

NICOX SA

Société anonyme au capital de 14 593 101,60 euros
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE RAPPORT FINANCIER ANNUEL RAPPORT DE GESTION 2012

(incluant les informations environnementales, sociales et sociétales de la loi Grenelle 2)

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 mars 2013, 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., Drakkar 2 D, 2405 route des Dolines, BP 313 06906 Valbonne, sur le site internet de Nicox S.A. (www.nicox.com) et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org

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

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, 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 2011 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2011 déposé auprès de l'AMF en date du 29 février 2012 sous le numéro D.12-0115 ;
- 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 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 2011 déposé auprès de l'AMF en date du 29 février 2012 sous le numéro D.12-0115.

SOMMAIRE

1.	PERSONNE RESPONSABLE	6
1.1	Responsable du document de référence.....	6
1.2	Attestation du responsable du document de référence	6
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	7
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants.....	7
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années	7
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	7
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	9
4.	FACTEURS DE RISQUES.....	11
4.1	Risques liés à l'activité	11
4.2	Risques de marché	28
4.3	Assurances et couverture des risques	29
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR.....	32
5.1	Historique et évolution de la Société	32
5.2	Investissements	35
6.	APERCU DES ACTIVITES.....	37
6.1	Principales activités	37
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle.....	53
6.3	Concurrence.....	56
6.4	Degré de dépendance à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers, ou de nouveaux procédés de fabrication	
7.	ORGANIGRAMME.....	59
7.1	Description du Groupe Nicox	59
7.2	Description des filiales du Groupe	59
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE	61
8.1	Immobilisations corporelles.....	61
8.2	Informations RSE (Grenelle II)	61
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	66
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	76
10.1	Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement	76
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	78
11.1	Recherche et développement	78
11.2	Brevets, propriété industrielle.....	78
11.3	Accords de licence	80
12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	81
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	82
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....	83
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance.....	83
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.....	93
15.	REMUNERATION ET AVANTAGES	94
15.1	Rémunération des mandataires sociaux.....	94
15.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.....	105

16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	106
16.1	Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne.....	106
16.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	143
17.	SALARIES	146
17.1	Rapport social	146
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites	149
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	155
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	158
18.1	Actionnariat de la Société/	158
18.2	Existence de droits de vote différents	159
18.3	Contrôle de la Société	159
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société	159
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	160
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	168
20.1	Informations financières historiques.....	168
20.2	Informations financières pro-forma	168
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2012	168
20.4	Vérification des informations historiques annuelles.....	226
20.5	Date des dernières informations financières	267
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	267
20.7	Politique de distribution des dividendes	267
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrages	267
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2012	267
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	268
21.1	Capital social	268
21.2	Actes constitutifs et statuts	273
21.3	Marché des titres de la Société	277
22.	CONTRATS IMPORTANTS	278
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....	279
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	280
24.1	Responsable de la communication financière.....	280
24.2	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières	280
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	281

TABLE DE CONCORDANCE

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

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

RAPPORT FINANCIER ANNUEL « DIRECTIVE TRANSPARENCE »

	DOCUMENT DE REFERENCE
1. COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
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

	DOCUMENT DE REFERENCE
1. RAPPORT D'ACTIVITE GROUPE	Chapitres 6 et 9
2. ACTIVITES ET RESULTATS DE NICOX SA, SOCIETE MERE	Chapitre 7 et paragraphe 20.3
3. PARTICIPATIONS – CONTROLES – FILIALES	Chapitre 7
4. INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	Paragraphes 8.3 et 17.1
5. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitres 14, 15 et 16, paragraphes 17.2, 20.4.3 et 26.1
6. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE CAPITAL	Chapitres 18 et 21, paragraphe 17.2
7. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE ET DES UTILISATIONS FAITES AU COURS DE L'EXERCICE 2012	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, 21, 20.3 (note 17)
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 2012, 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 1, 2 Place des Saisons 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 trois derniers exercices.

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

Au titre des exercices 2011 et 2012, 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 :

	Nicox SA							
	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011
Audit								
• Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur ⁽¹⁾	49,700	47,500	38.8%	41.7%	50,100	51,000	73.2%	100.0%
• Filiales intégrées	27,000	30,910	21.1%	27.1%				
• Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	51,500	22,970	40.2%	20.2%	18,360	0	26.8%	0.0%
• Filiales intégrées		12,600		11.1%				
<i>Sous-total</i>	128,200	113,980	100.0%	100.0%	68,460	51000	100.0%	100.0%
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal								
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)								
<i>Sous total</i>								
TOTAL	128,200	113,980	100.0%	100.0%	68,460	51,000	100.0%	100.0%

(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.

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	7 614	-
Coût des ventes.....		(13)	-
Frais de recherche et développement.....	5.3	(6 471)	(8 998)
Frais administratifs (1).....	5.4	(7 621)	(5 929)
Frais commerciaux.....	5.4	(2 630)	-
Autres produits.....	5.2	751	866
Autres charges.....	5.5	(377)	(3 569)
Perte opérationnelle.....		(8 747)	(17 630)
Produits financiers.....	5.7	401	1 055
Charges financières.....	5.7	(1 621)	(6)
Quote part dans le résultat des entreprises associées	5.7	(217)	-
Perte avant impôts sur le résultat.....		(10 184)	(16 581)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(63)	(54)
Perte nette de l'exercice.....		(10 247)	(16 635)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		58	(25)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts		58	(25)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts		(10 189)	(16 660)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société		(10 189)	(16 660)
- Aux participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(0.14)	(0.23)

Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

	2012	2011
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	77 477	93 136
Instruments financiers	-	-
TOTAL ACTIF	84 148	95 829
Total des capitaux propres	74 554	84 324
Total des passifs courants.....	4 853	6 852

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'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits

Nicox vise à devenir un nouvel acteur international du marché ophtalmique par la constitution d'un portefeuille diversifié de produits thérapeutiques et de dispositifs médicaux.

Après une première opération de prise de licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc. (RPS®) en juin 2012 (voir section 4.1.4 ci-dessous), Nicox examine d'autres opérations potentielles d'acquisitions ou de prises de licences de produits (à un stade de développement avancé ou déjà commercialisés) ou d'acquisitions de sociétés spécialisées en ophtalmologie.

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.

Si la Société ne parvenait pas à mettre en œuvre des opérations de croissance externe dans des conditions satisfaisantes, cela pourrait avoir des conséquences très lourdes pour son développement dans la mesure où ces opérations constituent un élément fondamental de sa stratