43,2 millions au 31 décembre 2010.

### *Affectation du résultat de l'exercice*

Conformément à la loi et aux statuts de la Société, la perte de l'exercice de € 15,9 millions devrait être affectée en totalité au compte « report à nouveau » qui présenterait ainsi un solde négatif de € 316 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 € 34 635.

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 €185 000. A ce titre, €128 694 (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 2011, est présenté ci-après par date d'échéance :



Au 31 décembre 2011						
(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	126 938	76 909	- 11 351	4 425	13 442	201 513

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2010, est présenté ci-après par date d'échéance :

Au 31 décembre 2010						
(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	612 848	139 631	5 385	10 869	14 317	783 050

## **10. TRESORERIE ET CAPITAUX**

### **10.1 Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement**

#### **10.1.1 Sources de financement**

##### **10.1.1.1 Financement par le capital**

Voir également notes 2.9 et 12 en annexe aux comptes consolidés 2011 au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Depuis son introduction en bourse, la Société s'est essentiellement financée par des levées de fonds dans le cadre de placements privés et publics sur Euronext. La Société n'a perçu à ce jour aucun revenu tiré de la vente de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments et les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles. Dans le futur, la Société pourrait recevoir de nouveaux paiements d'étapes potentiels dans le cadre de ses collaborations. Cependant, les détails des contrats signés avec les partenaires sont confidentiels et la Société n'est pas en mesure de communiquer sur le montant et/ou la date des prochains paiements potentiellement recevables.

Au 31 décembre 2011 la trésorerie et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élèvent à € 93 136 000 contre € 107 335 000 au 31 décembre 2010. Ces fonds proviennent principalement des levées de fonds suivantes :

- Une levée de fonds de 100 millions d'euros réalisée en deux étapes : une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription, lancée le 25 novembre 2009 qui a permis de lever un produit brut total de 69,9 millions d'euros et un placement privé de 30 millions d'euros réalisé le 18 novembre 2009.
- Une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 129,7 millions d'euros bruts réalisée en février 2007.

Ces deux opérations successives ont fourni des ressources significatives pour finaliser le développement du naproxcinod et pour constituer les dossiers d'enregistrement de ce candidat médicament auprès des autorités réglementaires américaine (FDA) et européenne (EMA). Ces fonds ont également permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement et de financer les activités de recherche et d'analyse de marché pour le naproxcinod. Depuis la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod en juillet 2010, et suite au retrait du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod en Europe en Avril 2011, la Société se concentre sur son objectif de devenir une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale. Avec le soutien du Conseil d'administration et de consultants externes, NicOx cible des produits à un stade de développement avancé ou commercialisés dans des domaines spécialisés identifiés comme présentant un potentiel de croissance. Par ailleurs, NicOx poursuit la recherche d'options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes prometteurs à un stade précoce afin d'exploiter de façon optimale le potentiel de sa plateforme de recherche de libération d'oxyde nitrique tout en conservant la position de trésorerie de la Société pour investir dans de nouveaux domaines.

##### **10.1.1.2 Financement par l'emprunt**

La Société ne se finance pas par l'emprunt et ne prévoit pas de le faire dans l'immédiat. Les dettes financières inscrites au passif sont peu significatives et sont constituées exclusivement de location financement.

#### **10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.**

En 2011, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à € (14 160 000) contre € (40 797 000) en 2010. La trésorerie provenant des activités opérationnelles s'est élevée à € (14 284 000) en 2011, contre € (38 640 000) en 2010 (en tenant compte tenu des revenus versés par Baush + Lomb pour un montant de € 7 423 000). Cette diminution significative de la consommation de trésorerie en 2011 s'explique par l'arrêt des activités pré-commerciales au Etats-Unis, par la fermeture des bureaux américains en septembre 2010 suite à la décision de la FDA de ne pas autoriser la mise sur le marché du naproxinod, par l'arrêt de dépenses liées à la fabrication de principe actif de ce candidat médicament en 2010 et par la restructuration des effectifs de NicOx S.A. et de NicOx SRL en décembre 2010.

#### **10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.**

En 2011, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à € (36 000) contre € (762 000) en 2010. Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement concernent exclusivement des acquisitions d'immobilisations corporelles. La diminution des flux d'investissements en 2011 s'explique par l'absence d'acquisition d'immobilisations en 2011 suite à la restructuration des activités du Groupe.

#### **10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.**

Il n'y a pas de flux de trésorerie net liés aux activités de financement en 2011 contre € 609 000 en 2010. Les flux de trésorerie nets liés aux activités de financement proviennent en 2010 d'exercice d'options de souscription d'actions attribués à des salariés du Groupe.

## 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 2.17, 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.

NicOx a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif d'utiliser ses ressources de trésorerie de façon optimale. 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 2011 22,51% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société. De plus, NicOx poursuit la recherche d'options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes prometteurs à un stade précoce afin d'exploiter de façon optimale le potentiel de la plate-forme de recherche de libération d'oxyde nitrique tout en conservant sa position de trésorerie pour investir dans de nouveaux domaines.

NicOx Srl, centre de recherche du Groupe au nord de Milan (Italie) dispose de capacités internes de Recherche et Développement préclinique (toxicologie, pharmacocinétique) et travaille en collaboration avec des réseaux extérieurs (universités et centres de recherche internationaux). 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 :

	<b>R&amp;D</b> <b>(en millier d'euros)</b>	<b>Pourcentage des</b> <b>dépenses opérationnelles</b>
<b>2011</b>	8 998	60,3 (1)
<b>2010</b>	35 161	73,4 (2)
<b>2009</b>	51 673	77,5

(1) Hors frais de restructuration d'un montant de €3,6 millions.

(2) Hors frais de restructuration d'un montant de €5,7 millions.

### 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 Groupe dispose d'un département brevets au sein sa filiale italienne. Le Département brevet du Groupe fait appel de manière régulière à des cabinets de conseils en propriété industrielle dans plusieurs pays du monde.

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 compositions de matière (« *composition of matter* ») qui couvrent une gamme de classes de médicaments comprenant des stéroïdes, des prostaglandines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi que d'autres antihypertenseurs, des composés anti-ulcéreux 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.

Les brevets acquis à Nitromed en avril 2009 couvrent des composés donneurs d'oxyde nitrique concernant des brevets présentant des applications potentielles dans les domaines des maladies inflammatoires, et ophtalmologiques, étant précisé que NicOx n'a acquis aucun droit relatif au BiDil (dinitrate d'isosorbide/chlorhydrate d'hydralazine).

Dans un souci de contrôler ses coûts, la Société a procédé à une revue complète de son portefeuille de brevets à la fin de l'année 2010. A l'issue de cette revue complète, la Société a décidé d'abandonner certains droits. Au 31 décembre 2011, le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 400 brevets délivrés et plus de 221 demandes de brevets. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 35 brevets délivrés et au moins 17 demandes de brevets. Au moins 11 brevets européens ont été délivrés par l'OEB et ont été validés dans les principaux pays européens. Au moins 14 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Les dépenses liées aux brevets de la Société se sont élevées à 547 886 euros en 2011.

S'agissant du naproxcinod, il est précisé que les principaux brevets couvrant ce candidat médicament aux Etats-Unis et dans les pays d'Europe expirent en 2014. Les demandes d'extension de la protection jusqu'en 2019, en Europe d'une part et aux Etats-Unis d'autre part, ne pourraient être sollicitées dans chacun de ces territoires qu'à la condition que le

naproxcinod ait été autorisé par l'autorité réglementaire compétente avant la date d'expiration initiale des brevets (en 2014). A ce jour, le naproxcinod n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans ces territoires, aucune demande d'extension de la protection des brevets n'a été demandée par NicOx. Il existe donc un risque, en l'absence d'autorisation réglementaire d'ici 2014, que le naproxcinod ne soit plus protégé par brevet aux Etats-Unis et/ou en Europe au-delà de 2014, ce qui compromettrait largement le potentiel commercial du candidat médicament dans le ou les territoires concernés.

Indépendamment de la protection par brevet, la Société pourrait, dans certaines conditions, obtenir après une autorisation de mise sur le marché, une protection des données relatives au naproxcinod, mais il n'existe aucune garantie qu'une telle protection serait efficace.

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 événements importants depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2012 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 2011 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  Nom - Prénom / date de naissance	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		
<b>Michele GARUFI</b>  03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016	PDG	Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Italie	Administrateur de LICA AS	863412
				Président du Conseil d'administration	Delife	Srl	Italie	Administrateur de Novuspharma	
								Administrateur de Novexel SA (France) jusqu'en mars 2010	
								Administrateur de Scharper SpA (Italie) jusqu'au 30 novembre 2011	

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	Pays du siège social		
<b>Göran ANDO</b> 03/06/1949 <b>Mandat arrivé à expiration le 15 juin 2011</b>	20/12/2004	Mandat arrivé à échéance lors de l'approbation des comptes au 31/12/2010	Administrateur Jusqu'au 15 juin 2011	Administrateur	EDBI Pte (Anciennement Bio One Capital Pte)	Ltd	République de Singapour	Administrateur de Decode Genetics Inc. (Islande) jusqu'en mars 2006	
				Administrateur	Novo	A/S	Danemark	Administrateur de Elan Corporation Plc. (Irlande) de mai 2005 à décembre 2006	
				Administrateur	EUSA Pharma	Inc	Angleterre	Administrateur de ABio (République de Singapour) de 2003 à 2007	
				Conseiller Sénior	Essex Woodlands Health Ventures UK	Ltd	Royaume Uni	Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (Royaume-Uni) jusqu'en décembre 2006	
				Vice Président du Conseil d'administration	Novo Nordisk	A/S	Danemark	Membre du Conseil scientifique de CBio Pty (Australie) jusqu'en octobre 2006	
				Président du Conseil Scientifique	SWMF (South West Michigan First) Life Science Venture Fund GP	LLP	USA	Membre du Conseil scientifique de Healthcap AB (Suède) jusqu'en décembre 2006	
				Vice Président du Conseil d'administration	S*Bio	Ltd	République de Singapour	Président du Conseil d'administration de Inion Oy (Finlande) jusqu'en 2009	
				Administrateur	Molecular Partners	AG	Suisse	Administrateur de KDII, société suédoise jusqu'en 2007	
				Administrateur	Chroma Therapeutics	Ltd	Royaume Uni	Membre du Conseil Scientifique - Schering Plough jusqu'en novembre 2009	
				Administrateur	Archimedes Pharma	Ltd	Royaume Uni	Administrateur de Enzon Pharmaceuticals jusqu'en août 2009	
				Membre du Conseil Scientifique	Bausch & Lomb		USA	Président du Conseil d'administration de Novexel (France) jusqu'en mars 2010	
								Administrateur de CBio Pte (Brisbane, Australie) jusqu'en décembre 2011	
								Membre du Conseil scientifique de H. Lundbeck A/S (Danemark) jusqu'en février 2011	
				Membre du Conseil d'administration de NicOx S.A. jusqu'en juin 2011					

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		
<b>Jean-Luc BELINGARD</b> 28/10/1948 <b>Démission le 23 août 2011</b>	12/12/2002	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016 (démission présentée le 23 août 2011)	Administrateur jusqu'au 23 août 2011	Administrateur	Laboratory Corporation of America Holdings	-	USA		1
				Président du Conseil d'administration	bioMérieux	S.A.	France	Administrateur de bioMérieux	
				Administrateur	Celera Corporation (suite à une scission d'Applera)	-	USA	Administrateur de Applera Corporation (USA)	
								Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration d'Ipsen SA (France) jusqu'en novembre 2010	

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		
<b>Vaughn KAILIAN</b> 10/07/1944	29/06/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2012	Administrateur	Administrateur	Cephalon	Inc	USA	Président de Ikaria jusqu'en 2006	1
				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	Bio Ventures for Global Health		USA	Président de Elixir Pharmaceuticals Inc (USA) jusqu'en 2010	
				Administrateur	MPM Capital	LLC	USA	Administrateur de New England Healthcare Institute (USA) jusqu'en 2010	
				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'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			Pays du siège social		
<b>LABBE</b> <b>Jean-François</b>  15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2015	Administrateur	Président Directeur Général	SpePharm Holdings	B.V.	Pays-Bas	Administrateur d'Unither SA (France) de 2005 à 2006	-			
				Administrateur	Transgène	SA	France	Président du Conseil de Surveillance d'Agendia B.V. (Pays-Bas) de 2005 à 2006				
								Administrateur de LTK Farma (France) de 2006 à 2007				
								<i>Chief Operating Officer</i> et membre du Conseil d'administration de Prostrakan Ltd (Royaume-Uni) de 2004 à 2005				
								Administrateur de Drug Abuse Sciences (France) de 2005 à 2009				
								Administrateur de Cavadis B.V. (Pays-Bas ) de 2009 à 2010				
								Administrateur de Libragen SA (France) de 2001 à 2010				

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		
<b>BUUS LASSEN Jorgen</b>  07/03/1934	16/12/1998	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2014*	Administrateur	Président du Conseil d'administration	Evalua	A/S	Danemark	Président Directeur Général de NeuroSearch A/S (Danemark) de 1998 au 1 mai 2006 Administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008	13 853
				Administrateur	SPAGO Imaging	AB	Suède	Administrateur de Bavarian Nordic A/S (Danemark) de 1997 à 2006	
				Consultant Sénior	NeuroSearch	A/S	Danemark	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 (Danemark) de 1997 à 2009	
								Président du Conseil d'administration de Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S de 2003 à 2010	
								Administrateur de Effector A/S (Danemark) de 2003 à 2011	

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  Nom - Prénom / date de naissance	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		
<b>Bengt SAMUELSSON</b>  21/05/1934	16/12/1998	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2014*	Administrateur	Administrateur	LTB4 Sweden	AB	Suède	Président du Conseil d'administration de Nobel Foundation (Suède), 1993-2005	36 143
				Administrateur	Cardoz AB	AB	Suède	Administrateur de Biostratum, Inc. (USA) 2000 à 2005	
				Membre du Conseil Scientifique	Odlander, Fredrikson & Co (Healthcap)	AB	Suède	Membre d'un Comité consultatif, Apax Partners, Ltd. (UK), 2002-2005	
				Administrateur	Orexo AB (anciennement Biolipox)	AB	Suède	Administrateur de Life Science Analytics Ltd (USA) de 2004 à janvier 2006	
								Administrateur d'Apoxis SA (Suisse) de 2004 à 2007	
				Administrateur de CCIO Sweden Suède) de 2005 à 2007					
				Administrateur de Biotage					

Il est précisé que le Professeur Samuelsson 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' 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		
<b>Birgit Stattin Norinder</b>  17/10/1948	15/06/2011	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016	Administrateur	Administrateur	Wingfirm Pharma	AB	Suède	Président de InDex Pharmaceuticals AB (Suède) de 2003 à 2010	-
				Administrateur	Jettesta	AB	Suède	Administrateur de PhotoCure ASA (Norvège) de 2003 à 2008	
				Administrateur	Antisoma	Ltd	Royaume Uni	Administrateur de Biolipox AB (Suède) de 2004 à 2007	
				Administrateur	PULS	AB	Suède	Administrateur de Artimplant AB (Suède) de 2004 à 2007	
				Administrateur	KaroBio	AB	Suède	Président de Lauras AS (Norvège) de 2004 à 2009	
								Président de Betagenon AB (Suède) de 2005 à 2006	
								Administrateur de deCODE Genetics Inc. (Islande) de 2006 à 2009	
								Administrateur de Moberg Derma AB (Suède) de 2008 à 2009	

## Comité de direction

Le Comité de direction de NicOx se compose actuellement de 5 personnes :

<u>Nom (âge)</u>	<u>Date d'entrée en fonction</u>	<u>Fonctions occupées au sein du groupe NicOx</u>
Michele Garufi (58)	1996	Président Directeur Général
Pascal Pfister (53)	2007	Chief Scientific Officer
Eric Castaldi (47)	1998	Directeur Financier
Gavin Spencer (42)	2005	Vice President Business Development
Elizabeth Robinson (56)	2006	Président de NicOx Research Institute Srl.

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

**Elizabeth Robinson**, co-fondatrice de NicOx, est Présidente de NicOx Research Institute Srl depuis janvier 2006. Le Dr. Robinson a une grande expérience du développement de produits 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 Présidente 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. Elle 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.

**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 de 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 et responsable global de la recherche et du développement. 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.

**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 16 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, le management des alliances, les communications et l'évaluation des fusions et acquisitions. 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.

#### Comités de consultation ad hoc

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

Au cours de l'année 2011, quatre réunions de Comités de consultation ad hoc ont été organisées concernant des composés donneurs d'oxyde nitrique, notamment le naproxinod, le NCX 6560, le NCX 422 et le NCX 434.

Les résultats émanant des études précliniques et 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 l'évaluation de leur potentiel dans les domaines cardiovasculaires, en ophtalmologie ainsi que dans de nouvelles aires thérapeutiques où l'oxyde nitrique pourrait apporter un bénéfice.

## **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.

Un contrat de consultant conclu avec Bengt Samuelsson le 25 février 2009 portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société a expiré le 28 février 2011, étant précisé le Conseil d'administration a décidé de supprimer le Comité scientifique de la Société à effet du 21 décembre 2010.

Göran Ando, qui était administrateur de NicOx jusqu'au 15 juin 2011, date à laquelle son mandat a expiré, était concomitamment membre du Comité scientifique de Bausch+Lomb, société à laquelle NicOx est liée par un accord de licence. Monsieur Ando avait précisé à cet égard que le Comité scientifique de Bausch+Lomb est un organe consultatif qui n'a pas de pouvoir de décision quant aux programmes de Bausch+Lomb.

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.

La Société se réfère au code AFEP-MEDEF pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2011 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2011 (8 personnes, étant précisé que le mandat de Göran Ando a expiré le 15 juin 2011 et que Jean-Luc Bélingard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011) s'est élevé à environ € 509 000 (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 Garuffi.

#### Rémunération du Président Directeur Général de la Société

<i>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées</i>		
<b>Michele Garuffi Président Directeur Général</b>	Exercice 2010	Exercice 2011
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	336 009 €	336 733 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>336 009 €</b>	<b>336 733 €</b>

<b>Tableau récapitulatif des rémunérations</b>				
<b>Michele Garufi Président Directeur Général</b>	Exercice 2010		Exercice 2011	
	Montants dus	Montants dus	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000 €	330 000 €	330 000 €	330 000 €
-rémunération variable (1)	Néant	Néant	Néant	Néant
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature <sup>(2)</sup>	6 009 €	6 009 €	6 733 €	6 733 €
<b>TOTAL</b>	<b>336 009 €</b>	<b>336 009 €</b>	<b>336 733 €</b>	<b>336 733€</b>

(1). La rémunération variable du PDG est calculée à l'issue de chaque exercice en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société qui sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La rémunération variable pour 2010 et 2011 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2010 et pour 2011. Michele Garufi n'a reçu de rémunération variable ni au titre de 2010, ni au titre de 2011, le Conseil d'administration ayant estimé que les objectifs de la Société pour 2010 n'avaient été atteints qu'à hauteur de 20% et que les objectifs de la Société pour 2011 n'avaient été atteints qu'à hauteur de 30%, de sorte qu'il y avait lieu de considérer que ces objectifs n'avaient pas été atteints.

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

<b>Dirigeants Mandataires Sociaux</b>	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
<b>Michele Garufi Président Directeur Général</b> 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 21 décembre 2011 de réduire la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2012, pour la fixer à € 297 000 (étant rappelé que sa rémunération fixe au titre de 2011 s'élevait 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 2012 tels qu'arrêtés par le Conseil d'administration. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2012 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan. Ces avantages en nature ont représenté € 6 733 en 2011 et € 6 009 en 2010.

#### 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 15 juin 2011 renouvelant les termes d'un précédent engagement 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 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 sera soumise au vote de la prochaine l'Assemblée générale ordinaire.

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 (et dont la teneur était identique à l'engagement pris le 15 juin 2011) n'est pas entièrement 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 de 2008, renouvelé à l'identique en 2009, 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, nonobstant le fait que cet engagement ne soit 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 2011, 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 de précédents exercices, des options de souscription d'actions est Michele Garufi, Président Directeur Général. Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions. Le tableau ci-dessous présente les options de souscription d'actions en circulation au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3
Date d'assemblée	5 juin 2002	5 juin 2002	1 <sup>er</sup> juin 2005
Date du conseil d'administration	6 avril 2005	2 juin 2005	30 janvier 2006
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	48 005 <sup>(1)</sup>	96 009 <sup>(1)</sup>	64 206 <sup>(1)</sup>
Point de départ d'exercice des options	06/04/2005	02/06/2005	30/01/2006
Date d'expiration	05/04/2011	01/06/2011	30/01/2012
Prix de souscription (euros)	4,08	4,10	3,49
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2010	-	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	Néant	Néant	53 500 <sup>(2)</sup>

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

<b>Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social</b>			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice par option
Michele Garufi	-	-	-



<b>TOTAL</b>	-	-	-
--------------	---	---	---

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011, le Conseil d'administration a attribué, le 28 janvier 2011, au profit de Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 55 000 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 2012, que les objectifs Société pour 2011 et 2012 aient été atteints pour au moins 70%.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2011, ayant constaté que les objectifs Société pour 2011 n'ont été atteints qu'à hauteur de 30%, les droits portant sur les actions gratuites attribuées le 28 janvier 2011 au bénéfice du Président Directeur Général sont devenus caducs, et ce sans qu'il soit nécessaire d'attendre de savoir si les objectifs Société pour 2012 seront ou non atteints pour au moins 70%.

Il est précisé que les actions gratuites attribuées le 28 janvier 2011, droits aujourd'hui annulés, étaient soumises à une période d'acquisition de 4 ans et que 10% de ces actions auraient dû être conservées par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions. Il est par ailleurs précisé, que le Conseil d'administration avait décidé, Michele Garufi ne prenant pas part au vote, que l'attribution desdites 55 000 actions n'était pas conditionnée à l'achat d'actions supplémentaires compte tenu du nombre d'actions de la Société qu'il détient par ailleurs.

<b>Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2011</b>						
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°5 28/01/2011	55 000	- (1)	- (1)	- (1)	Attribution qui était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2012, que les objectifs Société 2011 et 2012, aient été atteints pour au moins 70%
<b>TOTAL</b>		55 000				

(1) Le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 a constaté que les droits portant sur les actions gratuites attribuées le 28 janvier 2011 au bénéfice du Président Directeur Général sont devenus caducs dans la mesure où les objectifs Société pour 2011 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70%, et que cette caducité pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société pour 2012 seront ou non atteints pour au moins 70%.

<b>HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2011 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)</b>					
	Plan n°1	Plan n°2 <sup>(1)</sup>	Plan n°3 <sup>(2)</sup>	Plan n°4 <sup>(4)</sup>	Plan n°5 <sup>(4)</sup>
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007	22 mai 2007	17 juin 2009	17 juin 2009
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	23 janvier 2008	22 janvier 2009	17 février 2010	28 janvier 2011
Nombre total d'actions gratuites attribuées	53 500	37 000	37 000	55 000	55 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	22 mai 2011	23 janvier 2012	22 janvier 2013	(4)	(5)
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 2011	60 508(3)	0	0	0	
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0	0	0	
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	-	41 847 <sup>(3)</sup>	41 847 <sup>(3)</sup>	0	

(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 alors en cours de période d'acquisition ont été ajustées en appliquant un coefficient de 1,131.

(4) 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 2011, que les objectifs Société 2010 et 2011 aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 a constaté que les droits portant sur les actions gratuites attribuées 17 février 2010 sont devenus caducs dans la mesure où les objectifs Société pour 2010 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70%, et que cette caducité pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société pour 2011 seront ou non atteints pour au moins 70%.

(5) 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 2012, que les objectifs Société 2011 et 2012 aient été atteints pour au moins 70%. Le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 a constaté que les droits portant sur les actions gratuites attribuées 28 janvier 2010 sont devenus caducs dans la mesure où les objectifs Société pour 2011 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70%, et que cette caducité pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société pour 2012 seront ou non atteints pour au moins 70%.

### **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 2010 et 2011 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 2010	Montants versés au cours de l'exercice 2011
<b>Bengt Samuelsson</b>		
Jetons de présence	50 000 € <sup>(4)</sup>	€ 35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	30 000 € <sup>(5)</sup>	30 000 € <sup>(5)</sup>
<b>Frank Baldino(7)</b>		
Jetons de présence	50 000 € <sup>(4)</sup>	€35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>Jörgen Buus Lassen</b>		
Jetons de présence	50 000 € <sup>(4)</sup>	€35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>Vaughn Kailian</b>		
Jetons de présence	50 000 € <sup>(4)</sup>	€ 35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>Jean-François Labbé (8)</b>		
Jetons de présence	-	€ 35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>Birgit Stattin Norinder (1)</b>		
Jetons de présence	-	-
Autres rémunérations	-	-
<b>Jean-Luc Bélingard(2)</b>		
Jetons de présence	60 000 € <sup>(4)</sup>	€ 35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>Göran Ando(3)</b>		
Jetons de présence	50 000 € <sup>(4)</sup>	€ 35 000 <sup>(6)</sup>
Autres rémunérations	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>340 000 €</b>	<b>275 000 €</b>

- (1) Madame Stattin Norinder a été nommée administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.
- (2) Jean-Luc Bélinard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011.
- (3) Le mandat de Göran Ando a expiré le 15 juin 2011.
- (4) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2009 et versés en 2010.
- (5) Au titre 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 25 février 2009 qui a expiré en février 2011 et n'a pas été renouvelé.
- (6) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2010 et versés en 2011.
- (7) Monsieur Baldino est décédé le 16 décembre 2010. Les jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2010 et versés en 2011 ont été payés à sa succession.
- (8) Jean-François Labbé a été nommé administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.

Le Conseil d'administration, lors de sa séance du 21 décembre 2011, a fixé comme suit le montant des jetons de présence au titre de 2011 :

- €35 000 pour chacun de Jorgen Buus Lassen, Jean-François Labbé, Vaughn Kailian et Bengt Samuelsson ;
- €20 000 pour chacun de Madame Birgit Stattin Norinder et Jean-Luc Bélingard ;
- €5 000 pour Göran Ando.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 110 000 en 2011.

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

	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4
Date d'assemblée	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juin 2009
Date du conseil d'administration	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 011,10 <sup>(1)</sup>	135 720,00 <sup>(2)</sup>	135 720,00 <sup>(2)</sup>	135 720,00 <sup>(2)</sup>
<i>Détail des actions par mandataire social</i>				
<b>Jean-Luc Bélingard (6)</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
<b>Bengt Samuelsson</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
<b>Frank Baldino (5)</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
<b>Jörgen Buus Lassen</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
<b>Göran Ando (7)</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
<b>Vaughn Kailian</b>	24 001,90 <sup>(1)(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>	22 620 <sup>(3)</sup>
Point de départ d'exercice des bons	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix de souscription par bon (€)	11,75	21,30	11,54	8,97
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	-
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2012	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulés ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	120 000 <sup>(4)</sup>	120 000 <sup>(4)</sup>	120 000 <sup>(4)</sup>

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

(5) Monsieur Frank Baldino est décédé le 16 décembre 2010. Les bons de souscription en circulation émis au bénéfice de Monsieur Baldino tombent dans sa succession.

(6) Monsieur Jean-Luc Bélingard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011.

(7) Le mandat de Göran Ando a expiré le 15 juin 2011.

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 2011 attribué aux membres du comité de direction (5 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à € 1 523 000 sur l'exercice 2011, incluant la valorisation d'actions gratuites pour un montant de € 294 000, étant toutefois précisé que ces actions gratuites, attribuées en 2011, ont été annulées en fin d'exercice, le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 ayant constaté que ces droits sont devenus caducs dans la mesure où les objectifs de performance qu'il avait fixé n'avaient pas été atteints.

Au 31 décembre 2011, les membres du Comité de Direction détenaient 83 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 100 212 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 2011, les membres du Comité de Direction détenaient un total de 83 694 actions gratuites, étant précisé que ce chiffre ne tient pas compte des 123 700 actions gratuites qui avaient été attribuées aux membres du Comité de direction le 28 janvier 2011 et pour lesquelles le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 a constaté qu'elles sont devenues caduques dans la mesure où les objectifs de performance qu'il avait fixé n'avaient pas été atteints.

S'agissant des 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.

#### **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 2011, telles qu'elles ont été publiées par l'AMF :

Néant.

#### **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 14 563 133,20 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 le 28 février 2012 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 2011 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 d'avril 2010 (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet du MEDEF ([www.medef.fr](http://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 6 membres, étant précisé que Madame Birgit Stattin norinder a été nommée administrateur lors de l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011, que le mandat de Göran Ando a expiré à cette date et que Jean-Luc Bélingard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011 en raison de ses responsabilités accrues chez BioMérieux.

#### *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 2016. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Michele Garufi est de nationalité italienne et âgé de 58 ans. 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 a été administrateur de Novuspharma, de Novoxel SA, de Lica AS et de Scharper SpA. Michele Garufi est actuellement Président du Conseil d'administration de Relivia Srl et de Delife Srl. Michele Garufi peut être contacté au 1681, route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313, 06560 Valbonne (NicOx SA).

**Madame Birgit Stattin Norinder** administrateur de NicOx SA depuis 2011. 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 2016. Mme Stattin Norinder, de nationalité suédoise, est diplômée en pharmacie de l'Université d'Uppsala. Mme Stattin Norinder a occupé plusieurs fonctions supérieures au sein de sociétés pharmaceutiques basées en Europe et aux Etats-Unis, dont Pharmacia & Upjohn (Royaume Uni) en tant que membre du Corporate Management et Vice-présidente Senior du Développement Mondial des Produits, Glaxo Group Research Ltd (Royaume Uni) en tant que Directrice de la Division des Affaires Réglementaires Internationales, Astra Research Centre AB (Suède) en tant que Vice-présidente du Département de R&D Infection, Pfizer Inc (Etats-Unis) et Parke-Davis AB (Suède). Mme Stattin Norinder a été Président Directeur Général de Prolifix Ltd (Royaume Uni). Elle a été Président du Conseil d'administration d'InDex Pharmaceuticals AB, de Lauras AS et de Betagenon AB. Elle a également été administrateur de Moberg Derma AB, de deCODE genetics Inc, PhotoCure ASA, de Biolipox AB et de Artimplant AB. Elle est actuellement administrateur de Karo Bio AB, de Wingfirm Pharma AB, de Jettesta AB, de Antisoma Ltd et de PULS AB. Madame Stattin Norinder peut être contactée à l'adresse suivante : Karlavägen 68, 11459 Stockholm, Suède.

**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. Jorgen Buus Lassen est de nationalité danoise et âgé de 78 ans. Le Dr Lassen a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro-pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications comme la première publication sur la paroxétine (Paxil®, Seroxat®), un anti-dépresseur commercialisé dans le monde. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan A/S. En 1989, il a été co-fondateur de NeuroSearch A/S et de 1989 à 2006 il a été Président Directeur Général de la société. De 2006 à 2008, il a été *Chief Scientific Officer* et depuis 2008 il est conseiller senior de Neurosearch A/S. Il a également été Président du Conseil de NsGene A/S de 1999 à 2008, administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008, administrateur de Bavarian Nordic A/S de 1997 à 2006, administrateur de Pharmexa A/S de 1997 à 2009, Président du Conseil d'administration du Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S de 2003 à 2011 et administrateur de Effector A/S de 2003 à 2011. Le Dr Lassen est Président du Conseil d'administration de la société danoise Evalua A/S et administrateur de la société suédoise SPAGO Imaging AB. Il est diplômé en médecine vétérinaire de la *Royal School of Veterinary and Agriculture Science* de Copenhague. Il est membre du *Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum* et de l'*European College of Neuropsychopharmacology*. 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. Bengt Samuelsson est de nationalité suédoise et âgé de 78 ans. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie médicale et physiologique 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 le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est actuellement administrateur de 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.

**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. Vaughn Kailian est de nationalité américaine et âgé de 68 ans. Il est également Président de Cerimon, Inc. et de Valéritas, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Xanodyne Pharmaceuticals (société américaine), de Bio Ventures for Global Health (société américaine), administrateur de Deerhaven Partners (société américaine) et administrateur de MPM Capital LLC (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 : PO Box 70, Bodga, CA 94922, Etats-Unis.

**Jean-François Labbé** est administrateur de NicOx depuis juin 2010. 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 2015. Jean-François Labbé est de nationalité française et âgé de 62 ans. Diplômé d'HEC, Jean-François Labbé a occupé différentes fonctions au sein du groupe Hoechst Roussel de 1974 à 1999, notamment Directeur Administratif et Financier de Roussel BV aux Pays-Bas ; Directeur du Marketing des Laboratoires Cassenne en France (filiale de Roussel Uclaf Paris) ; Directeur Général de Roussel (PTY) Ltd en Afrique du Sud ; Secrétaire général de Roussel Uclaf SA à Paris ; Directeur Général de Hoechst Roussel Ltd à Londres ; Président de Hoechst Roussel Pharmaceuticals, Inc. dans le New Jersey et Executive Vice President North America de Hoechst Roussel ; enfin Président Europe, Moyen Orient, Afrique de Hoechst Marion Roussel à Paris et à Francfort de 1995 à 1999. En 1999, Monsieur Labbé devient le Président Directeur Général de Warner Lambert Parke-Davis à Paris. De 2001 à 2004, il est Président Directeur Général de OTL Parma, puis de 2004 à 2005, administrateur et Chief Operating Officer de Prostrakan Ltd (société Britannique). Depuis 2006, Monsieur Labbé est Président Directeur Général de Spepharm BV, une société de Specialty Pharma Européenne qu'il a fondée avec des fonds d'investissement internationaux. Il a exercé, depuis 2001, des fonctions d'administrateur dans de nombreuses sociétés, en France et à l'étranger, notamment de Libragen SA, société française et de Cavadis BV, société néerlandaise. Monsieur Labbé est actuellement administrateur de Transgène SA (société française). Mr. Labbé peut être contacté à SpePharm, 39 boulevard Malesherbes, 78008 Paris – France.

Göran Ando a été administrateur de NicOx de 2004 au 15 juin 2011, date à laquelle son mandat a expiré. Göran Ando est de nationalité suédoise et âgé de 63 ans. Le Dr Ando a été Vice Président Exécutif et Président de la Recherche et du Développement chez Pharmacia Corporation, société acquise en 2003 par Pfizer Inc. En avril 2003, il a accepté la nomination au

poste de Président Directeur Général de Celltech Group PLC au Royaume-Uni, jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. 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. Le Dr. Ando est Vice Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S\*Bio Pte Ltd (société Singapourienne). Le Dr Ando est également membre du Conseil d'administration des sociétés suivantes : Novo A/S (Copenhague), EUSA Pharma (Royaume Uni), EDB Investments Pte Ltd (Singapour), Molecular Partners (Zurich), Chroma Therapeutics (Royaume Uni) et Archimedes Pharma (Royaume Uni). Le Dr Ando est Conseiller Senior chez Essex Woodlands Health Ventures UK Ltd. De plus, le Dr Ando est Président du Conseil Consultatif Scientifique de Southwest Michigan First (SWMF) et membre du Conseil Consultatif Scientifique de Bausch & Lomb (Etats-Unis). Le Dr Ando, physicien et spécialiste en médecine générale, est membre fondateur de l'« *American College of Rheumatology* » aux Etats-Unis.

Jean-Luc Bélingard a été administrateur de NicOx SA de 2002 au 23 août 2011, date à laquelle il a démissionné de ses fonctions en raison de ses responsabilités accrues au sein de la Société BioMérieux. Jean-Luc Bélingard est de nationalité française et âgé de 64 ans. Jean-Luc Bélingard est Président Directeur Général de BioMérieux SA. Il a été, de 2005 à 2010, 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) et de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine).

#### *Absence de condamnation pénale*

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2011 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 en fonction au cours de l'année 2011 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.

Au cours de l'exercice, un mandataire était 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 a expiré le 28 février 2011 et n'a pas été renouvelé. 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 a été soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.

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.

Lors de sa délibération du 28 juillet 2011, le Conseil a décidé que trois 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 mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB), société à laquelle la Société a consenti une licence ;
- Jean-François Labbé, administrateur nommé à la demande d'un actionnaire, le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI).

alors que Madame Birgit Stattin Norinder, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Il est précisé que Monsieur Buus Lassen, qui a été considéré comme indépendant par le Conseil d'administration, est administrateur de la Société depuis plus de 12 ans.

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 fin 2011, cinq administrateurs, à savoir Madame Birgit Stattin Norinder, Bengt Samuelsson, Jorgen Buus Lassen, Jean-François Labbé et Vaughn Kailian ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général.

### *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 2011.

## 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 qui a été mis à jour le 7 avril 2010, notamment pour tenir comptes des recommandations du code AFEP-MEDEF.

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 au moins, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit 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. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.
- 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 conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.
- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de contrôle interne (évaluation des procédures, examen des projets d'audit interne, suivi de la mise en œuvre des recommandations résultant de l'audit interne, suivi des risques), du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.
- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible aux deux-tiers, d'administrateurs considérés indépendants et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne. Il doit recevoir une synthèse des rapports de l'audit interne. Il peut décider de recourir à des experts extérieurs.



- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des jetons de présence et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, Directeur Financier) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.
- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.
- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre 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 et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, 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 2011, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni neuf fois :

<b>Dates des réunions du Conseil d'administration</b>	<b>Nombre d'administrateurs participant</b>	<b>Nombre total d'administrateurs</b>
28/01/2011	5	7
23/02/2011	5	7
06/04/2011	7	7
26/05/2011	7	7
15/06/2011	6	7 (1)
28/07/2011	7	7
26/10/2011	6	6 (2)
30/11/2011	6	6
21/12/2011	6	6
<b>Pourcentage</b>	<b>91%</b>	<b>-</b>

(1) Le 15 juin 2011, Birgit Stattin a été nommée administrateur et le mandat de Göran Ando a expiré.

(2) Jean-Luc Bélingard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2011, notamment délibéré sur les points suivants :

- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- discussion sur les activités de la Société ;
- objectifs de la Société pour 2011 et pour 2012 ;
- discussion sur les risques auxquels la Société est exposée ;
- budget prévisionnel ;
- rémunération du Président Directeur Général et répartition des jetons de présence ;
- désignation du Président et du Directeur Général ; convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général ;
- document de référence pour 2010, rapports sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne, sur les options de souscription d'actions, sur les actions gratuites, sur les résolutions soumises aux assemblées ;

- examen des conventions visées aux articles L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ;
- approbation préalable de conventions règlementées (signature d'un accord transactionnel entre NicOx SA et Michele Garufi mettant fin à un litige concernant le non-paiement par la Société de cotisations patronales aux caisses de sécurité sociale et de retraite entre mars 1996 et décembre 2002 ; renouvellement d'un engagement au bénéfice de Michele Garufi portant sur des éléments de rémunération, des indemnités et des avantages dus ou susceptibles d'être dus en cas de cessation de ses fonctions ; engagement de NicOx SA de prendre en charge jusqu'au 31 décembre 2012, le coût d'éventuelles mesures de restructuration de NicOx Research Institute Srl (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) dans la limite d'un montant maximum de €1,5 millions) ;
- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; discussion sur les critères d'évaluation de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ;
- examen des risques auxquels la Société est soumise ;
- attribution gratuite d'actions et d'options de souscription d'actions ;
- mise à jour des statuts de la Société suite à la livraison d'actions gratuites ;
- licenciement collectif pour motif économique.

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 jusqu'au 16 juin 2009,
- 8 administrateurs du 16 juin 2009 au 16 décembre 2010 à la suite de la nomination d'un nouvel administrateur, Jean-François Labbé,
- 7 membres du 16 décembre 2010, date du décès de Frank Baldino, jusqu'au 23 août 2011, date de la démission de Jean-Luc Bélingard.

Il est actuellement composé de six administrateurs.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années. Cette durée est prévue par les statuts depuis la constitution de la Société. Le Conseil a proposé aux assemblées extraordinaires des actionnaires convoquées pour les 19 mai 2010 et 25 mai 2011 et sur seconde convocation, pour les 16 juin 2010 et 15 juin 2011 de réduire la durée des fonctions des administrateurs à la

durée de quatre ans préconisée par le code AFEP MEDEF, mais ces assemblées n'ont pu se tenir faute de quorum. 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 2010 par Vaughn Kailian.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2011 a eu lieu le 21 décembre 2011. A l'issue de cette discussion, le Conseil a estimé que son fonctionnement était satisfaisant et a suggéré des améliorations, notamment l'envoi plus tôt des documents préparatoires pour améliorer le processus de prise de décision lors des réunions du Conseil.

#### *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 2011, le Comité d'audit était composé de membres du Conseil en fonctions, comme suit :

- jusqu'au 28 juillet 2011: Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian (Président : Jean-Luc Bélingard).
- lors de la séance du Conseil d'administration du 28 juillet 2011 Jean-Luc Bélingard a indiqué qu'il ne souhaitait plus être membre du Comité d'audit en raison d'un manque de temps.
- le 26 octobre 2011, le Conseil d'administration a confirmé que le Comité d'audit serait composé de deux personnes : Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian (Président : Jorgen Buus Lassen), et ce nonobstant les dispositions de l'article 6.2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration qui prévoit que le Comité d'audit doit être composé d'au moins trois membres.

Il est précisé que les administrateurs composant le Comité d'audit ont été considérés indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise, lors de la réunion du Conseil d'administration du 28 juillet 2011. Il est précisé que ces administrateurs avaient précédemment été également considérés indépendants par le Conseil d'administration le 29 juillet 2010. Dès lors, conformément au Code AFEP- MEDEF, le Comité d'audit d'entreprise est composé en majorité d'administrateurs

indépendants. Monsieur Bélingard, membre du Comité d'audit jusqu'au 28 juillet 2011, est diplômé d'HEC et possède des compétences comptables.

Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de contrôle interne (évaluation des procédures, examen des projets d'audit interne, suivi de la mise en œuvre des recommandations résultant de l'audit interne, suivi des risques), du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.

Au cours de l'exercice 2011, 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 2010, 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 interne, le budget prévisionnel révisé pour 2011, le budget pour 2012, l'examen de la situation de trésorerie et des placements, les frais de commissariat aux comptes.

Le Directeur Financier a participé aux quatre réunions du Comité d'audit en 2011. Les Commissaires aux comptes ont participé à deux des quatre réunions du Comité d'audit.

#### *Comité des rémunérations*

Au cours de l'exercice 2011, le Comité des rémunérations était composé de membres du Conseil en fonctions, comme suit :

- jusqu'au 15 juin 2011 : Göran Ando, Jean-François Labbé, Bengt Samuelsson (Président : Göran Ando).
- Le 15 juin 2011, le mandat d'administrateur de Göran Ando a expiré et il a corrélativement quitté le Comité des rémunérations ;
- le 26 octobre 2011, le Conseil d'administration a décidé que le Comité des rémunérations serait composé de : Madame Birgit Stattin Norinder, Jean-François Labbé, Bengt Samuelsson (Président : Jean-François Labbé)

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 28 juillet 2011 a considéré que Bengt Samuelsson devait être considéré comme non-indépendant au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés, 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 que Jean-François Labbé devait être considéré comme non-indépendant dans la mesure où il a été nommé à la demande d'un actionnaire de la Société, le Fonds Stratégique d'Investissement. Dès lors, par référence au Code AFEP- MEDEF, il est précisé que le Comité des rémunérations n'est pas composé en majorité d'administrateurs considérés comme indépendants.

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, consistent à

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.

Au cours de l'exercice 2011, le Comité des rémunérations s'est réuni une fois. Le taux de présence était de 100% à cette réunion. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en la formulation de recommandations concernant : l'attribution de la part du bonus des salariés qui est liée aux objectifs société pour 2011, les effectifs en 2012 après la mise en œuvre du licenciement collectif pour motif économique, la rémunération des membres du comité de direction, la rémunération fixe et variable du PDG, la rémunération des salariés de NicOx SA, les conditions des attributions d'options de souscription d'actions pour 2012 et les attributions d'options de souscription d'actions et de bons de souscription d'actions pour 2012, la répartition des jetons de présence pour 2011.

#### *Comité de gouvernance d'entreprise*

Au cours de l'exercice 2011, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de membres du Conseil en fonctions, comme suit :

- jusqu'au 28 juillet 2011: Göran Ando, Jean-Luc Bélingard, Vaughn Kailian (Président : Vaughn Kailian).
- lors de la séance du Conseil d'administration du 28 juillet 2011 Jean-Luc Bélingard a indiqué qu'il ne souhaitait plus être membre du Comité de gouvernance d'entreprise en raison d'un manque de temps.
- le 26 octobre 2011, le Conseil d'administration a confirmé que le Comité de gouvernance d'entreprise serait composé de : Jean-François Labbé, Jorgen Buus Lassen, Vaughn Kailian (Président : Vaughn Kailian)

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 28 juillet 2011 a considéré que Jean-François Labbé devait être considéré comme non-indépendant dans la mesure où il a été nommé à la demande d'un actionnaire de la Société, le Fonds Stratégique d'Investissement. Dès lors, conformément au Code AFEP-MEDEF, le Comité de gouvernance d'entreprise est composé en majorité d'administrateurs indépendants.

Au cours de l'exercice 2011, 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 les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec une société du groupe ou avec ses mandataires sociaux.

#### 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 2011, lequel est disponible sur le site de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et sur le site de NicOx ([www.nicox.com](http://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 2011, il a été décidé que le Président Directeur Général ne recevrait pas de jetons de présence et que Jorgen Buus Lassen, Jean-François Labbé, Vaughn Kailian et Bengt Samuelsson recevront chacun des jetons de présence au titre de 2011 d'un montant de €35 000 ; Madame Birgit Stattin Norinder et Jean-Luc Bélingard recevront chacun des jetons de présence au titre de 2011 d'un montant de €20 000 et Göran Ando recevra des jetons de présence au titre de 2011 d'un montant de €5 000.

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 pondérés de la Société qui sont formellement arrêtés par le Conseil d'administration, étant précisé que le montant de la part variable de sa rémunération ne pourra 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.

Préambule : Impact des événements 2011 sur la mission de Contrôle Interne.

Le Groupe a connu au cours de l'année 2011 deux événements majeurs (le retrait du dossier d'autorisation la mise sur le marché du Naproxcinod en Europe et l'adoption d'un deuxième plan de restructuration du Groupe) qui ont nécessité l'annulation d'un certain nombre d'actions planifiées en 2011 comme :

- la réalisation de tests d'existence
- la mise à jour de l'auto-évaluation
- la mise à jour de la cartographie des risques
- l'évaluation des risques listés dans le document de Référence. Ces travaux auraient nécessité la disponibilité des membres du Comité de direction, rendue difficile par les événements survenus en 2011.

La non réalisation de ces actions est principalement liée à la faible activité opérationnelle en 2011. Par ailleurs, les principaux risques sont identiques à ceux de 2010. Aussi, le contrôle interne s'est adapté en 2011 à ce contexte et a essentiellement porté sur la mise à jour des procédures et la ségrégation des tâches.

La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2011 et tient compte de la restructuration du Groupe.



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

Le Groupe inscrit dans la durée la démarche de structuration du dispositif de son contrôle interne.

A ce titre, le Groupe rappelle que le contrôle interne est un dispositif de la société, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer :

- 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,

et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. Toutefois, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la société seront atteints.

Dans le cadre de la structuration de son contrôle interne, le Groupe évalue son dispositif comptable et financier au travers des trois éléments suivants :

- 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.

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. L'organisation du contrôle interne

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

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 un comité opérationnel :

Le Comité de direction : Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est composé de cinq 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 » et le Comité R&D ont cessés de fonctionner en 2011.

L'organisation « projets » avait été mise en place en 2006 pour permettre un suivi des produits en développement en mode projet. Chaque projet était doté d'un chef de projet chargé de coordonner, d'animer, et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Le Comité R&D, sous l'autorité du *Chief Scientific Officer*, était quant à lui chargé de l'organisation opérationnelle R&D autour de directions fonctionnelles.

*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 Business Development. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

Le « Business Development Advisory Board » : Le Groupe a organisé ponctuellement des réunions constitués d'experts internationaux afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour le développement de certains composés ou dans la possibilité de nouer de partenariats avec des sociétés pharmaceutiques.

Les « Clinical Advisory Board » ont cessés de fonctionner en 2011.

Le Groupe avait organisé ponctuellement les années précédentes des réunions de Comité de consultation Clinique « ad hoc » constitués d'experts internationaux afin d'éclairer ce dernier dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés cliniques.

*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 : Suite à la restructuration du Groupe en 2011 et la disparition du poste de Contrôleur de Gestion, le Contrôle Interne est désormais directement sous l'autorité du Directeur Financier en coordination avec l'Assurance Qualité. Ces derniers sont notamment en charge 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. La faible activité de 2011 n'a pas nécessité la réalisation de tests d'existence en 2011. L'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des procédures en vigueur était une démarche qui s'inscrivait dans la durée; elle a été engagée en 2007, s'est poursuivie de manière progressive en 2008 et s'est intensifiée en 2009. En 2011, il a été finalement décidé de ne pas conduire ces tests suite à la réorganisation du Groupe.

### II.3. La diffusion de l'information en interne

La diffusion des éléments permettant la mise en œuvre du Contrôle Interne dans le groupe se fait principalement autour de trois axes :

\* Les procédures standard :

L'Assurance Qualité pilote la production et centralise l'ensemble des procédures standard qu'elle publie *via* l'Intranet après autorisation formelle. Chaque procédure fait l'objet d'un e-mail d'accompagnement émis par l'Assurance Qualité dans le but de :

- rappeler les objectifs de la procédure,
- ainsi que sa date de mise en application.

Une réponse de chaque destinataire est demandée afin d'assurer un suivi (e-mail de confirmation de lecture).

Chaque nouvel employé reçoit de l'Assurance Qualité un e-mail informatif lui indiquant où il peut accéder aux procédures de son département.

Par ailleurs, certaines procédures font l'objet de formations en interne afin d'en expliquer le contenu et les responsabilités. Les formations à ces procédures font également l'objet d'un suivi coordonné par l'Assurance Qualité.

\* L'organisation managériale :

Une organisation managériale, articulée autour de délégations de pouvoir internes et externes a été définie pour conduire les opérations, diffuser et appliquer la stratégie du Groupe au niveau approprié de la société.

En matière de Contrôle Interne, la Direction motive les Directeurs et Chefs de Service du Groupe en incluant depuis 2009 dans leurs objectifs personnels des impératifs de conformité aux procédures standard du Groupe.

\* La mise en œuvre de plans d'actions suite aux audits et/ou contrôles défaillants :

Le Groupe réalise un suivi strict des actions correctives induites par les audits et/ou consécutives à des contrôles défaillants. Ceci permet de compléter la diffusion de l'information en interne et de contribuer à sa promotion ainsi qu'à celle de l'amélioration continue.

#### II.4. La 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 qui inclut un large chapitre sur les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats. Ce document traite notamment des facteurs de risques tant opérationnels que financiers, environnementaux, commerciaux et 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 participaient systématiquement le Contrôleur de Gestion (ce poste a été supprimé suite à la restructuration de décembre 2011) et 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 définie par le Groupe. 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. En 2011,

compte tenu de la faible activité et de la restructuration du Groupe, cette cartographie n'a pas été actualisée. Les risques ont été jugés identiques à 2010 pour lesquels une cartographie avait été établie dans un environnement similaire.

### *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.

En novembre 2011, les travaux d'intérim des Commissaires aux Comptes ont consisté en des entretiens individuels avec des cadres de la Société et des tests de cheminement portant sur les processus de fonctionnement de certaines opérations de la Société.

## II.5. Les activités de contrôle

### II.5.1. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

#### II.5.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

##### *Les acteurs*

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

Les équipes sont composées, pour NicOx SA d'une comptable; pour NicOx Srl d'un Superviseur comptable. La comptabilité de NicOx Inc (société dormante depuis fin 2010) est tenue en interne par la comptable de NicOx SA. Le poste de Contrôleur de Gestion a été supprimé fin 2011.

##### *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 (ou dix si nécessaire). 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. A chaque réactualisation, le « business plan » est présenté au Comité d'Audit puis au Conseil d'administration.

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 Directeur Financier 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 Comité d'Audit puis 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. Les « latest estimate » sont présentés trimestriellement au Comité d'Audit et au Conseil d'administration.

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 et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs, sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

#### II.5.1.2. 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, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice. Il présente à la fois les éléments de compte de résultat ainsi que les éléments d'engagements au bilan.

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. Ces documents sont à usage strictement interne et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs. Ils 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 Directeur Financier revoit l'ensemble des principaux flux et variations enregistrés sur la période. Une note explicative est 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 la fermeture des bureaux et de la mise en sommeil de la filiale américaine en Septembre 2010, les comptes sociaux de cette entité sont préparés par le siège.

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.

#### II.5.1.3. Mise à jour des procédures standard comptables et financières

Suite à la restructuration de décembre 2010, une attention toute particulière a été portée tout au cours de l'année 2011 à la mise à jour des procédures en considérant notamment l'aspect séparation des tâches.

Deux procédures standard financières ont été révisées en 2011 :



- FIN01 – Treasury Policy (révision)
- FIN02 – Bank reconciliation (révision)

Trois procédures standard financières ont été réactualisées mais non encore mises en oeuvre en 2011 (FIN05, FIN06, FIN07).

### II.5.2. Les autres procédures de contrôle interne

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 définies :

- 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), 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.

Depuis 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 ».

### II.5.3. Les systèmes d'information

En 2008, le Groupe s'est doté d'un ERP (SAP) puis a implémenté en 2009 une solution de reporting (Business Object). Depuis 2010, les systèmes d'informations comptables (SAP), de consolidation (HFM) et de reporting (BO) sont optimisés et performants. Compte tenu des éléments survenus en 2011, l'ajout d'une brique logicielle supplémentaire (comme indiqué dans le rapport LSF de 2010) pour traiter l'élaboration budgétaire avec l'outil BPC n'a pas été mis en place.

La Société a initié en 2011 une réflexion sur les actions pouvant permettre de simplifier l'infrastructure informatique.

## II.6. La surveillance du dispositif de contrôle interne

### II.6.1. 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.6.3.2 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2011.

#### *Périmètre comptable et financier*

Contrairement aux années précédentes, compte tenu des éléments survenus en cours d'année, le Groupe n'a pas réalisé de mise à jour de l'auto-évaluation :

- du Guide d'Application comptable et financier (pilier 2)
- des principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1)
- des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3)

Il a été jugé que les risques étaient identiques à 2010 et qu'il n'était pas nécessaire de procéder à une mise à jour en 2011.

### II.6.2. 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 2011, le Conseil a mené une discussion sur les risques auxquels la Société est exposée et a formulé des recommandations sur le contenu de la section facteurs de risque pour le Document de référence pour 2011.

Les travaux annuels sur le Contrôle Interne ont été préparés mais n'ont pas été soumis à la revue du Comité d'Audit. Ce dernier reverra en février 2012 ces travaux qui présentent :

- 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.

NicOx dispose 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 de 2007 à 2010. Compte tenu en 2011 de l'environnement similaire à celui de 2010, les risques ont été qualifiés identiques à ceux de 2010.

### II.6.3. Travaux menés en 2011 en matière de contrôle interne

Le Groupe a suspendu en 2011 son avancée en matière de contrôle interne notamment en matière de travaux relatifs au cadre de référence AMF. Le Groupe s'est concentré sur la mise à jour des procédures et la ségrégation des tâches.

#### II.6.3.1 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 2010 à :

- la mise à jour de sa 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 précédemment.

En 2011, les actions suivantes ont été réalisées :

#### *Réalisation du plan d'action*

Suivant un plan d'action défini, le Groupe a travaillé en 2011 à la résolution des risques identifiés les années précédentes 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 ainsi été traités.

#### *Cartographie des risques*

\* périmètre comptable et financier

En 2011, le Groupe n'a pas réactualisé la cartographie des risques réalisée en 2010 sur le périmètre des processus éligibles au cadre de référence comptable et financier car ces derniers étaient sensiblement les mêmes qu'en 2010.

D'un point de vue méthodologique, cette cartographie avait 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 avait 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.

Les principales actions à mener en 2011 relatives à la cartographie des risques portaient sur une nouvelle organisation comptable et financière intégrant la ségrégation des tâches. En effet, consécutivement à la réduction des effectifs de décembre 2010, cette dimension devait être réactualisée.

\* périmètre opérationnel

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction avait décidé en 2010 d'étendre progressivement sa démarche de cartographie des risques à des processus autres que « supports ». Le Groupe avait sélectionné en 2010 l'organisation de l'évaluation « des risques autres que financier décrits dans le document de référence ». Cependant, compte tenu des événements survenus en 2011, la Direction a décidé à l'automne 2011 de ne pas conduire cette évaluation.

#### *Tests d'existence*

Le programme de tests d'existence 2011 défini et approuvé en février 2011 et qui portait sur les points de contrôle définis en 2009 sur la société mère a finalement été annulé suite à la restructuration du Groupe au cours du deuxième semestre 2011.

En fonction de l'évolution des activités et de la stratégie du Groupe, un nouveau programme de tests d'existence serait à définir puis éventuellement à planifier pour 2012.

#### *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 2010, le Groupe a pu constater globalement une amélioration par rapport à 2009. Compte tenu des événements survenus en 2011, la mise à jour de l'auto-évaluation n'a pas été faite. Comme expliqué en préambule, cette absence d'auto-évaluation a été jugé non nécessaire du fait de la faible activité et des travaux d'interim des Commissaires aux Comptes.

### II.6.3.2. Les travaux de surveillance menés par l'Assurance Qualité

#### *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 2011, on recense 103 procédures standard en vigueur (contre 122 en 2010) et 347 documents maîtrisés leur étant reliés (contre 370 en 2010).

- 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 (audits de processus),

- \* un axe pour évaluer le respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants (audits de fournisseurs).

A ce titre, 4 audits internes ont été réalisés en 2011. Un de ces 4 audits concerne le second axe. Ce dernier a été réalisé par un consultant externe spécialisé.

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

### *GCP Inspection Readiness*

Les travaux relatifs à la GCP Inspection Readiness ont été finalisés en 2010 et aucune nouvelle action n'a été entreprise en 2011. Pour rappel, l'Assurance Qualité a continué à travailler activement en 2010 à améliorer l'état de préparation du personnel du Groupe à affronter une inspection des Autorités de tutelle en matière de recherche biomédicale et d'enregistrement de produits pharmaceutiques.

#### II.6.3.3. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés en 2011 se détaillent de la façon suivante :

- Mise à jour et suivi des procédures en matière informatique
- Mise à jour du logiciel de communication bancaire
- Réalisation d'un inventaire physique des équipements informatiques
- Démarrage de la simplification de l'infrastructure réseau, sécurité, telecom et logicielle du Groupe

#### II.6.4. Axes d'amélioration 2012 en matière de contrôle interne

##### II.6.4.1. Poursuite du projet Cadre de référence AMF

\* En fonction de l'évolution des activités et de la stratégie du Groupe, le Groupe pourrait déployer et suivre le nouveau plan d'action 2012 de remise à niveau des éléments de contrôle précédemment évalués et à améliorer. Ce plan d'action reprendrait également les risques identifiés par les Commissaires aux Comptes au cours de leur revue d'Intérim.

\* De même, en fonction de l'évolution des activités et de la stratégie du Groupe, un nouveau programme de tests d'existence pourrait être prévu tout au long de l'année 2012. Ce programme de tests porterait sur les points de contrôle définis en 2009 sur la société mère.

\* 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. Selon un schéma simplifié pour le moment suite aux restructurations intervenues et à la redéfinition de son modèle stratégique, la prochaine

réactualisation serait prévue pour le dernier trimestre 2012. Elle porterait sur les processus qui n'avaient pas fait l'objet d'une mise à jour de l'autoévaluation en 2010 (puisqu'ils n'ont pas été évalués en 2011). Cette démarche permettrait notamment de revoir les points de contrôle auto évalués en 2009 et de comparer à périmètre constant tous les deux ans s'il y a eu une amélioration ou d'éventuelles dégradations.

\* Enfin, le Groupe poursuivrait la mise à jour des procédures comptables et financières. Par ailleurs, suite à la réduction des effectifs du Groupe en 2011, il est prévu qu'une attention toute particulière soit portée en 2012 sur la politique de séparation des tâches.

Fin 2012, un bilan de la démarche décrite ci dessus, sera présenté au Comité d'audit et aux Commissaires aux Comptes.

#### II.6.4.2. Adaptation des outils comptables et financiers au nouvel environnement du Groupe

En fonction de l'évolution de la stratégie du Groupe en 2012 le Groupe évalue la possibilité d'adapter progressivement son système comptable et financier à son nouvel environnement. Cette évaluation pourrait conduire à la décommission des outils existants SAP, BO, HFM au profit de solutions plus faciles à maintenir et moins coûteuses compte tenu du changement du périmètre fonctionnel depuis 2 ans. Une recommandation sera établie par la Direction Financière (en charge des aspects informatiques et de gestion du Groupe) et présentée en Comité d'Audit et Conseil d'Administration.

#### II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

Le Groupe entend simplifier et adapter en 2012 son dispositif de sécurité informatique et l'architecture de ses serveurs en fonction de la stratégie du Groupe. Le programme des travaux à réaliser se détaille de la façon suivante :

- Mise à jour et suivi des procédures informatiques
- Evaluation de l'installation de nouveaux logiciels de gestion adaptés à la structure Groupe
- Evaluation d'une nouvelle architecture informatique en fonction de la stratégie du Groupe.

#### II.6.4.4. Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

Pour 2012, aucun audit n'est pour le moment planifié. La programmation des audits dépendra de la stratégie du Groupe et de la visibilité qu'il aura au cours du premier semestre 2012.

#### II.6.4.5. 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 2012, en fonction de l'évolution stratégique du Groupe, cette extension pourrait s'articuler autour d'un axe :

- 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, cette cartographie pourrait être réalisée afin de préparer le Groupe à sa transition vers une société de développement pharmaceutique à perspective commerciale. Cette démarche pourrait se réaliser grâce à l'appui d'un prestataire externe qui accompagnera le Groupe dans sa démarche méthodologique. Les conclusions de cette cartographie devraient 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.

Michele Garufi a, en vertu de l'assemblée générale ordinaire du 1<sup>er</sup> juin 2005 et de la délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005, exercé la Présidence du Conseil d'administration et la Direction Générale de la Société jusqu'au 15 juin 2011.

L'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011 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 2016.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 15 juin 2011, 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 15 juin 2011, 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 2016, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011.

Dès lors, direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de délibérations du Conseil d'administration du 2 juin 2005 puis du 15 juin 2011.

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

#### **Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs**

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

- a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;*
- b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;*
- c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;*
- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;*
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

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

*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 28 février 2012  
Le Président Directeur Général  
Michele Garufi

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

NicOx  
Exercice clos le 31 décembre 2011

**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**



**DELOITTE & ASSOCIES**  
Les Docks Atrium 10.4  
10, place de la Joliette  
B.P. 64529  
13567 Marseille Cedex 02

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

**ERNST & YOUNG Audit**  
400, promenade des Anglais  
B.P. 33124  
06203 Nice Cedex 3  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

## NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2011

### **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**

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 2011.

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 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 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 et Nice, le 28 février 2012

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Anis Nassif

## 17. SALARIES

### 17.1 Rapport social

#### Effectifs

La répartition des effectifs du Groupe NicOx est présentée ci-dessous :

	<b>Au 31 décembre 2011</b>	<b>Au 31 décembre 2010</b>	<b>Au 31 décembre 2009</b>
Recherche et Développement.....	36	54	89
Autres services.....	18	23	39
<b>Total.....</b>	<b>54</b>	<b>77</b>	<b>128</b>

Au 31 décembre 2011, le Groupe employait 54 personnes (54 personnes en contrat à durée indéterminée ; 51 personnes à plein temps et 3 à temps partiel). 30 personnes sont salariées en France (dont une à temps partiel), 24 personnes sont salariées en Italie (dont deux à temps partiel). 36 personnes travaillent dans la recherche et le développement, 18 personnes relèvent de la Direction ou des services administratifs. Au cours de l'exercice 2011, le Groupe n'a pas effectué de recrutement et a connu 23 départs, qui se décomposent en 5 démissions et 18 licenciements. Le rapport charges de personnel/effectif moyen s'est élevé à 130 095 euros en 2010 et 132 237 euros en 2011. Pour les besoins de ce calcul, la charge de bons de souscription d'actions attribuée aux non-employés a été retraitée.

En raison du retrait du dossier de demande d'enregistrement du naproxinod en Europe, qui faisait suite au refus d'enregistrement de ce candidat médicament par la FDA intervenu en juillet 2010, le groupe NicOx a mis en place un second plan de restructuration en 2011. Celle-ci a conduit à une réduction d'approximativement 30 % des effectifs. Cette réduction d'effectifs a été répartie sur l'ensemble des départements et les fonctions clefs ont été conservées.

Malgré cette réduction d'effectifs significative, la Société estime qu'elle dispose des ressources nécessaires pour mettre en œuvre sa stratégie opérationnelle.

#### 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 n°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 2011, aucune heure supplémentaire n'a été constatée.



L'absentéisme pour l'année 2011 s'est élevé à 7,60 %.

### Rémunérations

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2011 se sont élevées à € 8 297 000.

Les charges salariales du Groupe, pour l'exercice 2010, se sont élevées à € 11 452 000 pour 2010 et € 5 501 000 pour 2011. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2010, € 3 412 000 et € 2 301 000 pour 2011.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de € 495 000 sur 2011 avec € 510 000 au titre de l'attribution d'actions gratuites et moins € 15 000 au titre de l'attribution de bons de souscription d'actions, étant précisé que les droits attribués en 2011 au titre d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions sont devenus caducs, les conditions de performance fixées par le Conseil d'administration n'ayant pas été atteints.

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 65% de femmes et 35% d'hommes. Les femmes représentent 60% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 57% de femmes et 43% d'hommes, et les femmes représentent 50% 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 2011 une somme de € 32 238 à la formation de ses salariés, dont une somme de € 31 304 pour les salariés de NicOx SA.

### Emploi et insertion des travailleurs handicapés

La Société n'emploie pas de travailleurs handicapés, elle a versé en 2011 une contribution d'un montant de € 3 544 à l'AGEFIPH.

### Œuvres sociales

La Société a versé pour l'année 2011 à son Comité d'entreprise un budget d'œuvres sociales de € 30 804.

#### 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 2011, 365 450 actions étaient détenues sous forme nominative par des salariés de la Société, soit 0,50% du capital social et des droits de vote, dont 89 325 actions au sens de l'article L. 225-102 du Code de commerce (actions gratuites en cours de période de conservation).

#### 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 :

<b>Nom du Mandataire social</b>	<b>Nombre d'actions détenues au 28 février 2012</b>
Michele Garufi	863 412
Madame Birgit Stattin Norinder	-
Vaughn Kailian	1
Jorgen Buus Lassen	13 853
Bengt Samuelsson	36 143
Jean-François Labbé	-
TOTAL	913 409

Au 31 janvier 2012, les organes d'administration et de direction générale (6 personnes) de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 913 409 actions, soit 1,25 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2012, 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 420 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de trois 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, 475 020 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 0,65 % du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2012, 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 2011 <sup>(1)</sup> :

<b>Date de l'autorisation</b>	<b>Juin 2006</b>	<b>Mai 2007</b>	<b>Mai 2008</b>	<b>Juillet 2009</b>
Bénéficiaires	Certains administrateurs (1) et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs (1) et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs (1) et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs (1) et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	158 340	158 340	158 340

- (1) Les bons de souscription d'actions attribués à Frank Baldino, administrateur décédé le 16 décembre 2010, tombent dans sa succession.
- (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.

Au cours de l'exercice 2011, aucun bon de souscription d'action n'a été exercé.

### **17.2.3 Options de souscription d'actions**

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 134 200 options de souscription d'action en circulation au 28 février 2012 s'élève à 153 854, étant précisé qu'il a été procédé à deux ajustements à l'unité supérieure du nombre des actions sous options, suite aux deux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenues les 16 février 2007 et 23 décembre 2009, conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce.

Les attributions réalisées en 2011 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2011 et 2012). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2011, que les objectifs de la Société fixés pour 2011 n'avaient été atteints à hauteur de 30% seulement.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 289 667 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2011 s'élevait à 340 331.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 28 février 2012, détiendrait après cette émission potentielle de 340 331 actions nouvelles environ 0,99% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2012, 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 2012 :

Options en circulation au 28 février 2012

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 pouvant être souscrites par les mandataires sociaux après ajustement Dec'09	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les dix premiers attributaires salariés après ajustement Dec '09	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 Dec '09 (1)
01/06/2005	30/01/2006	311 000	3,49	-			30/01/2009	29/01/2012	-3	86 081	237 267	0
	25/07/2006	36 600	9,98	12 900		12 604	25/07/2009	24/07/2012	-3	-	23 700	15 486
	25/10/2006	52 000	11,44	16 800		15 844	25/10/2009	24/10/2012	-3	-	35 200	20 166
	29/03/2007	51 700	17,44	15 100		11 310	29/03/2010	28/03/2013	-3	-	36 600	17 079
	23/05/2007	94 600	20,63	35 900		28 730	23/05/2010	22/05/2013	-3	-	58 700	40 607
	27/07/2007	15 000	18,14	7 500		8 483	27/07/2010	26/07/2013	-3	-	7 500	8 483
01/06/2006	26/10/2007	61 500	16,62	6 000		6 786	26/10/2010	25/10/2013	-3	-	55 500	6 786
	18/12/2007	18 000	12,26	6 000		6 786	18/12/2010	17/12/2013	-3	-	12 000	6 786
	23/01/2008	68 800	10,66	29 800		19 230	23/01/2011	22/01/2014	-3	-	39 000	33 710
	03/04/2008	8 100	9,37	0			3/4/2011	2/4/2011	-3	-	8 100	0
	29/05/2008	15 000	11,70	0			29/05/2011	29/05/2014	-3	-	15 000	0
	25/07/2008	15 300	8,76	4 200			25/07/2011	25/07/2014	-3	-	11 100	4 751
17/06/2009	17/02/2010	191 600	5,53	0			17/2/2013	16/2/2016	-3	-	191 600	0
	28/01/2011	25 200	2,25	0			28/1/2013	27/1/2013		-	25 200	0
		<b>964 400</b>		<b>134 200</b>	<b>0</b>	<b>109 773</b>				<b>86 081</b>	<b>756 467</b>	<b>153 854</b>

(1) 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.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2011 :

Les attributions réalisées en 2011 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2011 et 2012). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2011 que les objectifs de la Société fixés pour 2011 n'avaient été atteints qu'à hauteur de 30% seulement.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DOUZE PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS <sup>(1)</sup>	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) <sup>(1)</sup>	25 200	2,25	Assemblée Générale du 17 juin 2009
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	-	-	Assemblée Générale du 5 juin 2002 Assemblée Générale du 1 juin 2005

(1) Ces options de souscription d'actions ont été annulées par le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 ayant constaté que les objectifs de la Société pour 2011 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70% et que dès lors la caducité des droits pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société 2012 seront ou non atteints pour au moins 70%.

#### 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 à cette date ont été ajustés à l'unité inférieure en appliquant un coefficient de 1,131.

Les attributions réalisées en 2011 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2011 et 2012).

Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2011 que les objectifs de la Société fixés pour 2011 n'avaient été atteints à hauteur de 30% seulement.

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 28 février 2012 :

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation <sup>(1)</sup>	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	47 200	-	122 934	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	37 800	-	75 995-	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	12 000	-	-	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	6 000	1 131	-	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	98 300	-	141 577	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	78 800	77 690	-	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
2 avril 2009	13 600	13 600	-	-	2 avril 2013	N/A	22 mai 2007
28 juillet 2009	4 360	100	-	4 814	28 juillet 2011	28 juillet 2013	17 juin 2009
28 juillet 2009	9 000	9 000	-	-	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
28 janvier 2011	196 600	196 600	-	-	N/A	N/A	17 juin 2009
28 janvier 2011	143 200	143 200	-	-	N/A	N/A	17 juin 2009
Total	1 908 860	1 169 200	80 856	729 570			

(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 avait 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.

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. Au 31 décembre 2011, pour 173 019 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, sans période de conservation. S'agissant des actions gratuites soumises à une période d'acquisition de deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans, toutes les actions attribuées ont été émises au 31 décembre 2011.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général, les 23 janvier 2009, 17 février 2010 (droits aujourd'hui caduques) et 28 janvier 2011 (droits aujourd'hui caduques), 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 2011 :

Les attributions réalisées en 2011 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2011 et 2012). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2011 que les objectifs de la Société fixés pour 2011 n'avaient été atteints à hauteur de 30% seulement.

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)	171 900 <sup>(1)</sup>	Assemblée Générale du 17 juin 2009
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les dix-sept <sup>(2)</sup> salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	157 819	Assemblées Générales des 22 mai 2007 et 17 juin 2009

(1) Ces actions gratuites ont été annulées par le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 ayant constaté que les objectifs de la Société pour 2011 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70% et que dès

- lors la caducité des droits pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société 2012 seront ou non atteints pour au moins 70%.
- (2) Il est précisé que huit salariés s'étant vu attribuer le même nombre d'actions gratuites, l'information fournie ci-dessus concerne dix-sept salariés et non dix.

### **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 au 28 février 2012 suite à l'émission d'actions gratuites est le suivant :

	Au 31 décembre 2011			Au 31 décembre 2010			Au 31 décembre 2009		
	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	5,42	5,42	3 952 574	5,45	5,45	3 952 574	5,48	5,48
Oppenheimer Funds	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	2 294 831	3,18	3,18
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 135	1,85	1,85	1 350 135	1,86	1,86	1 350 000	1,87	1,87
Blom Bank (Switzerland) <sup>(2)</sup>	1 228 292	1,66	1,66	1 268 340 <sup>(4)</sup>	1,75	1,75	1 008 044	1,40	1,40
Bellevue Asset Management AG	- <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-	1 000 000	1,39	1,39
Norges Bank Investment Management	-	-	-	2 002 949	2,76	2,76	747 600	1,04	1,04
UBS Zurich	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	620 190	0,86	0,86
Crédit Suisse Asset Management	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	350 000	0,48	0,48
Oddo Asset Management S.A.	- <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-	317 400	0,44	0,44
Fortis Bank NV/SA	1 371 523	1,88	1,88	1 397 242	1,92	1,92	279 899	0,39	0,39
Pictet & Cie	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	265 893	0,37	0,37
AXA Investment Managers (Paris)	-	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	240 500	0,33	0,33
Société Générale Bank & Trust	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	224 400	0,31	0,31
Crédit Agricole Asset Management (Paris)	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	215 802	0,30	0,30
Crédit Agricole Suisse S.A.	202 686	0,28	0,28	286 621	0,39	0,39	213 200	0,30	0,30
HSBC Private Bank (Luxembourg) S.A.	- <sup>(1)</sup>	-	-	- <sup>(1)</sup>	-	-	202 300	0,28	0,28
QVT Fund LLP	- <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Baker Brothers Investments	- <sup>(1)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
Banque de Luxembourg	239 119	0,33	0,33	302 165	0,42	0,42	-	-	-
Michele Garuffi (PDG de NicOx SA)	863 412	1,18	1,18	761 057	1,05	1,05	761 057	1,05	1,05
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	520 302	0,71	0,71	520 302	0,72	0,72	520 302	0,72	0,72
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Public	63 163 618	86,66	86,66	60 704 956	83,68	83,68	57 604 292	79,82	79,82
<b>Total</b>	<b>72 891 661</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>72 546 341</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>72 168 284</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

(1) NicOx n'a pas pu obtenir de confirmation récente de la position de cette société.

(2) Actions détenues pour le compte de tiers.

La Société n'a pas connaissance d'autres actionnaires détenant plus de 2% du capital ou des droits de vote.

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 2011

La Société n'a reçu aucun franchissement de seuil statutaire ou légal au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

#### **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 21 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du présent document.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011 est reproduit ci-après :

ERNST & YOUNG Audit  
400, promenade des Anglais  
B.P. 33124  
06203 Nice Cedex 3

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 spécial des Commissaire aux Comptes sur les conventions et engagements réglementés**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

---

Aux Actionnaires,

En notre qualité de Commissaires aux Comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

**Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

**1. Avec la société NicOx Research Institute Srl, filiale de votre société**

***Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 21 décembre 2011 a décidé que votre société prendra en charge, pendant une durée expirant le 31 décembre 2012, le coût d'éventuelles mesures de restructuration de sa filiale NicOx Research Institute Srl (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les éventuelles mesures de restructuration prises par la filiale).

***Modalités***

Cette convention précise que cette prise en charge se fera dans la limite d'un montant maximal de 1,5 M€. Cet engagement annule et remplace un précédent engagement pris le 27 octobre 2011 selon les mêmes termes mais pour un montant de 1,3 M€.

Au titre de cette convention, votre société a pris en charge un montant de 1 304 087 € pour l'exercice clos le 31 décembre 2011.

**2. Avec M. Michele Garufi, Président du Conseil d'Administration et Président-Directeur Général de votre société**

***a) Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 15 juin 2011 a décidé de s'engager à verser directement à l'INPS (organisme italien des retraites) les sommes nécessaires au rachat, au bénéfice de M. Michele Garufi, de droits à la retraite correspondant à une période maximale de 6 ans et 9 mois. Cette durée correspond à la période allant de mars 1996 à décembre 2002 pendant laquelle M. Michele Garufi exerçait déjà les fonctions de Président-Directeur Général.

***Modalités***

Cette convention précise que le montant des droits à la retraite correspondant à cette période représente un montant maximal de 200 000 € étant précisé que les taxes, charges et cotisations patronales ne sont pas incluses dans ce montant.

Un montant de 260 000 € (cotisations patronales comprises) est provisionné au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

***b) Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 15 juin 2011 a décidé (renouvelant un précédent engagement selon les mêmes termes du 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 d'Administration de la réalisation, au moment de sa révocation, d'au moins un des critères de performance suivants :

- un accord de collaboration ou de licence en cours ;
- un composé 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 2011.

**CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE**

---

**Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

**1. Avec la société SpePharm Holding BV**

***Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 29 juillet 2010 a autorisé un accord de confidentialité conclu entre votre société et SpePharm Holding BV, société néerlandaise, en date du 5 octobre 2010, dans le contexte de discussion en vue d'une éventuelle alliance stratégique entre les deux entités.

***Modalités***

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

**2. Avec les sociétés NicOx Inc. et NicOx Research Institute Srl**

***Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 29 juillet 2010 a décidé que votre société prendra en charge, pendant une durée de un an expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc. et de NicOx Research Institute Srl.



### ***Modalités***

Cette convention précise que cette prise en charge se fera dans la limite d'un montant maximal de 3 M€ pour NicOx Inc. et de 2 M€ pour NicOx Research Institute Srl.

Au titre de cette convention, votre société a pris en charge un montant de 81 918 € pour la société NicOx Research Institute Srl au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

### **3. Avec la société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc.**

#### ***Nature et objet***

Le Conseil d'Administration du 17 décembre 2009 a autorisé un accord de confidentialité, conclu entre votre société et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc., société américaine, en date du 4 février 2010, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord pour l'acquisition des actions de Xanodyne Pharmaceuticals, Inc. par votre société. Cet accord de confidentialité a été notifié aux Commissaires aux Comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 16 février 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.

#### ***Modalités***

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

### **4. Avec M. Bengt Samuelsson**

#### ***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.

#### ***Modalités***

Ce contrat, auquel les parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis de un mois, a eu pour échéance le 28 février 2010 mais a été tacitement renouvelé jusqu'au 28 février 2011. Les honoraires s'élèvent à un montant annuel de 30 000 €.

Au titre de cette convention, votre société a pris en charge un montant de 30 000 € au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

Nous vous rappelons que cette convention a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010 et que votre société a comptabilisé ces honoraires en factures non parvenues au 31 décembre 2010.

### **5. Avec la société Relivia Srl**

#### ***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 2011.

Nous vous rappelons que cette convention a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

### **6. 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 Conseil d'Administration de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins d'au moins un 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 2011.

Nous vous rappelons que la cette convention ci-dessus a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008 et que cet engagement est resté en vigueur jusqu'au 15 juin 2011, date à laquelle il a été remplacé par un engagement en selon les mêmes termes précédemment énoncé dans ce rapport présenté dans la partie « conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé de ce même rapport.

### **7. Avec la société Biolipox AB devenue Orexo AB**

#### ***a) 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, a été conclu le 15 janvier 2003, sauf en ce qui concerne le NO-Cetirizine, pour lequel un nouvel accord a été conclu le 18 mai 2006. 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 avec effet au 1er 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 au sein de 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 2011.

**b) 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 1er 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 restent 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 2011.

Cette convention a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Nice et Marseille, le 28 février 2012

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

## **20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR**

### **20.1 Informations financières historiques**

Les comptes consolidés 2009 et 2010 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 2011**

NicOx  
Exercice clos le 31 décembre 2011

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

**DELOITTE & ASSOCIES**  
Les Docks Atrium 10.4  
10, place de la Joliette  
B.P. 64529  
13567 Marseille Cedex 02

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

**ERNST & YOUNG Audit**  
400, promenade des Anglais  
B.P. 33124  
06203 Nice Cedex 3  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

## NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2011

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

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 2011, 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.

## **II. Justification des appréciations**

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

### *Estimations comptables*

La note 3 de l'annexe des comptes consolidés mentionne les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant notamment les coûts de restructuration, les actifs incorporels et les litiges salariés.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements ; à revoir par sondages les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes 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 et Nice, le 28 février 2012

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Anis Nassif

## COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

## ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2011	2010
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	-	7 423
Frais de recherche et développement.....	5.2	(8 998)	(35 161)
Frais administratifs.....	5.3	(4 112)	(5 364)
Frais commerciaux.....	5.3	(1 817)	(7 389)
Autres produits.....	10	866	2 157
Autres charges.....	5.4	(3 569)	(5 663)
<b>Perte opérationnelle.....</b>		<b>(17 630)</b>	<b>(43 997)</b>
Produits financiers.....	5.6	1 055	475
Charges financières.....	5.6	(6)	(95)
<b>Perte avant impôts sur le résultat.....</b>		<b>(16 581)</b>	<b>(43 617)</b>
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(54)	(334)
<b>Perte nette de l'exercice.....</b>		<b>(16 635)</b>	<b>(43 951)</b>
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		(25)	23
<b>Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts</b>		<b>(25)</b>	<b>23</b>
<b>Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts .....</b>		<b>(16 660)</b>	<b>(43 928)</b>
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société .....		(16 660)	(43 928)
- Aux participations ne donnant pas le contrôle .....		-	-
<b>Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....</b>	7	<b>(0,23)</b>	<b>(0,61)</b>



## COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

## ETAT CONSOLIDE DE SITUATION FINANCIERE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2011	2010
<b>(en milliers d'€)</b>			
<b>ACTIF</b>			
<b>Actif non courant</b>			
Immobilisations corporelles.....	8	843	2 130
Immobilisations incorporelles.....	9	117	386
Actifs financiers.....	13	263	247
Impôts différés.....		65	39
<b>Total actif non courant.....</b>		<b>1 288</b>	<b>2 802</b>
<b>Actif courant</b>			
Subventions publiques à recevoir.....	10	866	1 509
Autres actifs courants.....	11	367	909
Charges constatées d'avance.....		172	377
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	12	93 136	107 335
<b>Total actif courant.....</b>		<b>94 541</b>	<b>110 130</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>95 829</b>	<b>112 932</b>
<b>PASSIF</b>			
<b>Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société</b>			
Capital apporté.....	14.1, 14.2	14 563	14 509
Autres réserves.....	14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7	69 761	85 979
Participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
<b>Total des capitaux propres.....</b>		<b>84 324</b>	<b>100 488</b>
<b>Passifs non courants</b>			
Provisions pour autres passifs.....	16	4 592	4 548
Impôts différés.....	6	3	96
Location financement.....		58	83
<b>Total des passifs non courants.....</b>		<b>4 653</b>	<b>4 727</b>
<b>Passifs courants</b>			
Provision pour autres passifs.....	16	3 590	2 800
Location financement.....		24	30
Dettes fournisseurs.....		1 185	2 045
Impôt exigible.....		-	-
Dettes fiscales et sociales.....		1 890	2 627
Autres passifs.....		163	215
<b>Total des passifs courants.....</b>		<b>6 852</b>	<b>7 717</b>
<b>TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres</b>		<b>95 829</b>	<b>112 932</b>

## COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

## ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2011	2010
		(en milliers d'€)	
<b>Perte nette</b> (*)		(16 635)	(43 951)
Plus ou moins value de cession d'actifs .....		(12)	7
Amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles .....	9	272	346
Amortissement des immobilisations corporelles.....	8	1 303	1 027
Mise au rebus d'immobilisations incorporelles.....	9	-	451
Mise au rebus d'immobilisations corporelles .....	8	-	152
Variation des provisions .....		908	3 193
Impôts différés .....	6	(120)	135
<b>Trésorerie provenant des activités opérationnelles.....</b>		<b>(14 284)</b>	<b>(38 640)</b>
Créances clients .....		-	-
Dettes fournisseurs.....		(853)	(4 165)
Autres créances et autres dettes .....		(259)	(988)
Charges constatées d'avance .....		204	429
Subventions publiques .....	10	643	1 565
<b>Variation du besoin en fonds de roulement .....</b>		<b>(265)</b>	<b>(3 159)</b>
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions .....	(a)	495	907
Effet de l'actualisation des créances et des dettes .....		(106)	95
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers.....	5.6	-	-
<b>Autres opérations non monétaires.....</b>		<b>389</b>	<b>1 002</b>
<b>Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles.....</b>		<b>(14 160)</b>	<b>(40 797)</b>
Acquisition d'immobilisations corporelles .....	8	(65)	(392)
Acquisition d'immobilisations incorporelles .....	9	(3)	(378)
Autres actifs à long terme .....		-	8
<b>Besoin de trésorerie (investissement) .....</b>		<b>(68)</b>	<b>(762)</b>
Cession d'immobilisations corporelles .....		44	-
Cession d'immobilisations incorporelles .....		(12)	-
<b>Ressources liées aux investissements.....</b>		<b>32</b>	<b>-</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....</b>		<b>(36)</b>	<b>(762)</b>
Produits d'émission d'actions.....		-	631
Remboursements d'emprunts .....		-	(22)
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières non courantes.....		-	-
<b>Flux de trésorerie net lié aux activités de financement.....</b>		<b>-</b>	<b>609</b>
Ecarts de conversion .....		(3)	10
<b>Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie</b>	12	<b>(14 199)</b>	<b>(40 940)</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1 <sup>er</sup> janvier .....		107 335	148 275
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre.....		93 136	107 335
<b>Variation de trésorerie.....</b>		<b>(14 199)</b>	<b>(40 940)</b>
(*) dont impôt (payé) / reçu		54	334
(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie		276	305

(A) CF LIGNE « PAIEMENTS EN ACTION » DE L'ETAT CONSOLIDES DES VARIATIONS DE CAPITAUX PROPRES

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

ETAT CONSOLIDE DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

	Capital apporté		Revenant aux actionnaires de la Société				Total des capitaux propres
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	
	Nombre	Montant					
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)							
<b>Au 1er janvier 2010.....</b>	<b>72 168 284</b>	<b>14 434</b>	<b>388 296</b>	<b>14 865</b>	<b>(274 710)</b>	<b>(7)</b>	<b>142 878</b>
<b>Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....</b>	-	-	-	-	<b>(43 951)</b>	<b>23</b>	<b>(43 928)</b>
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	(28)	-	-	-	(28)
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	378 057	75	584	(1 666)	-	-	(1 007)
Paiement en actions.....	-	-	1 666	907	-	-	2 573
<b>Au 31 décembre 2010.....</b>	<b>72 546 341</b>	<b>14 509</b>	<b>390 518</b>	<b>14 106</b>	<b>(318 661)</b>	<b>16</b>	<b>100 488</b>
<b>Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....</b>	-	-	-	-	<b>(16 635)</b>	<b>(24)</b>	<b>(16 659)</b>
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	269 325	54	(54)	(3 383)	-	-	(3 383)
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	-	-	-	-	-
Paiement en actions.....	-	-	3 383	495	-	-	3 878
<b>Au 31 décembre 2011.....</b>	<b>72 815 666</b>	<b>14 563</b>	<b>393 847</b>	<b>11 218</b>	<b>(335 296)</b>	<b>(8)</b>	<b>84 324</b>

## 1. NATURE DE L'ACTIVITE

NicOx S.A. (« la Société »), Société mère du Groupe, 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 (« le Groupe ») est un groupe pharmaceutique centré sur la recherche, le développement et la future commercialisation de candidats-médicaments. Le Groupe exploite sa plate-forme de R&D brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le but de développer un portefeuille de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) pour le traitement potentiel de maladies inflammatoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques. Le portefeuille du Groupe comprend plusieurs NEMs donneuses d'oxyde nitrique qui sont en développement en interne ou avec des partenaires, dont Merck (connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada), Bausch + Lomb et Ferrer.

Le portefeuille de produits du Groupe inclut le naproxcinod pour le traitement potentiel des signes et symptômes de l'arthrose. En juillet 2011, la Société a fait appel de la décision de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) de ne pas approuver le dossier de *New Drug Application* (NDA) du naproxcinod. En avril 2011, NicOx a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod en Europe et évalue actuellement différentes options. Le portefeuille de produits inclut également le BOL-303259-X (NCX 116), donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010 pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb conduit actuellement une étude de phase 2b dont les résultats préliminaires sont attendus au premier trimestre 2012.

Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod en juillet 2010, le Groupe a fermé les bureaux de sa filiale américaine et a lancé un plan de restructuration en Europe fin 2010. La mise en œuvre d'un deuxième projet de réorganisation a été annoncée en novembre 2011 afin d'assurer l'adéquation entre la structure de NicOx et sa stratégie. La Société a établi les priorités stratégiques suivantes : gérer efficacement ses ressources de trésorerie en ciblant ses activités avec soin , évaluer des sociétés et des produits à acquérir ou à prendre en licence, rechercher des options alternatives de financement pour le développement de certains programmes à un stade précoce de développement, poursuivre les activités de recherche dans les domaines les plus prometteurs, évaluer différentes options pour le naproxcinod en Europe avec l'assistance de son partenaire Ferrer et examiner ses interactions avec la FDA américaine.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2011, le 28 février 2012. 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 2011 et au 31 décembre 2010. 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 2011. Ce référentiel est disponible sur le site : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm#adopted-commission](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission). 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 1<sup>er</sup> janvier 2011 est sans incidence sur les comptes du Groupe NicOx.

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été endossés par l'Union Européenne et sont d'application obligatoire au 31 décembre 2011 mais n'ont pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

- *IFRIC 14 : Prepayments of a Minimum Funding Requirement*
- *Improvements to IFRSs (May 2010)*
- *IAS 24 : Related Party Disclosures*
- *IFRS7: Disclosures – Transfer of Financial assets*
- *IFRIC14 : Prepayments of a minimum Funding Requirement*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas été endossés par l'Union Européenne. Leur impact sur les Etats financiers du Groupe est en cours d'évaluation.

- *Amendements à IFRS, Informations à fournir- transferts d'actifs financiers.*
- *IAS1: Presentation of items of Other Comprehensive Income*
- *IAS12: Deferred Tax – Recovery of Underlying Assets*

- *IFRS1: Amendment to Severe Hyperinflation and Removal of Fixed Dates for First-Time Adopters*
- *IFRS7: Amendment to Disclosures – Offsetting Financial Assets and Financial Liabilities*
- *IFRS 9 and IFRS 7: Mandatory Effective Date and Transition Disclosures*
- *IFRS10: Consolidated financial statements*
- *IFRS11: Joint arrangements*
- *IFRS12: Amendment to Disclosure of interests in other entities*
- *IFRS13: Fair value Measurement*
- *IAS19: Employee Benefits revised*
- *IAS27: Separate Financial Statements revised*
- *IAS28: Investments in Associates and Joint Ventures revised*
- *IAS 32: Offsetting Financial Assets and Financial liabilities*
- *IFRC20: Stripping Costs in the Production Phase of a Surface Mine*

## **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 22).

## **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.

## 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 2011 (cf note 3.2 – *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 2011 et 2010, 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.

### *Frais de recherche et développement réalisés en interne*

Selon IAS 38 *immobilisations incorporelles*, les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges, sur la ligne « Frais de recherche et développement », dès lors qu'ils sont encourus. Les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention 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. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts d'études cliniques, des coûts de production de principe actif de candidats médicaments et des dépenses de personnel) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Frais de recherche et développement », le Groupe n'ayant pas obtenu d'AMM à ce jour sur l'un de ses produits.

## 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 et Equivalents de trésorerie**

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement dont l'échéance recommandée est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible. Les gains et pertes réalisés ou latents sur les variations de juste valeur des équivalents de trésorerie sont comptabilisés en résultat financier.

Le Groupe ne dispose pas de placements répondant à la définition d'instruments financiers.

### **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 la Sociétés NicOx S.A. sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche. Ces créances sont comptabilisées au poste « Subventions publiques à recevoir » en « Actif courant ». (cf. note 10).

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 engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

### **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 des options sur actions et actions gratuites est soumise à des conditions de performance qui reposent sur la réalisation par la Société de ses objectifs au moins à hauteur de 70% durant deux années consécutives.

Conformément à la norme IFRS 2, les paiements en actions attribués aux salariés ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution jusqu'au 16 février 2010. Depuis cette date, les nouvelles attributions ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive des paiements en actions incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait l'évaluation à la juste

valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. 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. Les tables de Turnover utilisées pour la valorisation des paiements en actions attribués aux salariés 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. Les bons de souscription d'action attribués à certains consultants et membres du conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

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.

## **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.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

### **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. Frais de recherche et développement externes**

Le Groupe sous-traite une partie 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.

### **2.18. 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.

### **2.19. 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.

### **2.20. 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.

### **2.21. Information sectorielle**

L'application de la norme IFRS 8 « secteurs opérationnels », norme applicable depuis le 1er janvier 2009, n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe

considère qu'il opère sur un seul segment : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Les ressources financières disponibles de l'entreprise provenant des différentes augmentations de capital ont été jusqu'à présent majoritairement affectées au candidat médicament phare développé par le Groupe, le naproxinod. Les autres composés en développement sont à un stade relativement précoce de développement et ne monopolisent pas de ressources significatives justifiant la création d'un secteur distinct. Les résultats opérationnels régulièrement examinés par le principal décideur opérationnel, 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. Pour toutes ces raisons, la Direction n'estime pas opportun à ce jour la constitution de secteurs d'activité distincts dans son *reporting* interne.

### 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.

#### 3.1. Coûts de restructuration

##### 3.1.1. Coûts de restructuration liés au personnel

Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation aux Etats-Unis de son candidat médicament naproxinod, le Groupe a décidé de réduire ses effectifs en 2010 afin de recentrer ses activités et de préserver sa trésorerie. Cette restructuration s'est soldée par la fermeture des bureaux américains en septembre 2010 et par une diminution significative des effectifs de NicOx S.A. et de NicOx SRL en décembre 2010. Au 31 décembre 2010 la Société NicOx S.A. a comptabilisé dans ses comptes une provision de € 1 868 000 sur la ligne « Autres charges » de l'Etat Consolidé du Résultat Global afin de couvrir les mesures d'accompagnement prévues par le plan de sauvegarde de l'emploi adopté pour les salariés concernés par la restructuration en France jusqu'à son échéance, soit le 30 juin 2012. Les hypothèses ont été revues au 31 décembre 2011 en fonction des éléments portés à la connaissance de la Société au cours de l'année 2011 et ont conduit la Société à annuler une partie de la provision non utilisée pour un montant de € 435 000. Au 31 décembre 2011, la provision pour restructuration au titre du plan de sauvegarde de l'emploi de la Société NicOx S.A. mis en place en 2010 s'élève à € 234 000.

En Novembre 2011, à la suite du retrait du dossier d'enregistrement du naproxinod en Europe, la Direction a décidé de procéder à une nouvelle restructuration portant sur un tiers des effectifs du Groupe. Au 31 décembre 2011 NicOx a comptabilisé dans ses comptes une provision d'un montant de 3 222 000 € sur la ligne « Autres charges » de l'Etat Consolidé du Résultat Global afin de couvrir les mesures sociales pour les salariés concernés par la restructuration jusqu'à l'échéance des mesures d'accompagnement soit le 30 juin 2013. L'estimation d'une partie de la provision à concurrence de 452 000 € résulte d'hypothèses retenues par le Groupe en fonction des informations à sa disposition au moment du calcul, dans une approche prudente. Ces hypothèses seront revues à chaque clôture en fonction des éléments nouveaux mis à la disposition du Groupe jusqu'à l'échéance des mesures d'accompagnement. S'il s'avérait que les hypothèses retenues par le Groupe pour le calcul de la provision au 31 décembre 2011 n'étaient pas correctes, les comptes 2012 pourraient être impactés.

### 3.1.2 Coût de fermeture des bureaux américains

Suite à l'arrêt des activités de NicOx Inc. en 2010, le Groupe (qui reste engagé sur deux baux pour ses anciens locaux à échéances en 2013 et 2017) recherche activement un repreneur pour sous-louer ses anciens bureaux aux Etats-Unis. Au 31 décembre 2011, le Groupe a provisionné intégralement le bail à échéance de 2013 considérant qu'une sous location serait difficile compte tenu de la proximité de l'échéance de ce bail. Le Groupe a également retenu des hypothèses de sous location du bail à échéance 2017 au vu des discussions en cours avec de possibles repreneurs. Il en résulte au 31 décembre 2011 une provision d'un montant de € 653 000 (soit \$ 845 000 au cours de clôture \$/€ au 31 décembre 2011 destinée à couvrir l'engagement de la Société envers le bailleur jusqu'à l'échéance du bail déduction faite des revenus probables de sous location résultant des hypothèses retenues. S'il s'avère que le Groupe a surestimé à en 2011 sa capacité à sous louer ces locaux dans les délais prévus, le Groupe pourrait être amené à comptabiliser dans le futur une provision supplémentaire sur la base d'hypothèses moins favorables qui le conduirait, dans le plus pessimiste des scénarios, à provisionner la totalité de l'engagement de ces baux sans déduire de potentiels produits de sous location, soit une provision actualisée totale de € 1 474 000 (\$ 1 907 000 au cours de clôture \$/€ au 31 décembre 2011). Par ailleurs la révision des hypothèses relatives à la sous location des bureaux américains au cours de l'exercice 2011 s'est soldée par une charge supplémentaire d'un montant de € 371 000 sur la ligne « Autres charges » » de l'Etat Consolidé du Résultat Global.

### 3.2. 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* ». Le Groupe ayant jugé probable la réalisation par NicOx d'au moins un des critères prévus au contrat comme élément déclencheur du versement supplémentaire de € 4 000 000, le Groupe a provisionné le montant additionnel à verser à la Société Nitromed sur

la ligne « Provisions pour autres passifs non courants » dans ses comptes en 2009. Toutefois une forte incertitude demeure sur l'échéance de réalisation d'un de ces critères.

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 jusqu'à présent d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-médicament naproxinod, 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. Au 31 décembre 2011, le Groupe ne dispose pas d'éléments justifiant la reprise de cette provision. En outre, si le Groupe ne devait pas verser à Nitromed la somme de € 4 000 000 supplémentaire prévue au contrat du fait de l'absence de la réalisation du critère pour le paiement de cette somme, le Groupe serait amené à annuler cette dette soit € 3 853 000 actualisés.

### **3.3. Actifs Corporels**

Suite à l'arrêt des activités de NicOx Inc. en 2010, le Groupe a déprécié l'ensemble des immobilisations des bureaux américains pour un montant de € 308 000 en 2010.

Au cours du mois de novembre 2011, la Société NicOx S.A. a mis fin au bail de location de ses locaux de Sophia Antipolis à échéance du 30 juin 2012. La Société a révisé en conséquence la juste valeur des immobilisations impactées par cette décision ce qui l'a conduit à déprécier les agencements de ses locaux ainsi qu'une partie du mobilier pour un montant de € 149 000.

Compte tenu de la restructuration en cours de ses activités de Recherche, la filiale italienne, a procédé à une accélération de l'amortissement des équipements de son laboratoire sur l'exercice 2011 qui résulte d'une hypothèse de mises hors service de ces actifs au cours du deuxième semestre 2012. La durée d'utilité des équipements a donc été révisée en conséquence et s'est soldée par une dotation complémentaire de € 551 000 sur l'exercice 2011

### **3.4. Litiges salariés**

Au cours de l'année 2011, NicOx.SA a reçu quinze convocations devant le Conseil de prud'hommes à la demande d'anciens salariés. Ces demandes sont toutes liées au licenciement collectif pour motif économique conduit par la Société en 2010 et se chiffrent à 2 927 000 € pour l'ensemble des demandes. La Société estime que le motif économique de ce licenciement est avéré et qu'elle a respecté la réglementation applicable, de sorte qu'elle considère que ces demandes sont sans fondement. Par conséquent la Société n'a comptabilisé aucune provision au titre de ces demandes dans ses comptes au 31 décembre 2011.

## **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 de l'accord de recherche et développement avec un partenaires pharmaceutique du Groupe ayant généré du chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2010 sont décrites ci-après.

#### 4.1. Bausch + Lomb

En 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 (désormais appelé BOL-303259-X), un analogue de la prostaglandine F2 $\alpha$  donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 000 000 à NicOx (soit € 7 423 000) en mars 2010. Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires, NicOx n'étant pas impliqué dans le développement futur du composé objet de cet accord de collaboration et n'ayant pas d'obligation majeure dans le cadre de ce contrat. Ce paiement initial sera suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de USD 172,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures. NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du le BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis. Le 15 Novembre 2010 Bausch + Lomb a annoncé l'initiation d'une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X, Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, pour la réduction de la pression intraoculaire. Le 28 novembre 2011, NicOx a annoncé que le recrutement des patients dans l'étude de phase 2b était achevé. Les résultats préliminaires de cette étude sont attendus au cours du premier trimestre 2012.

## 5. PRODUITS ET CHARGES

### 5.1.Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :		
Bausch + Lomb .....	-	7 423
<b>Total chiffre d'affaires .....</b>	<b>-</b>	<b>7423</b>
Dont part affectée aux redevances de licences	-	7 423

## 5.2. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2011, les frais de recherche et de développement correspondent principalement à des dépenses de personnel relatives aux interactions de la Société avec les autorités réglementaires américaines et européenne pour le candidat médicament naproxcinod.

Au 31 décembre 2010, les frais de recherche et développement étaient essentiellement liés aux activités de recherche et développement relatives aux soumissions réglementaires pour le naproxcinod aux Etats-Unis et en Europe, à des dépenses d'investissement concernant les installations du fournisseur DSM dédiées à la fabrication du principe actif naproxcinod et à des indemnités d'annulation de commandes de matière première et de capsules résultant de la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation du candidat médicament naproxcinod aux Etats-Unis.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées <sup>(1)</sup> .....	(8 998)	(35 161)

- (1) Les frais de recherche et développement incluent les charges relatives aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services. Ces charges se sont élevées à € 312 000 et à € 1 383 000 respectivement au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010. Au 31 décembre 2010, les frais de recherche et développement incluent des indemnités de € 7 275 000 versées à certains fournisseurs dans le cadre d'annulation de commandes relatives à la fabrication du naproxcinod.

## 5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs se sont élevés à € 4 112 000 au 31 décembre 2011, contre € 5 364 000 au 31 décembre 2010. 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 options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services pour un montant de € 323 000 et € 804 000 respectivement au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010.

Les frais commerciaux se sont élevés à € 1 817 000 au 31 décembre 2011, contre € 7 389 000 au 31 décembre 2010. Depuis la fermeture de ses bureaux américains en Septembre 2010 résultant de la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis, les frais commerciaux sont composés exclusivement de dépenses de communication et de « *business development* » (dont notamment les activités relatives à l'évaluation de sociétés et de produits à acquérir ou à prendre en licence). Au 31 décembre 2010, les frais commerciaux correspondaient aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxcinod, 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 € (2 000) et € 288 000 respectivement au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010.

**5.4. Autres charges**

Les autres charges sont composées exclusivement des frais de restructuration supportés par le Groupe en 2011 et en 2010. Ces restructurations sont consécutives (i) en 2011 à l'évaluation de la structure et des besoins du Groupe à la suite du retrait du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le candidat médicament naproxcinod en europe ; (ii) en 2010 à l'évaluation de la structure et des besoins du Groupe après la décision de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) de ne pas approuver son candidat-médicament phare, le naproxcinod. (cf. Note 3.1-frais de restructuration). Les autres charges incluent un montant de € (138 000) en 2011 et € (1 567 000) en 2010 au titre de l'annulation des options de souscription d'actions et action gratuites pour les salariés concernés par les restructurations.

Les autres charges du Groupe s'analysent comme suit :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Frais de restructuration liés aux dépenses de personnel.....	(2 543)	(3 920)
Autres frais de restructuration.....	(1 026)	(1 743)
<b>Total</b> .....	<b>(3 569)</b>	<b>(5 663)</b>

**5.5. 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	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Charges salariales <sup>(1)</sup> .....	(5 304)	(11 452)
Charges sociales.....	(2 301)	(3 412)
Retraites <sup>(2)</sup> .....	28	13
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR).....	(137)	(189)
Charges liées aux paiements en action <sup>(3)</sup> .....	(495)	(907)
Autres frais de personnel.....	(88)	(51)
<b>Total</b> .....	<b>(8 297)</b>	<b>(15 998)</b>

(1) Dont € 641 000 versés en 2011 et € 2 786 000 versés en 2010 au titre d'indemnités de licenciement de certains salariés dans le cadre des deux plans de restructurations du Groupe.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

- (2) Voir note 16.1.  
 (3) Incluant en 2011 et 2010 les reprises de charges liées aux plans de restructuration survenus sur l'exercice 2011 et 2010 (cf. Note 14.7 Paiement en actions).

*Amortissements et dépréciations*

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Amortissement des immobilisations incorporelles....	(174)	(346)
Dépréciation des immobilisations incorporelles.....	(98)	-
Amortissement des immobilisations corporelles.....	(1 178)	(719)
Dépréciation des immobilisations corporelles <sup>(1)</sup> .....	(149)	(308)
<b>Total</b> .....	<b>(1 599)</b>	<b>(1 373)</b>

(1) cf voir note 3.3 - Actifs corporels.

**5.6. 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 2011 et 2010.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des équivalents de trésorerie.....	669	162
Produits de cessions des équivalents de trésorerie .....	276	305
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....	108	(83)
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement.....	(6)	(4)
Autres produits financiers et charges financières.....	2	-
<b>Total résultat financier</b> .....	<b>1 049</b>	<b>380</b>

## 6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2011 et 2010 est principalement composée de :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible.....	(175)	(201)
Produit (charge) d'impôt différé .....	121	(133)
<b>Total de la charge d'impôt consolidée.....</b>	<b>(54)</b>	<b>(334)</b>

### Impôts différés

NicOx S.A. dispose de déficits à hauteur de 352 millions d'euros au 31 décembre 2011 contre 335 millions d'euros au 31 décembre 2010. Aucun actif d'impôt différé relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où la Société NicOx S.A. n'est pas assurée de récupérer le crédit d'impôt correspondant à court terme. Les impôts différés actifs et passifs reconnus au bilan concernent les filiales américaines et italiennes et ne sont pas significatifs au 31 décembre 2011 et 2010.

## 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	
	2011	2010
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe.....	(16 635)	(43 951)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	72 771 479	72 492 403
<b>Résultat de base par action (en €).....</b>	<b>(0,23)</b>	<b>(0,61)</b>

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 2011 et 2010, les options de souscription d'actions, les bons de souscription

**NicOx S.A.**

**COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011**

d'actions et les actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Le résultat dilué par action correspond donc au résultat de base par action.

**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	Véhicules	Total
	(en milliers d'€)					
<b>Valeur comptable brute au</b>						
<b>1<sup>er</sup> janvier 2010</b>	<b>3 493</b>	<b>986</b>	<b>745</b>	<b>551</b>	<b>-</b>	<b>5 775</b>
Acquisitions	34	166	97	95	122	514
Cessions ou mises au rebut	(13)	(54)	(138)	-	-	(205)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	(13)	4	7	-	(2)
<b>Valeur comptable brute au 31 décembre 2010</b>	<b>3 514</b>	<b>1 085</b>	<b>708</b>	<b>653</b>	<b>122</b>	<b>6 082</b>
<b>Amortissements cumulés au</b>						
<b>1<sup>er</sup> janvier 2010</b>	<b>(1 775)</b>	<b>(609)</b>	<b>(333)</b>	<b>(286)</b>	<b>-</b>	<b>(3 003)</b>
Dotations aux	(330)	(197)	(102)	(75)	(15)	(719)
Dotations aux dépréciations						
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	(96)	96	57	-	-	57
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	23	(2)	-	-	21
<b>Amortissements cumulés au 31 décembre 2010</b>	<b>(2 201)</b>	<b>(827)</b>	<b>(398)</b>	<b>(511)</b>	<b>(15)</b>	<b>(3 952)</b>
<b>Valeur comptable nette au 31 décembre 2010</b>	<b>1 313</b>	<b>258</b>	<b>310</b>	<b>142</b>	<b>107</b>	<b>2 130</b>
<b>Valeur comptable brute au 1er janvier 2011</b>	<b>3 514</b>	<b>1 085</b>	<b>708</b>	<b>653</b>	<b>122</b>	<b>6 082</b>
Acquisitions		65				65
Cessions ou mises au rebut	(140)	(175)		(2)		(317)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises		4		6		10
<b>Valeur comptable brute au 31 décembre 2011</b>	<b>3 374</b>	<b>979</b>	<b>708</b>	<b>657</b>	<b>122</b>	<b>5 840</b>
<b>Amortissements cumulés au</b>						
<b>1<sup>er</sup> janvier 2011</b>	<b>(2 201)</b>	<b>(827)</b>	<b>(398)</b>	<b>(511)</b>	<b>(15)</b>	<b>(3 952)</b>
Dotations aux	(855)	(181)	(73)	(69)	-	(1 178)
Dotations aux dépréciations <sup>(1)</sup>	-	-	(104)	(45)	-	(149)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	130	123	(1)	40	-	292
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en	-	(4)	-	(6)	-	(10)
<b>Amortissements cumulés au 31 décembre 2011</b>	<b>(2 926)</b>	<b>(889)</b>	<b>(576)</b>	<b>(591)</b>	<b>(15)</b>	<b>(4 997)</b>

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

<b>Valeur nette comptable au 31 décembre 2011</b>	<b>448</b>	<b>90</b>	<b>132</b>	<b>66</b>	<b>107</b>	<b>843</b>
---	------------	-----------	------------	-----------	------------	------------

(1) cf voir note 3.3 - Actifs corporels.

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 2011 et au 31 décembre 2010 n'est pas significative.

La valeur brute des immobilisations corporelles amorties ou entièrement dépréciées s'élève à € 2 491 000 au 31 décembre 2011 contre € 1 781 000 au 31 décembre 2010.

Les dotations aux amortissements et aux provisions des immobilisations corporelles se décomposent en résultat comme suit :

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2011</b>	<b>2010</b>
	<b>(en milliers d'€)</b>	
Dotations en frais de recherche et développement	(362)	(395)
.....		
Dotations en frais administratifs et	(350)	(319)
.....		
Dotations en « autres charges »	(615)	(313)
<b>Total des dotations aux amortissements et aux provisions des immobilisations corporelles.....</b>	<b>(1 327)</b>	<b>(1 027)</b>



9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

	Brevets <sup>(1)</sup>	Logiciels <sup>(1)</sup>	Total
	(en milliers d'€)		
<b>Valeur comptable brute au 1<sup>er</sup> janvier 2010</b>	<b>5 734</b>	<b>1 471</b>	<b>7 205</b>
Acquisition.....	-	378	378
Cessions, mises au rebus et	-	(830)	(830)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	35	35
<b>Valeur comptable brute au</b>	<b>5 734</b>	<b>1 054</b>	<b>6 788</b>
<b>Amortissements cumulés au 1<sup>er</sup> janvier 2010</b>	<b>(5 734)</b>	<b>(675)</b>	<b>(6 409)</b>
Dotations aux amortissements...	-	(346)	(346)
Dotations aux dépréciations.....	-	-	-
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....	-	368	368
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	(15)	(15)
<b>Amortissements cumulés au 31 décembre 2010</b>	<b>(5 734)</b>	<b>(668)</b>	<b>(6 402)</b>
<b>Valeur nette comptable au 31 décembre 2010</b>	<b>-</b>	<b>386</b>	<b>386</b>
<b>Valeur comptable brute au 1<sup>er</sup> janvier 2011</b>	<b>5 734</b>	<b>1 054</b>	<b>6 788</b>
Acquisition	-	3	3
Cessions, mises au rebus et	-	-	-
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	-	-
<b>Valeur comptable brute au</b>	<b>5 734</b>	<b>1 057</b>	<b>6 791</b>
<b>Amortissements cumulés au 1<sup>er</sup> janvier 2011...</b>	<b>(5 734)</b>	<b>(668)</b>	<b>(6 402)</b>
Dotations aux amortissements...	-	(174)	(174)
Dotations aux	-	(98)	(98)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....	-	-	-
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	-	-
<b>Amortissements cumulés au 31 décembre 2011</b>	<b>(5 734)</b>	<b>(940)</b>	<b>(6 674)</b>
<b>Valeur nette comptable au 31 décembre 2011</b>	<b>-</b>	<b>117</b>	<b>117</b>

(1) Les actifs incorporels au 31 décembre 2011 incluent € 5 734 000 d'acquisition de brevets de la société Nitromed. Ces actifs ont été intégralement dépréciés (cf. note 3.2. – actifs incorporels) en 2009.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

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 :

Composé	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
<b>Naproxcinod</b>	Signes et symptômes de l'arthrose	Europe : dossier de demande d'AMM retiré  Etats-Unis : procédure d'appel en cours	Europe : évaluation de différentes options  Etats-Unis : issue de la procédure d'appel	NicOx <sup>(1)</sup>
<b>BOL-303259-X (précédemment NCX 116)</b>	Glaucome et hypertension oculaire	Etude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb	Résultats de l'étude de phase 2b attendus T1 2012	Bausch + Lomb <sup>(2)</sup>
<b>NCX 6560</b>	Indication cardiovasculaire non divulguée	Etude de phase 1b terminée	Détermination des indications dans lesquelles le NO pourrait apporter les meilleurs bénéfices  Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs non divulgués</b>	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat-médicament <sup>(3)</sup>	Merck <sup>(4)</sup>
<b>NCX 1047</b>	Dermatologie	Développement préclinique conduit par Ferrer	Recherche d'un partenaire pour les Etats-Unis	Ferrer <sup>(5)</sup>
<b>NO-donneurs (dont NCX 1236)</b>	Neuropathie diabétique	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs (dont NCX 434 et NCX 422)</b>	Œdème maculaire diabétique	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx
<b>NO-donneurs (dont NCX 226)</b>	Hypertension artérielle pulmonaire	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	NicOx

(1) Ferrer dispose d'une option de licence pour le naproxcinod qui pourrait être exercée suite à l'approbation potentielle du naproxcinod en Europe. Cette option concerne les droits exclusifs de distribution du naproxcinod en Grèce et au Portugal et les droits de co commercialisation en Espagne et en Allemagne.

(2) NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis.

(3) NicOx et Merck sont convenues qu'aucune autre annonce sur les composés développés par Merck dans le cadre de la collaboration n'interviendrait avant l'éventuelle entrée d'un candidat-médicament en phase 2 de développement clinique.

(4) Merck a le droit de développer des nouvelles entités moléculaires utilisant la nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique, laquelle a été découverte dans le cadre du programme de recherche conjoint, dans certaines indications thérapeutiques cardiovasculaires. NicOx a le droit de développer des candidats-médicaments dans d'autres indications.

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

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Le portefeuille de produits 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. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

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

	<u>Au 31 décembre</u>	
	<b>2011</b>	<b>2010</b>
	<u>(en milliers d'€)</u>	
Dotations en frais de recherche et développement .....	(12)	(16)
Dotations en frais administratifs et commerciaux .....	(260)	(330)
<b>Total des dotations aux amortissements et aux provisions des</b>	<b><u>(272)</u></b>	<b><u>(346)</u></b>

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

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit :

<u>Subventions publiques</u>	<u>Total</u>
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2011.....	1 509
Dotations de la période.....	866
Remboursement / utilisations sur la période.....	<u>(1 509)</u>
Au 31 décembre 2011.....	<u>866</u>

Au cours de l'exercice 2011, la Société NicOx S.A. a fait l'objet d'un contrôle du crédit d'impôt recherche diligenté par le ministère de Recherche et de l'Industrie portant sur les exercices 2009 et 2010. Le contrôle a pris fin en décembre 2011 et s'est conclu sans aucun redressement pour les années concernées.

**11. AUTRES ACTIFS COURANTS**

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

	Au 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales.....	349	872
Autres créances.....	18	37
<b>Total .....</b>	<b>367</b>	<b>909</b>

**12. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE**

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 € 92 200 000 d'équivalents de trésorerie détenus au 31 décembre 2011, € 23 604 000 répondent 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, € 64 596 000 sont notés au minimum BBB- dans les échelles de notation Standard & Poors et Fitch ou Baa3 dans celle de Moody's et € 4 000 000 ne font pas l'objet de notation s'agissant d'un compte à terme.

	Au 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse .....	936	1 585
Valeurs mobilières de placement.....	92 200	105 750
<b>Total de la trésorerie et des équivalents de</b>	<b>93 136</b>	<b>107 335</b>

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.

**13. ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS**

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

Au 31 décembre
----------------

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

	2011	2010
(en milliers d'€)		
Dépôts et cautionnements .....	263	248
<b>Total des actifs financiers non courants .....</b>	<b>263</b>	<b>248</b>

**14. CAPITAL EMIS ET RESERVES**

Au 31 décembre 2011, le capital social de NicOx S.A. est composé de 72 815 666 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

**14.1. Autorisé**

	Au 31 décembre	
	2011	2010
Actions ordinaires de € 0,2 chacune .....	72 815 666	72 546 341

**14.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées**

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2010.....	72 168 284	14 434
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2011.....	<b>72 546 341</b>	<b>14 509</b>
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	269 325	54
<b>Au 31 décembre 2011.....</b>	<b>72 815 666</b>	<b>14 563</b>

**14.3. 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 15.1).

Au cours de l'exercice, il n'y a eu aucun exercice d'options de souscription d'actions, 25 200 options de souscription d'actions ont été attribuées, 200 347 options ont été annulées (dont les 25 200 attribuées sur l'exercice, en raison de la non atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 326 347 options ont expirées. 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 289 667 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 340 331 actions.

Bons de souscription d'actions

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 15.2)

Au cours de l'exercice, aucun bon de souscription d'actions n'a été attribué ni exercé et 140 000 bons de souscription d'actions ont expirés. Au 31 décembre 2011, le nombre total des bons de souscription d'actions en circulation s'élève à 420 000 au titre desquels 475 020 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

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 15.3).

Au cours de l'exercice, 339 800 actions gratuites ont été attribuées, 369 538 actions gratuites ont été annulées (dont les 339 800 attribuées sur l'exercice, en raison de la non-atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 269 325 actions ont été livrées. Au 31 décembre 2011, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 173 019.

**14.4. Primes d'émission**

Ce poste enregistre les primes liées aux augmentations de capital et a évolué comme suit au cours de l'exercice:

	<b>Primes d'émission</b>
	<b>(en milliers d'euros)</b>
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2011</b> .....	<b>390 518</b>
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	(54)
Paiements en actions .....	3 383
<b>Au 31 décembre 2011</b> .....	<b>393 847</b>

**14.5. Réserves et résultat consolidé**

Ce poste inclut le report à nouveau et le résultat de l'exercice.

	<b>Au 31 décembre</b>	
	<b>2011</b>	<b>2010</b>
	<b>(en milliers d'euros)</b>	
Résultats antérieurs non distribués .....	(318 661)	(274 710)
Résultat de l'exercice.....	(16 635)	(43 951)
<b>Total réserves et résultat consolidé</b> .....	<b>(335 296)</b>	<b>(318 661)</b>

#### **14.6. 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 € (9 000) au 31 décembre 2011 contre € 16 000 au 31 décembre 2010.

#### **14.7. 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 des actions (options de souscription d'actions, bons de souscription d'actions et actions gratuites). Ces éléments sont décrits dans les notes 15.1, 15.2 et 15.3. Les paiements en actions s'élèvent à € 11 218 000 et à € 14 106 000 respectivement au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010.

### **15. PAIEMENTS EN ACTIONS**

#### **15.1. 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.

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 et expirera le 16 Aout 2012.

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 17 février 2010, 191 600 options de souscriptions d'actions ont été attribuées à des salariés à un prix d'exercice de € 5,53. Afin de se conformer à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, le conseil d'administration du 17 février 2010 a décidé de conditionner l'acquisition définitive de ces options de souscriptions d'actions à la constatation à l'issue de l'année 2011 de la réalisation, à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011. Le 21 décembre 2010 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2010 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les options de souscription d'actions attribués au cours du premier semestre 2010 ont été annulées.

Le 28 janvier 2011, 25 200 options de souscriptions d'actions ont été attribuées à des salariés à un prix d'exercice de € 2,25. Toutefois, conformément à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, l'acquisition définitive des options de souscription d'actions est conditionnée à la réalisation de critères de performance. Ainsi l'acquisition des options de souscription d'actions attribuées en 2011 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2012 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2011 et 2012. Le 21 décembre 2011 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2011 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les options de souscription d'actions attribuées au cours du premier semestre 2011 ont été annulées.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :



NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

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	Options Exercées	Nombre d'actions correspondant aux options exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1)
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :</b>									
30/01/2006	311 000	30-janv-09	29-janv-12	3,49	83 700	153 567	73 733	86 081	184 328
25/07/2006	36 600	25-juil-09	24-juil-12	9,98	23 700	12 900	-	-	15 486
25/10/2006	52 000	25-oct-09	24-oct-12	11,44	35 200	16 800	-	-	20 166
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	36 600	15 100	-	-	17 079
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	57 700	36 900	-	-	41 738
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	7 500	7 500	-	-	8 483
<b>Sous total</b>	<b>560 900</b>				<b>244 400</b>	<b>242 767</b>	<b>73 733</b>	<b>86 081</b>	<b>287 280</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :</b>									
26/10/2007	61 500	26-oct.-10	25-oct.-13	16,62	55 500	6 000	-	-	6 786
18/12/2007	18 000	18-déc.-10	17-déc.-13	12,26	12 000	6 000	-	-	6 786
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	38 100	30 700	-	-	34 728
03/04/2008	8 100	3-avr.-11	2-avr.-14	9,37	8 100	-	-	-	0
29/05/2008	15 000	29-mai-11	28-mai-14	11,70	15 000	-	-	-	0
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	11 100	4 200	-	-	4 751
<b>Sous total</b>	<b>186 700</b>				<b>139 800</b>	<b>46 900</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>53 051</b>
	<b>747 600</b>				<b>384 200</b>	<b>289 667</b>	<b>73 733</b>	<b>86 081</b>	<b>340 331</b>

(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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

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

	Au 31 décembre 2011	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période .....	791 161	7,68
Attribuées pendant la période .....	25 200	2,25
Annulées pendant la période .....	200 347	11,21
Exercées pendant la période .....	-	-
Expirées pendant la période .....	326 347	4,09
En circulation à la fin de la période <sup>(1)</sup> .....	289 667	8,80
Exercçables à la fin de la période .....	289 667	8,80

(1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 9 mois au 31 décembre 2011 et de 3 ans en 2010.

Conformément à la norme IFRS2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation (cf note 2.13). L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur les capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à € 5 343 000 et à € 15 000 au 31 décembre 2011 contre € 5 358 000 et € (206 000) au 31 décembre 2010. En 2010, la valorisation des options de souscription d'actions inclut une annulation de charge comptabilisée sur la ligne « Autres charges » de € 341 000 suite au départ des salariés concernés par le plan de restructuration dans le Groupe.

**15.2. Bons de souscription d'actions (BSA)**

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les bons de souscription d'actions en circulation:

Date de l'autorisation	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	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 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (1)				

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Date de l'autorisation	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
	-	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.

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

	Au 31 décembre 2011	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	560 000	13,39
Attribuées pendant la période.....	-	-
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	140 000	11,75
En circulation à la fin de la période.....	420 000	13,94
Exercibles à la fin de la période.....	420 000	13,94

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.

Il n'y a pas eu d'attribution de bons de souscription d'action au cours des exercices 2011 et 2010.

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 € 4 868 000 et à € (0) au 31 décembre 2011 contre € 5 057 000 et à € (0) au 31 décembre 2010.

### 15.3. Actions gratuites

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 les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions doit être soumise à des conditions de performance qui sont définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

L'Autorisation d'attribuer des actions gratuite octroyée au conseil le 17 juin 2009 par l'assemblée générale a expiré le 17 Août 2011.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Le 17 février 2010, 451 900 actions gratuites ont été attribuées à des salariés et à un mandataire social. Afin de se conformer à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, le conseil d'administration du 17 février 2010 a décidé de conditionner l'acquisition définitive de ces actions gratuites à la constatation à l'issue de l'année 2011 de la réalisation, à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011. Le 21 décembre 2010 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2010 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les actions gratuites attribuées au cours du premier semestre 2010 ont été annulées.

Le 28 janvier 2011, 339 800 nouvelles actions gratuites ont été attribuées à des salariés et à un mandataire social en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale le 17 juin 2009. Le conseil d'administration du 28 janvier 2011 a reconduit les critères de performance précédemment appliqués à l'attribution du 17 février 2010 à savoir la réalisation par la Société de ses objectifs à hauteur de 70%, l'année de l'attribution et l'année suivant l'attribution, soit les années 2011 et 2012 pour l'attribution du 28 janvier 2011. Le 21 décembre 2011 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2011 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les actions gratuites attribuées le 28 janvier 2011 ont été annulées.

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Nombre d'actions en circulation	Actions Acquises	Autorisation AG
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :</b>							
23/05/2007	A	189 900	23-mai-09	41 000	0	148 900	22/05/2007
23/05/2007	B	155 900	23-mai-11	47 200	0	122 934	22/05/2007
27/07/2007	A	50 000	27-juil-09	0	0	50 000	22/05/2007
18/12/2007	A	15 000	18-déc-09	0	0	16 965	22/05/2007
23/01/2008	A	162 800	23-janv-10	33 700	0	145 993	22/05/2007
23/01/2008	B	105 000	23-janv.-12	37 800	75 995	0	22/05/2007
29/05/2008	B	12 000	29-mai-12	12 000	0	0	22/05/2007
25/07/2008	A	14 000	25-juil.-10	0	0	15 834	22/05/2007
25/07/2008	B	7 000	25-juil.-12	4 000	3 393	0	22/05/2007
21/10/2008	A	5 800	21-oct.-10	0	0	6 558	22/05/2007
21/10/2008	B	1 800	21-oct.-12	0	2 035	0	22/05/2007
22/01/2009	A	223 500	22-janv.-11	98 300	0	141 577	22/05/2007
22/01/2009	B	147 500	22-janv.-13	66 500	91 596	0	22/05/2007
02/04/2009	B	13 600	2-avr.-13	13 600	0	0	22/05/2007
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :</b>							
28/07/2009	A	4 360	28-juil.-11	100	0	4 814	17/06/2009
28/07/2009	B	9 000	28-juil.-13	9 000	0	0	17/06/2009
17/02/2010	A	234 200	17-févr.-12	234 200	0	0	17/06/2009
17/02/2010	B	217 700	17-févr.-14	217 700	0	0	17/06/2009
28/01/2011	A	196 600	28-janv.-13	196 600	0	0	17/06/2009
28/01/2011	B	143 200	28-janv.-15	143 200	0	0	17/06/2009
<b>TOTAL</b>		<b>1 908 860</b>		<b>1 154 900</b>	<b>173 019</b>	<b>653 575</b>	

(1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, la totalité des 173 019 actions en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, 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 83 694 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.

Il n'y a pas de valorisation d'action gratuites au titres des attributions de 2011 et 2010 car ces attributions ont été annulées.

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 €1 007 000 et € (510 000) au 31 décembre 2011 contre € 3 880 000 et € (701 000) au 31 décembre 2010. La valorisation des actions gratuites inclut une annulation de charge d'un montant de € 138 000 en 2011 et € 1 228 000 en 2010 comptabilisées sur la ligne « Autres charges » suite au départ des salariés concernés par la restructuration dans le Groupe.

**16. PROVISIONS POUR AUTRES PASSIFS**

	Avantages postérieurs à l'emploi	Provisions pour charge	Litiges	Provisions pour restructuration	Total
<b>Au 01 Janvier 2011 <sup>(1)</sup></b>	<b>221</b>	<b>3 926</b>	<b>42</b>	<b>3 159</b>	<b>7 348</b>
Dotations de l'exercice	18	260	-	3 388	3 666
Utilisations	-	-	(42)	(2 229)	(2 271)
Reprises de provisions devenues sans objet	(46)	-	-	(435)	(481)
Effets d'actualisation et de désactualisation	-	(73)	-	(8)	(81)
<b>Au 31 décembre 2011 <sup>(1)</sup></b>	<b>193</b>	<b>4 113</b>	<b>-</b>	<b>3 875</b>	<b>8 181</b>
Courant au 1 <sup>er</sup> janvier 2011	-	-	-	2 800	<b>2 800</b>
Non courant au 1 <sup>er</sup> janvier 2011	221	3 926	42	359	<b>4 548</b>
<b>Total</b>	<b>221</b>	<b>3 926</b>	<b>42</b>	<b>3 159</b>	<b>7 348</b>
Courant au 31 décembre 2011.	-	-	-	3 590	3 590
Non courant au 31 décembre 2011.	193	4 113	-	285	4 591
<b>Total</b>	<b>193</b>	<b>4 113</b>	<b>-</b>	<b>3 875</b>	<b>8 181</b>

- (1) Au 31 décembre 2011, les provisions pour autres passifs incluent un montant de € 3 853 000 actualisés à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par NicOx dans le futur ; un montant de €3 222 000 au titre des coûts de restructuration à verser au personnel suite à la décision de réduire les effectifs de Sophia-Antipolis (France) et de la filiale italienne (Bresso) en 2011 et en 2010 (cf. note 3.1.1 Coûts de restructuration liés au personnel) ; ainsi qu'un montant de € 653 000 équivalent à \$ 845 000 provisionnés au titre du coût de la location des bureaux de la filiale américaine jusqu'au terme des baux dans l'hypothèse d'une sous-location à au cours de l'année 2012 (cf. note 3.1.2 Coûts de fermeture des bureaux américains). Bien qu'elles aient été classées respectivement en courant et non courant les provisions pour charge à payer à la Société Nitromed et la provision pour restructuration liées aux locaux de la filiale américaine font l'objet d'une incertitude quant à l'échéance de leur dénouement (cf. note 3.2 « Actifs incorporels » et 3.1 « Coûts de restructuration »).
- Au cours de l'année 2011, une provision de € 260 000 a été comptabilisée en provision pour charge au titre d'un accord transactionnel conclu avec le Président Directeur Général de la Société prévoyant le paiement à l'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (organisme de retraite italien) des sommes nécessaires au rachat de droits à retraite pour une période maximale de 6 ans et 9 mois. Cet accord est intervenu dans le contexte où la Société n'a pas cotisé à des caisses de retraite au bénéfice du Président Directeur Général entre mars 1996 et décembre 2002.

**16.1. 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. L'impact sur le résultat au titre du régime de retraite s'élève à € 28 000 au 31 décembre 2011 et à € 13 000 au 31 décembre 2010. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2011 s'élève à € 193 000 et à € 221 000 au 31 décembre 2010.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

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	
	2011	2010
Taux d'actualisation (1).....	4.60%	4.68%
Augmentations futures des salaires .....	3 %	3%
Tables de mortalité.....	INSEE 2010	INSEE 2008

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

	Au 31 décembre	
	2011	2010
Engagement à l'ouverture .....	221	234
Coût des services rendus .....	35	51
Coût financier .....	10	12
Gains et pertes actuariels.....	(73)	(76)
Engagement à la clôture.....	193	221

La charge de retraite négative sur les exercices 2011 et 2010 s'explique par l'annulation des provisions pour les salariés impactés par les restructurations en France.

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à € 1 018 000 au 31 décembre 2011 et à € 1 650 000 au 31 décembre 2010.

*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 2011 s'élève à € 317 000 et à € 314 000 au 31 décembre 2010.

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	
	2011	2010
Taux d'actualisation (1) .....	4,60%	4,68%
Augmentations futures des salaires.....	3%	3%
Inflation .....	2%	2%
Coût financier .....	10	15
Gains et pertes actuariels .....	(32)	(69)
Engagement à la clôture .....	<b>317</b>	<b>314</b>
	<b>2011</b>	<b>2010</b>
Engagement à l'ouverture.....	314	335
Coût des services rendus .....	25	33

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

Le coût des services rendus, coût financier, gains et pertes actuariels ont été comptabilisés en charge d'exploitation sur l'ensemble des périodes mentionnées.

## **17. PASSIFS EVENTUELS ET ENGAGEMENTS, LITIGES**

### **17.1. 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 douze 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 € 1 898 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2011.

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 dix huit 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 € 1 412 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2011. 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 2011.

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 2012, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 660 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2011.



En Novembre 2011 le Conseil d'administration a décidé qu'en cas de procédure de licenciement individuel ou collectif pour motif économique engagée avant le 1er janvier 2013 au sein de la société NicOx SA. les salariés impactés bénéficieront de l'ensemble des mesures visées dans le cadre du présent Plan de Sauvegarde de l'Emploi, soit au titre d'un nouveau PSE (licenciement pour motif économique de 10 salariés et plus), soit au titre de mesures sociales d'accompagnement (licenciement individuel ou licenciement collectif de moins de 10 salariés) sauf en ce qui concerne le régime social et fiscal des indemnités dont l'évolution probable est indépendante de la Société.

En décembre 2011, la société NicOx SRL a signé un accord avec les syndicats représentants les salariés prévoyant que dans le cas où les salariés perdraient leurs droits aux indemnités chômage en raison de la réduction de l'effectif de la société (moins de 15 salariés), la société garantira le paiement de la différence entre l'indemnité de chômage générale de l'INPS et l'indemnité due en cas de licenciement collectif, y compris les périodes éventuelles de contribution perdues. Il est également précisé que la garantie décrite ci-dessus s'applique uniquement à l'année 2012, dans le cas où la société serait amenée à mettre en place un nouveau projet de licenciement collectif postérieurement au mois de mars 2012.

### **17.2. Litiges avec les fournisseurs**

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Dipharma, la société a adressé au cours de l'exercice 2009 à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement. Aucun autre courrier n'a été adressé à la Société depuis cette date.

### **17.3. Litiges avec les salariés**

Au cours de l'année 2011, la Société NicOx.SA a reçu quinze convocations devant le Conseil de prud'hommes à la demande d'anciens salariés. Chacune des demandes a fait l'objet d'un examen à la clôture de l'exercice. La Société estime que ces demandes sont sans fondement et que les sommes auxquelles la Société pourrait éventuellement être condamnée à verser dans le cadre de ces litiges ne seraient pas significatives.

## **18. ENGAGEMENTS HORS BILAN**

### **18.1. 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.

### **18.2. Engagements donnés**

A la connaissance du Groupe, les engagements présentés 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 :

- 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. En novembre 2011, la société a informé le bailleur que le bail à échéance du 30 juin 2012 ne serait pas renouvelé.
- 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.
- 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 € 621 000 au taux de change du 31 décembre 2011). Afin de soutenir son développement, un nouveau bail pour de nouveaux locaux avait été signé par NicOx Inc. en novembre 2009. Ce bail d'une durée de 84 mois effectif au 1er février 2010 représente un montant total de USD 2 093 000 (soit € 1 617 000 au taux de change du 31 décembre 2011). Suite à la décision de fermer les bureaux de sa filiale américaine en septembre 2010, le Groupe cherche activement à sous-louer ses locaux aux Etats-Unis. Considérant qu'il est probable que les locaux soient sous-loués au cours de l'exercice 2011, le Groupe a comptabilisé dans ses comptes au 31 décembre 2010 une charge de € 588 000 sur la ligne « Autres charges » (soit \$ 786 000) correspondant au coût potentiel des locaux de la filiale américaine qui résulterait de la différence entre le produit d'une sous-location considérée par le Groupe comme probable au cours de l'année 2011 et l'engagement restant à supporter au titre de ces baux jusqu'à leur terme. Ces hypothèses ont été revues au cours de l'année 2011 et se sont soldées par une charge supplémentaire d'un montant de \$ 517 000 (soit € 400 000 au taux de change du 31 décembre 2011 (cf. note 3.1.2 Coût de fermeture des bureaux américains). L'hypothèse la plus probable retenue à la clôture de l'exercice 2011 est une sous location de ces locaux à compter d'Avril 2012.

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 795 000 en 2012, de € 1 116 000 entre 2013 et 2017 et de € 92 000 au-delà de 2017 soit un total de € 2 003 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2011 et 2010 s'élèvent respectivement à € 990 000 et à € 861 000.

*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. Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements ne sont pas significatives au 31 décembre 2011.

Les assurances et souscriptions documentaires ne sont pas retenues comme des engagements.

*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 peuvent être pluriannuels et comporter des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des universités ou des centres de recherche. Depuis la fin des études cliniques en 2008 sur le candidat médicament naproxcinod, les engagements de Recherche et Développement ne sont pas significatifs.

*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 naproxcinod jusqu'en 2014. En 2009, NicOx a également signé avec la société Capsugel un contrat pour la fabrication de capsules à échéance 2014. 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. Ces accords avaient pour objet de garantir le succès du lancement du naproxcinod. Au 31 décembre 2011, ces accords sont toujours en vigueur mais la société n'a aucun engagement financier en cours au titre de ces accords.

*e. 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 € 5 188 000 (au taux de change du 31 décembre 2011 pour les montants en dollars US et en livre sterling). 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.

*f. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires*

Le Groupe a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires, d'assistance à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, la Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à € 4 638 000 (au taux de change du 31 décembre 2011 pour les montants en dollar US).

*g. Contrats de conseil et d'assistance en matière de stratégie du Groupe*

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé un contrat d'assistance et de conseil financier portant sur un projet de croissance externe déterminé, projet qui est aujourd'hui caduc. Dans le cadre de ce contrat toujours en vigueur, la Société s'est engagée a

conclure avec ce prestataire un autre contrat d'assistance et de conseil financier pour toute autre opération de croissance externe significative qui interviendrait pendant la durée du contrat en vigueur ou dans un délai de 12 mois suivant son expiration, sous réserve que les conditions proposées dans le cadre de ce nouveau contrat soient conformes aux standards du marché.

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé avec une société suisse un contrat de conseil en stratégie et d'assistance pour la recherche de financements pour le développement de certains brevets détenus par NicOx, éventuellement au travers d'une tierce entité. Ce contrat d'une durée de douze mois prévoit outre des honoraires fixes non significatifs, des commissions assises sur les financements qui seraient potentiellement obtenus d'un montant cumulatif de 6%, 4% et 3% respectivement par tranches de € 5 000 000, € 10 000 000 et € 10 000 000 et de 2% au delà de € 20 000 000. Nonobstant ce qui précède, dans le cas où les financements seraient reçus d'entités européennes, les taux de ces commissions seraient de 3%, 2.5%, 2% respectivement par tranches de € 5000 000, € 10 000 000 € et € 10 000 000 et de 1.5% au-delà de € 20 000 000. Ces commissions seraient dues au titre des financements reçus pendant la durée du contrat et au cours des 12 mois suivants l'expiration du contrat.

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé un contrat avec une société américaine portant sur la fourniture de conseils en stratégie, d'assistance à la recherche de partenaires pour licencier certains brevets de NicOx et/ou de financements pour le développement de brevets détenus par NicOx. Ce contrat, à échéance du 31 décembre 2011, prévoit outre des honoraires fixes non significatifs, des commissions calculées sur les sommes versées dans le cadre d'accords de licence ou d'opérations de financement. Ainsi, les commissions assises sur les éventuels paiements au titre de licences des droits de propriété intellectuelle dans le monde entier à l'exclusion de certains pays d'Asie, s'élèveraient à montant cumulatif de 6% et 4% respectivement par tranches de \$ 10 000 000 et \$ 10 000 000 et de 2% au delà de \$ 20 000 000.

S'agissant d'éventuels financements externes versés pour le développement, éventuellement au travers d'une entité tierce, de certains brevets détenus par la Société, des commissions cumulatives seraient payées par la Société sur la base des sommes versées, comme suit :

(i) sommes versées par des investisseurs localisés en dehors de l'Europe : les taux des commissions s'élèveraient à 6% et 4% respectivement par tranches de \$ 10 000 000, \$ 10 000 000 € et 2% au-delà de \$ 20 000 000 ;(ii) sommes versées par des investisseurs localisés en Europe les taux de ces commissions seraient de 3% et 2% respectivement par tranches de \$ 10 000 000, \$ 10 000 000 et de 1% au-delà de \$ 20 000 000. Ces commissions seraient dues au titre des financements reçus pendant la durée du contrat et au cours de 12 mois suivants.

Au cours du second semestre 2011, la Société a conclu avec une Société allemande un contrat concernant la présentation d'une opportunité de croissance externe pour le Groupe. Le contrat prévoit qu'en cas de rachat ou de licence d'un actif de cette société cible avant le 30 juin 2013, la Société paierait à la Société allemande des honoraires calculés sur la valeur de la transaction, comme suit : 5% sur la première tranche de €3 millions, 4% sur la seconde

tranche de €3 millions, 3% sur la troisième tranche de €3 millions, 2% sur la quatrième tranche de €3 millions et 1% sur toute somme au-delà de €12 millions. La valeur de la transaction s'entend de toute somme payée par NicOx, en argent, actions, redevance de licence et pourcentage des ventes, à l'exclusion des paiements au titre de l'achat de produits finis (dans ce cas, dès lors que la transaction ne prévoit pas de redevances sur les ventes desdits produits, la Société verserait à la Société allemande 0,1% des ventes par NicOx dudit produit fini).

Au cours du second semestre 2011, la Société a conclu avec une société américaine un contrat portant sur la recherche et l'évaluation d'opportunités de croissance externe qui a pris fin le 30 novembre 2011. Ce contrat prévoyait, outre des honoraires fixes mensuels pendant sa durée, des honoraires de résultat, comme suit, qui seraient dus si la Société réalisait une ou plusieurs opérations de croissance externe identifiées dans le cadre du contrat avant le 30 novembre 2012 : 10% de la valeur de chaque opération, jusqu'à USD 500 000 ; 5% de la valeur de l'opération, entre USD 500 000 et USD 6 millions, 1% de la valeur de l'opération, au-delà de USD 6 millions. Les éléments de prix versés plus de trois ans après la clôture de l'opération ne seraient pas pris en compte pour le calcul de ces honoraires de résultat. Pour certaines opportunités nommément désignées, le contrat prévoit, dans certains cas, des honoraires de résultat réduits de 50% et dans d'autres le paiement d'un honoraire fixe de USD 50 000.

#### *h. Contrats de licence*

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. Il n'y a pas d'impact dans les comptes consolidés au 31 décembre 2011 au titre de cet accord.

### **19. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL**

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. A court terme l'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses ressources de trésorerie en ciblant ses activités avec soin. Dans le but d'atteindre son objectif global de transformation en société de développement pharmaceutique à perspective commerciale, NicOx a défini des priorités stratégiques. NicOx étudie des opportunités d'opérations de fusion-acquisition ou d'acquisition ou de prise de licence de produits. Le Groupe cible des produits à un stade avancé de développement ou commercialisés dans certains domaines spécialisés identifiés comme présentant un potentiel de croissance. Le Groupe explore également différentes options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes prometteurs à un stade précoce afin d'exploiter de façon optimale le potentiel de la plate-forme de recherche de libération

d'oxyde nitrique tout en conservant sa position de trésorerie pour investir dans de nouveaux domaines. Enfin, la Groupe examine ses interactions avec les autorités réglementaires américaines et européennes pour le naproxinod.

## 20. 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 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 2011 environ 16% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, et respectivement 84% en euros.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. Toutefois au 31 décembre 2011 les engagements de NicOx exprimés en dollars vis-à-vis de tiers ne sont pas significatifs et le Groupe ne détient pas de créances libellées en dollars. 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. La direction ayant décidé de fermer les bureaux de sa filiale américaine en septembre 2010 (cf note 5.4 – Autres charges), tout en conservant l'existence de la Société comme entité dormante, les actifs et passifs correspondants ne sont pas significatifs, et les fluctuations de l'euro par rapport au dollar n'ont pas d'impact sur les capitaux propres du Groupe.

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.

### *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 pas 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 pas 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. Le Groupe détient à ce jour des équivalents de trésorerie exclusivement constitués de bons d'état ou de fonds communs de placements répondant à une contrainte de notation minimale de l'émetteur allant de BBB- à AAA dans les échelles de notation de Standard & Poors, Moody's et Fitch.

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 2011**

**En milliers d'euros**

---

## COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

	Titres disponibles à la vente	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Total Bilan
Actifs financiers non courants	-	263	-	263
Autres débiteurs	-	1 790	-	1 790
Actifs financiers courants	-	-	-	-
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	93 136	93 136
<b>Total</b>	-	<b>2 053</b>	<b>93 136</b>	<b>95 189</b>

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 2011.

## 21. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

### 21.1. Engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

Le 21 décembre 2011, le Conseil d'administration a décidé que NicOx S.A. prendra en charge, pendant une durée expirant le 31 décembre 2012, le coût d'éventuelles mesures de restructuration de sa filiale NicOx Research Institute Srl (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les éventuelles mesures de restructuration prises par la filiale, dans la limite d'un montant de €1 500 000. Cet engagement annuel et remplace un précédent engagement pris le 27 octobre 2011 avec le même objet, mais limité à un montant maximum de € 1 300 000. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 décembre 2011, sera soumis à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

Le 15 juin 2011, la Société a conclu avec Michele Garufi un accord transactionnel mettant fin à un litige concernant le non paiement par la Société de cotisations patronales aux caisses de sécurité sociale et de retraite entre mars 1996 et décembre 2002, période au cours de laquelle Michele Garufi exerçait déjà les fonctions de Président Directeur Général. Aux termes de cette transaction, la Société s'est engagée à verser directement à l'INPS (organisme de retraite italien) les sommes nécessaires au rachat, au bénéfice de Michele Garufi, de droits à retraite correspondant à une période maximale de 6 ans et 9 mois, dans la limite de €200 000, étant précisé que les taxes, charges et cotisations patronales qui seraient dues par la Société ne sont pas incluses dans ce maximum de €200 000 et dès lors s'y ajouteront, le cas échéant. Cette convention a été autorisée préalablement à la signature par le Conseil d'administration du 15 juin 2011 et sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011. Elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011.

Le Conseil d'administration s'est engagé le 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008). 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. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, sera soumis à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

### **21.2. Engagements soumis à l'approbation de précédentes assemblées générales ordinaires et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice.**

Un accord de confidentialité a été conclu le 5 octobre 2010 entre NicOx et SpePharm Holding BV, société néerlandaise, dans le contexte de discussions en vue d'une éventuelle alliance stratégique entre les deux entités. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et SpePharm Holding BV ont un mandataire social commun, Jean-François Labbé. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 29 juillet 2010, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 19 octobre 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.

Le 29 juillet 2010, le Conseil a décidé que NicOx S.A. prendra en charge, pendant une durée d'une année expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc. dans la limite d'un montant maximum de €3 millions et de NicOx Research Institute Srl dans la limite d'un montant maximum de €2 millions. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes le 29 juillet 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.

Un accord de confidentialité a été conclu le 4 février 2010 entre NicOx et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc., société américaine, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord pour l'acquisition des actions de Xanodyne par NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc. ont un mandataire social commun, Vaughn Kailian. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 17 décembre 2009, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 16 février 2010 et approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.

Un contrat de consultant avec Bengt Samuelsson, administrateur de la Société, a été conclu le 25 février 2009 pour un montant annuel de 30 000 euros. Cet accord porte sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat a pris fin le 28 février 2011. Cette convention, 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 a été approuvée par l'assemblée du 16 juin 2010.

Un accord de confidentialité a été conclu le 29 septembre 2008 entre NicOx et Relivia Srl, une 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.

Le conseil d'administration du 3 avril 2008 s'est engagé au bénéfice du Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement, qui est resté en vigueur jusqu'au 15 juin 2011 date à laquelle il a été remplacé par un engagement en les mêmes termes présenté au point 15.1, prévoyait qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il aura pu 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 n'était réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne lui aurait été versée. Le montant de l'indemnité se serait élevé 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.

Un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), conclu le 28 mai 2006 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 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, 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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

Un accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB et ses amendements, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires a été conclu le 15 janvier 2003. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés. Les conventions conclues entre NicOx S.A. et Biolipox, devenue Orexo AB, du 15 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 montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (6 personnes jusqu'au 23 Août 2011 puis 5 personnes au 31 décembre 2011 contre 8 personnes en 2010 jusqu'au 16 décembre puis 7 personnes au 31 décembre) et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2011 et 2010) hors charges sociales se répartit comme suit :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2011	2010
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme <sup>(1)</sup> .....	(1 250)	(1 462)
Avantages postérieurs à l'emploi .....	(148)	(164)
Autres avantages à long terme .....	(3)	(13)
Paiements en actions .....	(294)	(721)
<b>Total .....</b>	<b>(1 695)</b>	<b>(2 360)</b>

(1) dont € 22 000 versés à un administrateur en 2011 et € 177 000 versés à deux administrateurs en 2010.

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 0 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 € 1 351 000 et € 1 013 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2011. Par ailleurs, dans le cas où le bénéficiaire mandataire social serait révoqué en 2011, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 660 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2011.

Au 31 décembre 2011, 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 :

## COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2011

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Options de souscription d'actions .....	3,49	83 500	100 212	30/01/12
Actions gratuites .....	-	74 000	83 694	-
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

## 22. LISTE DES PRINCIPALES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2011

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

## 23. EVÉNEMENTS POST CLOTURE

Un contrat de sous-location des bureaux du 20 Independence (bail à échéance 2017) pour la durée restant à courir du bail et à effet du 1er avril 2012 est en cours de signature, étant précisé que le sous loyer ne serait du qu'à compter du 1er octobre 2012. Les hypothèses retenues dans les comptes consolidés au 31 décembre 2011 pour le calcul des provisions de loyers à payer sont conformes aux termes du contrat (cf. Note 3.1.2 Coût de fermeture des bureaux américains).

En Février 2012, NicOx SRL a informé le bailleur que le bail à échéance du 31 Août 2012 pour la location de ses bureaux et de son laboratoire ne serait pas renouvelé.

## **20.4 Vérification des informations historiques annuelles**

NicOx  
Exercice clos le 31 décembre 2011

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

**DELOITTE & ASSOCIES**

Les Docks Atrium 10.4  
10, place de la Joliette  
B.P. 64529  
13567 Marseille Cedex 02

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

**ERNST & YOUNG Audit**

400, promenade des Anglais  
B.P. 33124  
06203 Nice Cedex 3  
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie  
régionale de Versailles

**NicOx**

Exercice clos le 31 décembre 2011

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

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 2011, 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.

## II. Justification des appréciations

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

### *Estimations comptables*

Les notes 2.1 (« Immobilisations incorporelles et amortissements ») et 2.8 (« Provisions pour risques et charges ») de l'annexe des comptes annuels mentionnent les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant respectivement les actifs incorporels, les coûts de restructuration et les litiges salariés.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements ; à revoir par sondages les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes 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 vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Marseille et Nice, le 28 février 2012

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Anis Nassif



NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

<b>ACTIF</b>	<b>Notes</b>	<b>Brut</b>	<b>Amortissements (CF. note 2.2) &amp; provisions</b>	<b>Net exercice [12 mois]</b>	<b>Net Précédent exercice [12 mois]</b>
Frais d'établissement		58 278	58 278	-	-
Logiciels		875 697	774 476	101 221	355 644
Brevets		6 000 000	6 000 000	-	-
Autres immobilisations incorporelles		1 687	-	1 687	1 687
Immobilisations incorporelles	2.1	6 935 662	6 832 754	102 908	357 331
Autres immobilisations corporelles	2.2	1 174 513	979 562	194 951	514 076
Autres immobilisations financières	2.3	1 126 846	-	1 126 846	1 126 975
<b>TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE</b>		<b>9 237 021</b>	<b>7 812 316</b>	<b>1 424 705</b>	<b>1 998 382</b>
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	242	-	242	22 440
Créances clients et comptes rattachés	2.4	386	-	386	374
Autres créances	2.4	3 926 615	167 725	3 758 890	4 348 363
Valeurs mobilières de placement	2.5 - 2.8	91 043 397	-	91 043 397	105 263 470
Disponibilités	2.5	883 375	-	883 375	1 475 683
Charges constatées d'avance	2.6	79 066	-	79 066	189 811
<b>TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT</b>		<b>95 933 081</b>	<b>167 725</b>	<b>95 765 356</b>	<b>111 300 141</b>
Ecart de conversion actif	2.10	1 858	-	1 858	274
<b>TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION</b>		<b>1 858</b>	<b>-</b>	<b>1 858</b>	<b>274</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>		<b>105 171 960</b>	<b>7 980 041</b>	<b>97 191 919</b>	<b>113 298 798</b>

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

PASSIF	Notes	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Capital social	2.7	14 563 133	14 509 268
Primes d'émission	2.7	383 565 449	383 619 314
Réserves Réglementées	2.7	-	-
Report à nouveau	2.7	(300 173 142)	(256 965 078)
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>		<b>(15 928 625)</b>	<b>(43 208 065)</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES</b>		<b>82 026 815</b>	<b>97 955 439</b>
Provisions pour risques	2.8	1 859	42 274
Provisions pour charges	2.8	6 442 839	6 089 247
<b>PROVISIONS POUR RISQUES &amp; CHARGES</b>		<b>6 444 698</b>	<b>6 131 521</b>
Avances conditionnées		-	-
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>		<b>-</b>	<b>-</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Emprunts et dettes financières divers	2.9	-	-
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	912 913	1 478 410
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 035 487	1 812 688
Autres dettes	2.9	6 650 477	5 141 440
Produits constatés d'avance	-	-	-
<b>TOTAL DES DETTES</b>		<b>8 598 877</b>	<b>8 432 538</b>
Ecart de conversion Passif	2.10	121 529	779 300
<b>TOTAL DU PASSIF</b>		<b>97 191 919</b>	<b>113 298 798</b>

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.13	-	3 181	27 714
Production vendue (services)	2.13	-	155 106	315 401
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES</b>			<b>158 287</b>	<b>343 115</b>
Subvention d'exploitation				-
Redevances pour concessions de brevet				-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			88 136	90 097
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.13		20 239	7 590 188
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			<b>266 662</b>	<b>8 023 400</b>
Achat de marchandises			(4 417)	(27 714)
Autres achats et charges externes			(9 369 268)	(30 849 494)
Impôts, taxes et versements assimilés			(209 462)	(374 627)
Salaires et traitements			(3 682 706)	(6 588 836)
Charges sociales			(1 891 849)	(2 390 715)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(313 621)	(403 592)
Dotations aux provisions sur immobilisations			(251 620)	(64 896)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(13 890)	(153 836)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(17 728)	(119 507)
Autres charges			(150 658)	(245 718)
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>(15 905 219)</b>	<b>(41 218 935)</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>(15 638 557)</b>	<b>(33 195 535)</b>
Autres intérêts et produits assimilés			-	-
Reprises sur provisions et transferts de charges			-	46 353
Différences positives de change			860 279	387 577
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			275 572	304 560
Dotations financières aux amortissements et provisions			(1 585)	(274)
Intérêts et charges assimilées			(134 263)	(82 156)
Différences négatives de change			(176 609)	(677 318)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			-	-
<b>RESULTAT FINANCIER</b>			<b>823 394</b>	<b>(21 258)</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>(14 815 163)</b>	<b>(33 216 793)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion				1 156
Produits exceptionnels sur opérations en Capital				736
Reprises sur provision et transfert de charges			1 634 000	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.14		(1 586 104)	(10 234 003)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital			(2 638)	(4 699)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions			(2 025 139)	(1 877 868)

**NicOx S.A.****COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011**

<b>COMPTE DE RESULTAT (suite)</b>	<b>Notes</b>	<b>Export</b>	<b>Exercice [12 mois]</b>	<b>Exercice Précédent [12 mois]</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>			<b>(1 979 881)</b>	<b>(12 114 678)</b>
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			866 419	2 123 406
TOTAL DES PRODUITS			3 902 932	8 763 782
TOTAL DES CHARGES			(19 831 557)	(51 971 847)
<b>PERTE</b>			<b>(15 928 625)</b>	<b>(43 208 065)</b>

## 1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

### 1.1. Nature de l'activité

NicOx S.A. (« la Société »), Société mère du Groupe, 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.

NicOx S.A. est une société centrée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de candidats-médicaments. La Société exploite sa plate-forme de R&D brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le but de développer un portefeuille de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) pour le traitement potentiel de maladies inflammatoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques. Le portefeuille de la Société comprend plusieurs NEMs donneuses d'oxyde nitrique qui sont en développement en interne ou avec des partenaires, dont Merck (connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada), Bausch + Lomb et Ferrer.

Le portefeuille de produits de la Société inclut le naproxcinod pour le traitement potentiel des signes et symptômes de l'arthrose. En juillet 2011, la Société a fait appel de la décision de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) de ne pas approuver le dossier de *New Drug Application* (NDA) du naproxcinod. En avril 2011, NicOx a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod en Europe et évalue actuellement différentes options. Le portefeuille de produits inclut également le BOL-303259-X (NCX 116), donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010 pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb conduit actuellement une étude de phase 2b dont les résultats préliminaires sont attendus au premier trimestre 2012.

Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod en juillet 2010, la Société a fermé les bureaux de sa filiale américaine et a lancé un plan de restructuration en Europe fin 2010. La mise en œuvre d'un deuxième projet de réorganisation a été annoncée en novembre 2011. La Société a établi les priorités stratégiques suivantes : gérer efficacement ses ressources de trésorerie en ciblant ses activités avec soin, rechercher des options alternatives de financement pour le développement de certains programmes à un stade précoce de développement, poursuivre les activités de recherche dans les domaines les plus prometteurs, évaluer différentes options pour le naproxcinod en Europe avec l'assistance de son partenaire Ferrer et examiner ses interactions avec la FDA américaine.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers au 31 décembre 2011, le 28 février 2012. 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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

Les états financiers ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation. A la clôture de l'exercice 2011, 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 autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes », la Société n'ayant pas obtenu d'AMM à ce jour sur l'un de ses produits.

*Frais d'établissement*

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

*Logiciels et brevets*

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques et un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2011.

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.

*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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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 et par les titres de participation dans les filiales de la Société.

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 engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

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.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

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



COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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 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.

- 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.

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

### 2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles En €	01.01.11	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	31.12.11
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (1)	6 872 035	3 662	-	6 875 697
Autres immobilisations incorporelles en cours	1 687	6 166	6 166	1 687

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

<b>Total des immobilisations incorporelles</b>	<b>6 932 000</b>	<b>9 828</b>	<b>6 166</b>	<b>6 935 662</b>
--	------------------	--------------	--------------	------------------

<b>Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles</b>	<b>01.01.11</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31.12.11</b>
<b>En €</b>				

Frais d'établissement	58 278	-	-	-
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (2)	6 516 390	258 086	-	6 774 476

<b>Total amortissement des immobilisations incorporelles</b>	<b>6 574 668</b>	<b>258 086</b>	<b>-</b>	<b>6 832 754</b>
--	------------------	----------------	----------	------------------

(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. La Société ayant jugé probable la réalisation par NicOx d'au moins un des critères prévus au contrat comme élément déclencheur du versement supplémentaire de € 4 000 000, la Société a provisionné le montant additionnel à verser à la Société Nitromed sur la ligne « Provisions pour charges » dans ses comptes en 2009 en contrepartie du poste « immobilisations incorporelles. Toutefois une incertitude demeure sur l'échéance de réalisation de ces critères. 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* ».

(2) 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, la Société ayant décidé jusqu'à présent d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-médicament naproxinod, et en tenant compte des incertitudes entourant la probabilité d'obtenir l'autorisation de commercialisation en Europe pour le candidat médicament naproxinod, principal candidat médicament développé par la Société, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction a décidé de les déprécier intégralement. Leur valeur fait l'objet d'un suivi et tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant. Au 31 décembre, la Société ne dispose pas d'éléments justifiant la reprise de cette provision. En outre, si la Société ne devait pas verser à Nitromed la somme de € 4 000 000 supplémentaire prévue au contrat du fait de l'absence de la réalisation des critères pour le paiement de cette somme, la Société serait amenée à annuler la dette correspondante à concurrence de la somme non payée soit € 4 000 000.

## 2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>01.01.11</b>	<b>Acquisitions</b>	<b>Cessions et mises au rebut</b>	<b>31.12.11</b>
<b>En €</b>				

Installations générales, agencements	409 816	-	-	409 816
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	778 822	76 062	160 731	694 153
Autres immobilisations corporelles en cours	93 759	1 399	24 613	70 544

<b>Total des immobilisations corporelles</b>	<b>1 282 397</b>	<b>77 461</b>	<b>185 345</b>	<b>1 174 513</b>
--	------------------	---------------	----------------	------------------

<b>Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles</b>	<b>01.01.11</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31.12.11</b>
<b>En €</b>				

Installations générales, agencements (1)	156 375	40 970	-	197 345
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules (1)	547 050	316 578	148 646	714 982
Immobilisations en cours	64 896	650 633	648 294	67 235

<b>Total amortissement des immobilisations corporelles</b>	<b>768 321</b>	<b>1 008 181</b>	<b>796 940</b>	<b>979 562</b>
--	----------------	------------------	----------------	----------------

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

(1) Au cours du mois de novembre 2011, la Société NicOx SA a mis fin au bail de location de ses locaux de Sophia Antipolis à échéance du 30 juin 2012. La Société a révisé en conséquence la juste valeur des immobilisations impactées par cette décision ce qui l'a conduit à déprécier les agencements de ses locaux ainsi qu'une partie du mobilier pour un montant de € 149 000.

**2.3 Immobilisations financières**

<b>Immobilisations financières</b> <b>En €</b>	<b>01.01.11</b>	<b>Acquisitions</b>	<b>Cessions</b>	<b>31.12.11</b>
Dépôts & cautionnements	117 315	1 726	1 855	117 186
Autres participations acquisitions	1 009 660	-	-	1 009 660
Prêt et intérêts sur prêts	-	-	-	-
<b>Total des immobilisations financières</b>	<b>1 126 975</b>	<b>1 726</b>	<b>1 855</b>	<b>1 126 846</b>

Les immobilisations financières courantes sont composées exclusivement de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société et aux titres de participation de la Société dans ses filiales. Les immobilisations financières ne font l'objet d'aucune dépréciation au 31 décembre 2011.

**2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice**

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

<b>Créances</b> <b>En €</b>	<b>Total</b>	<b>A moins d'un an</b>	<b>A plus d'un an</b>
Avances et acomptes	242	242	-
Autres créances clients	386	386	-
Personnel et comptes rattachés	2 792	2 792	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	135 823	135 823	-
Etat, crédit d'impôt recherche	866 419	866 419	-
Créances sur filiale	2 919 564	2 919 564	-
Débiteurs divers	2 017	2 017	-
<b>Total créances</b>	<b>3 927 243</b>	<b>3 927 243</b>	<b>-</b>

**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 € 91 926 772 et à € 106 739 000 respectivement au 31 décembre 2011 et 2010. Les valeurs mobilières de placements s'élèvent à € 91 043 397 au 31 décembre 2011 et sont investies en bons de trésorerie d'état et en fonds communs de placement monétaires 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. L'échéance recommandée de ces placements est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux est très faible.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à € 1 156 113 et € 486 514 respectivement au 31 décembre 2011 et 2010. Au 31 décembre 2011, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

**2.6 Charges constatées d'avance**

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance En €	Au 31 décembre 2011
Frais de recherche et développement	50 141
Assurances	5 543
Loyer à payer	2 038
Activité promotionnelle	-
Divers	17 812
Maintenance	3 532
<b>Total charges constatées d'avance</b>	<b>79 066</b>

**2.7 Capitaux propres**

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2011, le capital social est composé de 72 815 665 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2 entièrement libérées.

*Capital Autorisé*

	Au 31 décembre	
	2011	2010
Actions ordinaires de € 0,2 chacune .....	72 815 665	72 546 341

*Actions ordinaires émises et entièrement libérées*

	En nombre d'actions	En €
Au 1 <sup>er</sup> janvier 2010 .....	72 168 284	14 433 657
Au 01 janvier 2011 .....	72 546 341	14 509 268
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice .....	269 324	53 865
<b>Au 31 décembre 2011.....</b>	<b>72 815 665</b>	<b>14 563 133</b>

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

Actions ordinaires	Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
-----------------------	----------------------------	--------------------	----------------------------------

## COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

	Nombre	Montant			
Au 31 décembre 2010	72 546 341	14 509 268	383 619 314	(300 173 143)	97 955 439
Emission d'actions par voie d'offre privée	-	-	-	-	-
Frais sur augmentation de capital par voie de placement privé	-	-	-	-	-
Emission d'actions par voie d'offre publique	-	-	-	-	-
Frais sur augmentation de capital par offre publique	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par voie d'instruments de KP	269 324	53 865	(53 865)	-	-
Résultat de l'exercice	-	-	-	(15 928 625)	(15 928 625)
Au 31 décembre 2011	72 815 665	14 563 133	383 565 449	(316 101 767)	82 026 815

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 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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.

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 et expirera le 16 Aout 2012.

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 17 février 2010, 191 600 options de souscriptions d'actions ont été attribuées à des salariés à un prix d'exercice de € 5,53. Afin de se conformer à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, le conseil d'administration du 17 février 2010 a décidé de conditionner l'acquisition définitive de ces options de souscriptions d'actions à la constatation à l'issue de l'année 2011 de la réalisation, à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011. Le 21 décembre 2010 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2010 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les options de souscription d'actions attribuées au cours du premier semestre 2010 ont été annulées.

Le 28 janvier 2011, 25 200 options de souscriptions d'actions ont été attribuées à des salariés à un prix d'exercice de € 2,25. Toutefois, conformément à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, l'acquisition définitive des options de souscription d'actions est conditionnée à la réalisation de critères de performance. Ainsi l'acquisition des options de souscription d'actions attribuées en 2011 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2012 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2011 et 2012. Le 21 décembre 2011 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2011 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les options de souscription d'actions attribuées au cours du premier semestre 2011 ont été annulées.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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	Options Exercées	Nombre d'actions correspondant aux options exercées	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1)
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :</b>									
30/01/2006	311 000	30-janv-09	29-janv-12	3,49	83 700	153 567	73 733	86 081	184 328
25/07/2006	36 600	25-juil-09	24-juil-12	9,98	23 700	12 900	-	-	15 486
25/10/2006	52 000	25-oct-09	24-oct-12	11,44	35 200	16 800	-	-	20 166
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	36 600	15 100	-	-	17 079
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	57 700	36 900	-	-	41 738
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	7 500	7 500	-	-	8 483
<b>Sous total</b>	<b>560 900</b>				<b>244 400</b>	<b>242 767</b>	<b>73 733</b>	<b>86 081</b>	<b>287 280</b>
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :</b>									
26/10/2007	61 500	26-oct.-10	25-oct.-13	16,62	55 500	6 000	-	-	6 786
18/12/2007	18 000	18-déc.-10	17-déc.-13	12,26	12 000	6 000	-	-	6 786
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	38 100	30 700	-	-	34 728
03/04/2008	8 100	3-avr.-11	2-avr.-14	9,37	8 100	-	-	-	0
29/05/2008	15 000	29-mai-11	28-mai-14	11,70	15 000	-	-	-	0
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	11 100	4 200	-	-	4 751
<b>Sous total</b>	<b>186 700</b>				<b>139 800</b>	<b>46 900</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>53 051</b>
	<b>747 600</b>				<b>384 200</b>	<b>289 667</b>	<b>73 733</b>	<b>86 081</b>	<b>340 331</b>

(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.

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

	Au 31 décembre 2011	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période .....	791 161	7,68
Attribuées pendant la période .....	25 200	2,25
Annulées pendant la période .....	200 347	11,21
Exercées pendant la période .....	-	-
Expirées pendant la période .....	326 347	4,09
En circulation à la fin de la période <sup>(1)</sup> .....	289 667	8,80
Exercables à la fin de la période .....	289 667	8,80

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

- (2) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 9 mois au 31 décembre 2011 et de 3 ans en 2010.

2.7.3 Bons de souscription d'actions

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les bons de souscription d'actions en circulation:

<b>Date de l'autorisation</b>	<b>Juin 2006</b>	<b>Mai 2007</b>	<b>Mai 2008</b>	<b>Juillet 2009</b>
Bénéficiaires	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 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	1 <sup>er</sup> juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (1)	-	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.

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

	<b>Au 31 décembre 2011</b>	
	<b>Nombre d'options</b>	<b>Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €</b>
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	560 000	13,39
Attribuées pendant la période.....	-	-
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	140 000	11,75
En circulation à la fin de la période.....	420 000	13,94
Exercçables à la fin de la période.....	420 000	13,94



COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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.

Il n'y a pas eu d'attribution de bons de souscription d'action au cours des exercices 2011 et 2010.

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 € 4 868 000 et à € (0) au 31 décembre 2011 contre € 5 057 000, et à € (0) au 31 décembre 2010.

2.7.4 - Actions gratuites

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 de la société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre 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 les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions doit être soumise à des conditions de performance qui sont définies par le Conseil d'Administration à la date d'attribution. L'Autorisation d'attribuer des actions gratuites octroyées au conseil le 17 juin 2009 par l'Assemblée générale a expiré le 17 Août 2011.

Le 17 février 2010, 451 900 actions gratuites ont été attribuées à des salariés et à un mandataire social. Afin de se conformer à la recommandation du code AFEP-MEDEF en application de la loi du 3 juillet 2008, le Conseil d'Administration du 17 février 2010 a décidé de conditionner l'acquisition définitive de ces actions gratuites à la constatation à l'issue de l'année 2011 de la réalisation, à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011. Le 21 décembre 2010 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2010 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les actions gratuites attribuées au cours du premier semestre 2010 ont été annulées.

Le 28 janvier 2011, 339 800 nouvelles actions gratuites ont été attribuées à des salariés et à un mandataire social en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale le 17 juin 2009. Le Conseil d'Administration du 28 janvier 2011 a reconduit les critères de performance précédemment appliqués à l'attribution du 17 février 2010 à savoir la réalisation par la Société de ses objectifs à hauteur de 70%, l'année de l'attribution et l'année suivant l'attribution, soit les années 2011 et 2012 pour l'attribution du 28 janvier 2011. Le 21 décembre 2011 le Conseil d'Administration a acté que les objectifs 2011 de la Société n'avaient pas été atteints à la hauteur de 70%. De ce fait, les actions gratuites attribuées le 28 janvier 2011 ont été annulées.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2011, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Nombre d'actions en circulation	Actions Acquisées	Autorisation AG
<b>Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :</b>							
23/05/2007	A	189 900	23-mai-09	41 000	0	148 900	22/05/2007
23/05/2007	B	155 900	23-mai-11	47 200	0	122 934	22/05/2007
27/07/2007	A	50 000	27-juil-09	0	0	50 000	22/05/2007
18/12/2007	A	15 000	18-déc-09	0	0	16 965	22/05/2007

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

23/01/2008	A	162 800	23-janv-10	33 700	0	145 993	22/05/2007
23/01/2008	B	105 000	23-janv.-12	37 800	75 995	0	22/05/2007
29/05/2008	B	12 000	29-mai-12	12 000	0	0	22/05/2007
25/07/2008	A	14 000	25-juil.-10	0	0	15 834	22/05/2007
25/07/2008	B	7 000	25-juil.-12	4 000	3 393	0	22/05/2007
21/10/2008	A	5 800	21-oct.-10	0	0	6 558	22/05/2007
21/10/2008	B	1 800	21-oct.-12	0	2 035	0	22/05/2007
22/01/2009	A	223 500	22-janv.-11	98 300	0	141 577	22/05/2007
22/01/2009	B	147 500	22-janv.-13	66 500	91 596	0	22/05/2007
02/04/2009	B	13 600	2-avr.-13	13 600	0	0	22/05/2007

**Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :**

28/07/2009	A	4 360	28-juil.-11	100	0	4 814	17/06/2009
28/07/2009	B	9 000	28-juil.-13	9 000	0	0	17/06/2009
17/02/2010	A	234 200	17-févr.-12	234 200	0	0	17/06/2009
17/02/2010	B	217 700	17-févr.-14	217 700	0	0	17/06/2009
28/01/2011	A	196 600	28-janv.-13	196 600	0	0	17/06/2009
28/01/2011	B	143 200	28-janv.-15	143 200	0	0	17/06/2009

<b>TOTAL</b>		<b>1 908 860</b>		<b>1 154 900</b>	<b>173 019</b>	<b>653 575</b>	
--------------	--	------------------	--	------------------	----------------	----------------	--

(1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, la totalité des 173 019 actions en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, 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 83 694 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.

## 2.8 Provisions pour risques et charges

La Société dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés. 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. L'impact sur le résultat au titre du régime de retraite s'élève à € 28 000 au 31 décembre 2011 et à € 13 000 au 31 décembre 2010. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2011 s'élève à € 193 000 et à € 221 000 au 31 décembre 2010.

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	
	2011	2010
Taux d'actualisation (1).....	4.60%	4.68%
Augmentations futures des salaires .....	3 %	3%
Tables de mortalité.....	INSEE 2010	INSEE 2008

(2) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

Au 31 décembre	
2011	2010

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

Engagement à l'ouverture .....	221	234
Coût des services rendus .....	35	51
Coût financier .....	10	12
Gains et pertes actuariels.....	(73)	(76)
Engagement à la clôture.....	193	221

La charge de retraite négative sur les exercices 2011 et 2010 s'explique par l'annulation des provisions pour les salariés impactés par les restructurations.

Au cours de l'année 2011, NicOx.SA a reçu quinze convocations devant le Conseil de prud'hommes à la demande d'anciens salariés. Ces demandes sont toutes liées au licenciement collectif pour motif économique conduit par la Société en 2010 et se chiffrent à 2 927 000 € pour l'ensemble des demandes. La Société estime que le motif économique de ce licenciement est avéré et qu'elle a respecté la réglementation applicable, de sorte qu'elle considère que ces demandes sont sans fondement. Par conséquent la Société n'a comptabilisé aucune provision au titre de ces demandes dans ses comptes au 31 décembre 2011.

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

<b>Provisions inscrites au bilan</b>	<b>01.01.11</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31.12.11</b>
<b>En €</b>				
<u>Provisions pour risques et charges</u>				
Provision pour litige	42 000	-	(42 000)	-
Provision pour perte de change sur dettes et créances	274	1 584	-	1 858
Provisions pour retraite	221 247	17 728	(46 136)	192 839
Provision pour restructuration (2)	1 868 000	1 756 000	(1 634 000)	1 990 000
Autres provisions pour charges (1)	4 000 000	260 000	-	4 260 000
<u>Provisions pour actif circulant</u>	153 836	13 890		167 726
<b>Total des provisions inscrites au bilan</b>	<b>6 285 357</b>	<b>2 049 202</b>	<b>(1 722 136)</b>	<b>6 612 423</b>

(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 2010, le poste « autres provisions pour charges » inclus le paiement additionnel de € 4 000 000 à effectuer à la société Nitromed en fonction de la réalisation de ces critères, la Société ayant estimé leur réalisation probable. Les autres provisions pour charges incluent également un montant de € 260 000 € au titre d'un accord transactionnel conclu avec le Président Directeur Général de la Société prévoyant le paiement à l'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (organisme de retraite italien) des sommes nécessaires au rachat de droits à retraite pour une période maximale de 6 ans et 9 mois. Cet accord est intervenu dans le contexte où la Société n'a pas cotisé à des caisses de retraite au bénéfice du Président Directeur Général entre mars 1996 et décembre 2002.

(2) Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation aux Etats-Unis de son candidat médicament naproxinod, et suite au retrait du dossier de demande d'autorisation de Mise sur le marché (AMM) du naproxinod en Europe, la Société a décidé de réduire ses effectifs en 2010 et en 2011 afin de recentrer ses activités et de préserver sa trésorerie. Cette restructuration s'est soldée par une diminution significative des effectifs de NicOx SA en décembre 2010 et 2011. A la clôture de l'exercice 2011, la Société NicOx SA a comptabilisé dans ses comptes une provision de € 1 990 000 afin de couvrir les indemnités de licenciement et les mesures d'accompagnement prévues pour les salariés concernés par la restructuration. Le calcul de cette provision résulte d'hypothèses retenues par la Société en fonction des informations à sa disposition au moment du calcul, dans une approche prudente. Ces hypothèses seront revues à chaque clôture en fonction des éléments nouveaux mis à la disposition de la Société jusqu'à l'échéance des mesures d'accompagnement au deuxième semestre 2013.

## 2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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

<b>Dettes En €</b>	<b>Total</b>	<b>A moins d'un an</b>	<b>Entre 1 et 5 ans</b>	<b>A plus de 5 ans</b>
Dettes financières diverses	-	-	-	-
Fournisseurs & comptes rattachés	912 913	912 913	-	-
Personnel, charges à payer	482 228	482 228	-	-
Organismes sociaux	462 139	462 139	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	91 120	91 120	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	6 647 348	6 647 348	-	-
Créditeurs divers	3 129	3 129	-	-
<b>Total des dettes</b>	<b>8 598 877</b>	<b>8 598 877</b>	-	-

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à € 709 848 et correspond pour l'essentiel à des frais de recherche et développement.

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

<b>Fournisseurs factures non parvenues En €</b>	
Frais généraux et honoraires divers	303 921
Frais de recherche et développement	405 927
<b>Total Fournisseurs factures non parvenues</b>	<b>709 848</b>

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 » :

<b>Charges fiscales et sociales à payer En €</b>	
Personnel, autres charges à payer	4 625
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés	244 106
Personnel, primes à payer	233 597
Charges sociales provisionnées	210 181
Charges sociales à payer	251 959
Etat autres charges à payer	91 119
<b>Total des charges fiscales et sociales à payer</b>	<b>1 035 587</b>

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 2011 s'élève à 2 789 heures (contre 4 360 heures cumulées au 31 décembre 2010).

## 2.10 Ecart de conversion

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2011 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

<b>Ecarts de conversion Actif :</b>	
<b>En €</b>	
Créances sur filiale en devises	548
Trésorerie et disponibilités	1 310
Autres	-
<b>Total écarts de conversion Actif :</b>	<b>1 858</b>

Au 31 décembre 2011, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

<b>Ecarts de conversion Passif :</b>	
<b>En €</b>	
Dettes fournisseurs	12 526
Trésorerie et disponibilité	-
Autres	109 003
<b>Total écarts de conversion Passif :</b>	<b>121 529</b>

## 2.11 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de € 9 442 846 au 31 décembre 2011 et € 19 875 818 au 31 décembre 2010.

En 2011, les frais de recherche et de développement correspondent principalement à des dépenses de personnel relatives aux interactions de la Société avec les autorités réglementaires américaines et européenne pour le candidat-médicament naproxcinod, ainsi qu'à la refacturation à NicOx SA des activités de recherche et développements conduites par la filiale italienne.

En 2010, les frais de recherche et développement sont essentiellement liées aux activités de recherche et développement relatives aux soumissions réglementaires pour le naproxcinod aux Etats-Unis et en Europe, à des dépenses d'investissement concernant les installations du fournisseur DSM dédiées à la fabrication du principe actif naproxcinod, ce dans le but d'augmenter la capacité et la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement du naproxcinod et à des indemnités d'annulation de commandes de matière première et de capsules versées suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation du candidat-médicament naproxcinod aux Etats-Unis.

## 2.12 Produits d'exploitation

Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques de la Société ayant impacté les exercices 2011 et 2010 sont décrites ci-après.

### 2.12.1- Bausch + Lomb

En 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

développement et de commercialisation du NCX 116 (désormais appelé BOL-303259-X), un analogue de la prostaglandine F2 $\alpha$  donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 000 000 à NicOx (soit € 7 423 000) en mars 2010. Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires, NicOx n'étant pas impliqué dans le développement futur du composé objet de cet accord de collaboration et n'ayant pas d'obligation majeure dans le cadre de ce contrat. Ce paiement initial sera suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration un total de USD 172,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures. NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du le BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis. Le 15 Novembre 2010 Bausch + Lomb a annoncé l'initiation d'une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X, Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X pour la réduction de la pression intraoculaire. Le 28 novembre 2011, NicOx a annoncé que le recrutement des patients dans l'étude de phase 2b était achevé. Les résultats préliminaires de cette étude sont attendus au cours du premier trimestre 2012.

**2.13 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet**

*Chiffre d'affaires*

Au 31 décembre 2011, le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

<b>Chiffre d'affaires</b>	
<b>En €</b>	
Refacturation aux filiales	158 287
<b>Total</b>	<b>158 287</b>

*Autres produits*

Au 31 décembre 2011, les autres produits se décomposent comme suit :

<b>Autres produits</b>	
<b>en €</b>	
Autres produits	20 239
<b>Total</b>	<b>20 239</b>

**2.14 Charges et produits exceptionnels**

Au 31 décembre 2011, les charges exceptionnelles de NicOx S.A. s'analysent comme suit :

<b>Charges Exceptionnelles</b>	
<b>En €</b>	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion (1)	(1 586 104)
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(2 638)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions (2)	(2 025 139)
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>(3 613 881)</b>

(1) Les charges exceptionnelles sur opération de gestion correspondent aux frais de restructurations supportés par les filiales et pris en charge par NicOx.S.A. conformément aux décisions du Conseil d'Administration (cf note 2.16.2 Engagements donnés - *h Garanties*)

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

(2) Les dotations exceptionnelles aux provisions incluent un montant de € 1 756 000 relatif à la restructuration de la Société NicOx SA., ainsi qu'un montant de € 260 000 au titre d'un accord transactionnel conclu avec le Président Directeur Général de la Société (cf note 2.8 - provisions inscrites au bilan).

Au 31 décembre 2011, les produits exceptionnels s'élèvent € 1 634 000 et concernent exclusivement une reprise de provision relative à la restructuration de 2010.

**2.15 Autres engagements financiers**

**2.15.1 Engagements reçus**

La Société bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionné à la réalisation d'événements futurs.

**2.15.2 Engagements donnés**

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur.

*a. Contrats de location simple*

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. En novembre 2011, la société a informé le bailleur que le bail à échéance du 30 juin 2012 ne serait pas renouvelé. La société NicOx S.A n'a pas pris d'autre engagement concernant un bail de location pour ses bureaux à la clôture de l'exercice 2011.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2011 et 2010 s'élèvent respectivement à € 302 000 et à € 307 000.

*b. 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 industriels et informatiques. Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements ne sont pas significatives au 31 décembre 2011.

Les assurances et souscriptions documentaires ne sont pas retenues comme des engagements.

*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 peuvent être pluriannuels et comporter des conditions liées à l'obtention de rapports de la part des

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

universités ou des centres de recherche. Depuis la fin des études cliniques en 2008 sur le candidat-médicament naproxinod, les engagements de Recherche et Développement ne sont pas significatifs.

*d. Engagements Commerciaux*

En novembre 2008, NicOx SA a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production du principe actif du naproxinod jusqu'en 2014. 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.

. En 2009, NicOx a également signé avec la société Capsugel un contrat pour la fabrication de capsules à échéance 2014. Ces accords avaient pour objet de garantir le succès du lancement du naproxinod. Au 31 décembre 2011, ces accords sont toujours en vigueur mais la société n'a aucun engagement financier en cours au titre de ces accords.

*e. 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 € 4 637 000 (au cours de clôture euro dollar du 31 décembre 2011). En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que la Société 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.

*f. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires*

La Société a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires, d'assistance 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 € 4 638 000 (au taux de change du 31 décembre 2011 pour les montants en dollar US).

*g. Contrats de conseil et d'assistance en matière de stratégie de la Société*

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé un contrat d'assistance et de conseil financier portant sur un projet de croissance externe déterminé, projet qui est aujourd'hui caduc. Dans le cadre de ce contrat toujours en vigueur, la Société s'est engagée à conclure avec ce prestataire un autre contrat d'assistance et de conseil financier pour toute autre opération de croissance externe significative qui interviendrait pendant la durée du contrat en vigueur ou dans un délai de 12 mois suivant son expiration, sous réserve que les conditions proposées dans le cadre de ce nouveau contrat soient conformes aux standards du marché.



COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé avec une société suisse un contrat de conseil en stratégie et d'assistance pour la recherche de financements pour le développement de certains brevets détenus par NicOx, éventuellement au travers d'une tierce entité. Ce contrat d'une durée de douze mois prévoit outre des honoraires fixes non significatifs, des commissions assises sur les financements qui seraient potentiellement obtenus d'un montant cumulatif de 6%, 4% et 3% respectivement par tranches de € 5 000 000, € 10 000 000 et € 10 000 000 et de 2% au delà de € 20 000 000. Nonobstant ce qui précède, dans le cas où les financements seraient reçus d'entités européennes, les taux de ces commissions seraient de 3%, 2.5%, 2% respectivement par tranches de € 5 000 000, € 10 000 000 € et € 10 000 000 et de 1.5% au-delà de € 20 000 000. Ces commissions seraient dues au titre des financements reçus pendant la durée du contrat et au cours des 12 mois suivants l'expiration du contrat.

Au cours du premier semestre 2011, la Société a signé un contrat avec une société américaine portant sur la fourniture de conseils en stratégie, d'assistance à la recherche de partenaires pour licencier certains brevets de NicOx et/ou de financements pour le développement de brevets détenus par NicOx. Ce contrat, à échéance du 31 décembre 2011, prévoit outre des honoraires fixes non significatifs, des commissions calculées sur les sommes versées dans le cadre d'accords de licence ou d'opérations de financement. Ainsi, les commissions assises sur les éventuels paiements au titre de licences des droits de propriété intellectuelle dans le monde entier à l'exclusion de certains pays d'Asie, s'élèveraient à montant cumulatif de 6% et 4% respectivement par tranches de \$ 10 000 000 et \$ 10 000 000 et de 2% au delà de \$ 20 000 000.

S'agissant d'éventuels financements externes versés pour le développement, éventuellement au travers d'une entité tierce, de certains brevets détenus par la Société, des commissions cumulatives seraient payées par la Société sur la base des sommes versées, comme suit :

(i) sommes versées par des investisseurs localisés en dehors de l'Europe : les taux des commissions s'élèveraient à 6% et 4% respectivement par tranches de \$ 10 000 000, \$ 10 000 000 € et 2% au-delà de \$ 20 000 000 ;(ii) sommes versées par des investisseurs localisés en Europe les taux de ces commissions seraient de 3% et 2% respectivement par tranches de \$ 10 000 000, \$ 10 000 000 et de 1% au-delà de \$ 20 000 000. Ces commissions seraient dues au titre des financements reçus pendant la durée du contrat et au cours de 12 mois suivants.

Au cours du second semestre 2011, la Société a conclu avec une Société allemande un contrat concernant la présentation d'une opportunité de croissance externe pour la Société. Le contrat prévoit qu'en cas de rachat ou de licence d'un actif de cette société cible avant le 30 juin 2013, la Société paierait à la Société allemande des honoraires calculés sur la valeur de la transaction, comme suit : 5% sur la première tranche de €3 millions, 4% sur la seconde tranche de €3 millions, 3% sur la troisième tranche de €3 millions, 2% sur la quatrième tranche de €3 millions et 1% sur toute somme au-delà de €12 millions. La valeur de la transaction s'entend de toute somme payée par NicOx, en argent, actions, redevance de licence et pourcentage des ventes, à l'exclusion des paiements au titre de l'achat de produits finis (dans ce cas, dès lors que la transaction ne prévoit pas de redevances sur les ventes desdits produits, la Société verserait à la société allemande 0,1% des ventes par NicOx dudit produit fini).

Au cours du second semestre 2011, la Société a conclu avec une société américaine un contrat portant sur la recherche et l'évaluation d'opportunités de croissance externe qui a pris fin le 30 novembre 2011. Ce contrat prévoyait, outre des honoraires fixes mensuels pendant sa durée, des honoraires de résultat, comme suit, qui seraient dus si la Société réalisait une ou plusieurs opérations de croissance

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

externe identifiées dans le cadre du contrat avant le 30 novembre 2012 : 10% de la valeur de chaque opération, jusqu'à USD 500 000 ; 5% de la valeur de l'opération, entre USD 500 000 et USD 6 millions, 1% de la valeur de l'opération, au-delà de USD 6 millions. Les éléments de prix versés plus de trois ans après la clôture de l'opération ne seraient pas pris en compte pour le calcul de ces honoraires de résultat. Pour certaines opportunités nommément désignées, le contrat prévoit, dans certains cas, des honoraires de résultat réduits de 50% et dans d'autres le paiement d'un honoraire fixe de USD 50 000.

*h. Contrats de licences*

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. Il n'y a pas d'impact dans les comptes consolidés au 31 décembre 2011 au titre de cet accord.

*i. Garanties*

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 la société 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 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 douze 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 € 1 898 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2011.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et dix huit mois de salaire. 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 € 1 412 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2011. 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2011.

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 2012, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de € 660 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2011.

Le 29 juillet 2010, le Conseil d'Administration de NicOx SA a décidé que la Société prendra en charge, pendant une durée d'une année expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc dans la limite d'un montant maximum de € 3 millions et de NicOx Research Institute Srl dans la limite d'un montant maximum de € 2 millions.

Le 21 décembre 2011, le Conseil d'Administration a décidé que NicOx SA prendra en charge, pendant une durée expirant le 31 décembre 2012, le coût d'éventuelles mesures de restructuration de sa filiale NicOx Research Institute Srl (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les éventuelles mesures de restructuration prises par la filiale, dans la limite d'un montant de € 1 500 000. Cet engagement est annuel et remplace un précédent engagement pris le 27 octobre 2011 avec le même objet, mais limité à un montant maximum de € 1 300 000. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 décembre 2011, sera soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

En Novembre 2011 le Conseil d'administration a décidé qu'en cas de procédure de licenciement individuel ou collectif pour motif économique engagée avant le 1er janvier 2013 au sein de la société NicOx SA. les salariés impactés bénéficieront de l'ensemble des mesures visées dans le cadre du présent Plan de Sauvegarde de l'Emploi, soit au titre d'un nouveau PSE (licenciement pour motif économique de 10 salariés et plus), soit au titre de mesures sociales d'accompagnement (licenciement individuel ou licenciement collectif de moins de 10 salariés) sauf en ce qui concerne le régime social et fiscal des indemnités dont l'évolution probable est indépendante de la Société.

**2.16 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux**

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (6 personnes jusqu'au 23 Août 2011 puis 5 personnes au 31 décembre 2011 contre 8 personnes en 2010 jusqu'au 16 décembre puis 7 personnes au 31 décembre) hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

2011	2010
(en milliers d'€)	

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

Avantages à court terme <sup>(1)</sup>	(509)	(568)
Avantages postérieurs à l'emploi	(44)	(43)
<b>Total</b>	<b>(551)</b>	<b>(611)</b>

(1) dont € 22 000 versés à un administrateur en 2011 et € 22 500 versés à un administrateur en 2010 au titre d'un contrat de consultant.

Au 31 décembre 2011, 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 gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Options de souscription d'actions.....	3,49	53 500	64 206	30/01/12
Actions gratuites .....	-	74 000	83 694	-
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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

**2.17 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau**

	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010
<b>Audit</b>								
• Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur <sup>(1)</sup>	47 500	64 266	6	96.90	51 000	64 500	100	89
• Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	22 970	2 060	32.59	3.10	-	8 000	-	11
<i>Sous-total</i>	70 470	66 326	100	100	51 000	72 500	100	100
<b>Autres prestations rendues par les réseaux</b>								
• fiscal								
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)								
<i>Sous total</i>								
<b>TOTAL</b>	70 470	66 326	100	100	51 000	72 500	100	100

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

**2.18 Effectif**

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 29 salariés, dont 14 personnes dans le département Recherche et Développement et 15 personnes dans les autres services.

**2.19 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 2011 : € 866 419
- Déficit ordinaires indéfiniment reportables : € 352 128 316

**2.20 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. Les bureaux de cette société ont été fermés en Septembre 2010 mais l'existence de la société est maintenue en tant qu'entité dormante.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

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)	1 431 208	(584 042)
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	-	167 725
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2011	4 432 439	-
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2011)	116 948	(104 345)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—

## 2.21 Relations avec les parties liées

Aucune convention courante soumise aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce n'a été conclue au cours de l'exercice 2011.

Les conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues avant le 1er janvier 2011 et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice 2011 sont les suivantes :

- Engagement du 3 novembre 2009 de porte fort et de caution portant sur l'exécution des obligations incombant à NicOx, Inc. dans le cadre du bail des locaux des bureaux du 20, Independence Boulevard à Warren, New Jersey. Cet engagement est au bénéfice du bailleur, *Normandy Warren Holdings, LLC*.

- 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 SA met à disposition de NicOx Srl l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés.

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 17 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Inc. Aux termes de cet accord, NicOx SA

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

met à disposition de NicOx Inc. l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés.

- 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 SA sur la base du coût de service plus 5%. 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.

- 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 SA, 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. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.

- Amendement n°1 au contrat de prix de transfert du 28 juillet 2000 entre NicOx SA 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.

- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx SA 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%.

- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx SA à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx 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 SA et NicOx Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011

- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx SA 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 SA.

- 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 SA.

Les conventions réglementées suivantes soumises aux dispositions de l'article L.225-38 du Code de Commerce ont été conclues au cours de l'exercice 2011 :

Le 21 décembre 2011, le Conseil d'Administration a décidé que NicOx SA prendra en charge, pendant une durée expirant le 31 décembre 2012, le coût d'éventuelles mesures de restructuration de sa filiale NicOx Research Institute Srl (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les éventuelles mesures de restructuration prises par la filiale, dans la limite d'un montant de €1 500 000. Cet engagement annuel et remplace un précédent engagement pris le 27 octobre 2011 avec le même objet, mais limité à un montant maximum de € 1 300 000. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 décembre 2011, sera soumis à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

Le 15 juin 2011, la Société a conclu avec Michele Garufi un accord transactionnel mettant fin à un litige concernant le non paiement par la Société de cotisations patronales aux caisses de sécurité sociale et de retraite entre mars 1996 et décembre 2002, période au cours de laquelle Michele Garufi exerçait déjà les fonctions de Président Directeur Général. Aux termes de cette transaction, la Société s'est engagée à verser directement à l'INPS (organisme de retraite italien) les sommes nécessaires au rachat, au bénéfice de Michele Garufi, de droits à retraite correspondant à une période maximale de 6 ans et 9 mois, dans la limite de €200 000, étant précisé que les taxes, charges et cotisations patronales qui seraient dues par la Société ne sont pas incluses dans ce maximum de €200 000 et dès lors s'y ajouteront, le cas échéant. Cette convention a été autorisée préalablement à la signature par le Conseil d'Administration du 15 juin 2011 et sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011. Elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011.

Engagement du Conseil d'Administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008).

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.



**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011**

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. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, sera soumis à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2011 et 2010 est décrit en note 2.17.

**2.22 Comptes consolidés**

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A. au 31 décembre 2011. 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.

**2.23 Evènements postérieurs à la clôture**

Néant

**NicOx S.A.**

**COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2011**  
**TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES**

	31-déc-11	31-déc-10	31-déc-09	31-déc-08	31-déc-07
<b>CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social	14 563 133	14 509 268	14 433 657	9 498 422	9 457 394
<i>-Nombre d'actions ordinaires</i>	<i>72 815 665</i>	<i>72 546 340</i>	<i>72 168 284</i>	<i>47 492 110</i>	<i>47 286 968</i>
<i>-Nombre d'action à créer par droit de souscription</i>	<i>988 370</i>	<i>2 068 058</i>	<i>3 010 412</i>	<i>2 794 564</i>	<i>2 769 367</i>
<b>OPERATIONS &amp; RESULTATS</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes	158 287	343 115	1 396 359	2 880 388	3 235 199
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-16 286 321	-44 679 737	-50 999 210	-69 619 157	-32 570 415
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-866 419	2 123 406	2 014 864	3 729 201	3 858 267
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	-508 723	-651 734	-6 440 415	69 362	-438 636
Résultat net	-15 928 625	-43 208 065	-55 424 761	-65 820 594	-29 150 784
Résultat distribué					
<b>RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0,21	-0,59	-0,68	-1,39	-0,61
Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	-0,22	-0,60	-0,77	-1,39	-0,62
Résultat net dilué	-0,22	-0,58	-0,74	-1,31	-0,58
Dividende attribué	-	-	-	-	-
<b>PERSONNEL</b>					
Effectif moyen	32	62	70	70	57
Masse salariale	3 682 706	6 588 836	6 343 255	6 340 260	5 077 387
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 834 455	2 390 715	2 899 363	2 954 520	2 047 006

## **20.5 Date des dernières informations financières**

Les dernières informations financières sont les comptes au 31 décembre 2011 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**

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, restées sans suite depuis janvier 2009, sans fondement.

Au cours de l'année 2011, NicOx.SA a reçu quinze convocations devant le Conseil de prud'hommes à la demande d'anciens salariés. Ces demandes sont toutes liées au licenciement collectif pour motif économique conduit par la Société en 2010. La Société estime que le motif économique du licenciement est avéré et qu'elle a respecté la réglementation applicable, de sorte qu'elle considère que ces demandes sont sans fondement et que les sommes auxquelles la Société pourrait éventuellement être condamnée à verser dans le cadre de ces litiges seraient non significatives.

Il n'existe pas d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

## **20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2011**

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2011 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 31 janvier 2012: 72 891 661

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 0,2

Au 31 décembre 2011, les données étaient les suivantes :

Nombre d'actions ordinaires : 72 815 666

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 0,2

##### Capital statutaire (mis à jour au 28 juillet 2011):

€14 563 133, 20 divisé en 72 815 666 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 15 juin 2011 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, 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. Cette autorisation a été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 15 juin 2011, date de l'assemblée générale ayant accordé l'autorisation.

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 2011, 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

<b>Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009</b>	<b>Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)</b>	<b>Durée de la délégation</b>	<b>Utilisation de la délégation au cours de l'année 2011</b>
Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	38 mois <sup>(1)</sup>	Attribution de 25 200 options de souscription <sup>(2)</sup>

(1) A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

(2) Ces droits sont devenus caducs en raison de la non-atteinte des critères de performance fixés par le Conseil au moment de leur attribution.

### 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)
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
17/02/2010 (AGE 05/06/2002 AGE 01/06/2005 AGE 22/05/2007 AGE 17/06/2009)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites et souscription d'options de souscription d'actions	34 080 options 16 965 actions gratuites 145 993 actions gratuites	202 848	40 569,60		14 469 656,60	72 348 283	0,20
29/07/2010 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	14 000	15 834	3 166,80		14 472 823,40	72 364 117	0,20
29/10/2010 (AGE 05/06/2002 AGE 01/06/2005 AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites et souscription d'options de souscription d'actions	5 800 actions gratuites 146 354 options de souscriptions d'actions	182 223	36 444,60		14 509 268,20	72 546 341	0,20
28/01/2011 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	125 200	141 577	28 315,40		14 537 583,6	72 687 918	0,20

23/05/2011 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	108 700	122 934	24 586,80		14 562 170,40	72 810 852	0,20
28/07/2011 (AGE 17/06/2009)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	4 260	4 814	962,80		14 563 133,20	72 815 660	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.

## **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 n'est plus délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique, l'autorisation précédemment accordée par l'Assemblée Générale extraordinaire du 17 juin 2009 ayant expiré.

### **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 (Compartment C), depuis le 26 janvier 2012.

(Source : Euronext Paris)

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
Janvier 2011	2,2	2,39	2,25	8 788 331
Février 2011	2,22	2,78	2,41	32 120 552
Mars 2011	2,11	2,59	2,31	18 314 308
Avril 2011	1,51	2,51	2,20	16 148 049
Mai 2011	1,66	2,06	1,75	18 569 867
Juin 2011	1,66	1,96	1,8	9 204 468
Juillet 2011	1,52	1,86	1,67	6 258 652
Août 2011	1,12	1,66	1,37	11 365 713
Septembre 2011	1,00	1,39	1,14	15 996 856
Octobre 2011	0,96	1,17	1,07	8 000 229
Novembre 2011	0,71	1,07	0,90	11 521 558
Décembre 2011	0,86	1,12	0,99	16 800 102
Janvier 2012	1,000	1,785	1,184	27 196 473

## **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 naproxinod 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 2011 ; 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**

Dr. Gavin M. 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](http://www.nicox.com)  
E-mail : [spencer@nicox.com](mailto:spencer@nicox.com)

### **24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières**

Information financière trimestrielle 1 <sup>er</sup> trimestre 2012 :	10 mai 2012
Information financière semestrielle 1 <sup>er</sup> semestre 2012 :	31 août 2012
Information financière trimestrielle 3 <sup>ème</sup> trimestre 2012 :	25 octobre 2012
Résultats annuels 2013 :	27 février 2013

### **24.3 Document d'information annuel 2011**

La liste ci-dessous présente les informations publiées ou rendues publiques au cours de l'année 2011 (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 2011

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication de l'avis de décès de M. Frank Baldino, administrateur de la Société, survenu le 16 décembre 2010.	7 janvier 2011	L'Avenir Côte d'Azur du 7 janvier 2011
Augmentation du capital social de la Société résultant de la livraison d'actions gratuites et modification correspondante des statuts de la Société	4 février 2011	L'avenir Côte d'Azur du 4 février 2011
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 janvier 2011	7 février 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Dépôt d'acte relatif au décès d'un administrateur.	22 février 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 457)
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 28 janvier 2011 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	23 février 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°821)
Communiqué de presse, intitulé « <a href="#">NicOx – Résultats Financiers 2010</a> »	24 février 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 février 2011	3 mars 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Communiqué de presse, intitulé « Signature d'un accord entre NicOx et Ferrer : option de licence pour le naproxcinod ».	18 mars 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mars 2011	1er avril 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2010 par l'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011	13 avril 2011	BALO du 13 avril 2011 N°44
Ordonnance du Président du 11 avril 2011 pour la nomination d'un Commissaire aux avantages particuliers	18 avril 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1075)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx retire le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché du naproxcinod en Europe »	20 avril 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses <a href="#">Résultats Financiers pour le premier trimestre 2011</a> »	4 mai 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 avril 2011	6 mai 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication de l'Avis de convocation de l'Assemblée Générale Ordinaire et de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 25 mai 2011	6 mai 2011	L'Avenir Côte d'Azur du 6 mai 2011
Rapport du Commissaire aux avantages particuliers du 5 mai 2011	12 mai 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1339)



Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 23 mai 2011	23 mai 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Convocation, sur seconde convocation, de l'Assemblée Générale Ordinaire et de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 15 juin 2011	27 mai 2011	BALO du 27 mai 2011 n°63
Convocation, sur seconde convocation, de l'Assemblée Générale Ordinaire et de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 15 juin 2011	27 mai 2011	L'Avenir Cote d'Azur du 27 mai 2011
Augmentation du capital social de la Société résultant de la livraison d'actions gratuites et modification correspondante des statuts de la Société	27 mai 2011	L'Avenir Cote d'Azur du 27 mai 2011
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente les premières données précliniques dans un programme de recherche ciblant l'hypertension artérielle pulmonaire ».	30 mai 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Extrait du procès verbal de la réunion du Conseil d'administration du 26 mai 2011 (augmentation du capital social de la Société)	3 juin 2011	Greffe du Tribunal de Commerce de Grasse (dépôt N° 1515)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mai 2011	6 juin 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Extrait du procès verbal de l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011 (nomination d'administrateur – renouvellement du mandat d'administrateur – renouvellement du mandat de commissaire aux comptes suppléant – renouvellement du mandat de commissaire aux comptes titulaire)	23 juin 2011	Greffe du Tribunal de Commerce de Grasse (dépôt N° 1713)
Certificat de dépôt des comptes annuels (comptes consolidés)	23 juin 2011	Greffe du Tribunal de Commerce de Grasse (dépôt N°1272)
Certificat de dépôt des comptes annuels (comptes sociaux)	23 juin 2011	Greffe du Tribunal de Commerce de Grasse (dépôt N°1273)
Nomination d'un nouvel administrateur de la société par l'assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011	24 juin 2011	L'Avenir Cote d'Azur du 24 juin 2011
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 juin 2011	4 juillet 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Augmentation du capital social de la société constaté par délibération du Conseil d'Administration du 28 juillet 2011	29 juillet 2011	L'Avenir Côte d'Azur du 29 juillet 2011
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : résultats financiers du premier semestre 2011 »	29 juillet 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration 28 juillet 2011 (augmentation du capital de la Société)	1 août 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°2154)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 juillet 2011	3 août 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Avis d'approbation sans modification des comptes 2010 et du projet d'affectation du résultat	26 août 2011	BALO du 26 août 2011 n°102
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 août 2011	5 septembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Communiqué de presse, intitulé « NicOx présente de nouveaux résultats précliniques pour le NCX 6560 »	19 septembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>

Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 septembre 2011	4 octobre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : résultats financiers pour les neuf premiers mois de l'année 2011 »	27 octobre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Démission d'un administrateur de la Société acté au Conseil d'administration du 26 octobre 2011	28 octobre 2011	L'Avenir Côte d'Azur du 28 octobre 2011
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 octobre 2011	4 novembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Extrait du procès-verbal de la réunion du Conseil d'administration du 26 octobre 2011 (démission d'un administrateur)	21 novembre 2011	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt n°3244)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : étude conduite par Bausch & Lomb dans le glaucome – recrutement des patients achevé »	28 novembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 novembre 2011	1er décembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Communiqué de Presse, intitulé « Information sur les activités de NicOx »	1er décembre 2011	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 décembre 2011	3 janvier 2012	<a href="http://www.nicox.com">Site Internet de la Société : www.nicox.com</a>

## **25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

Voir la note 22 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.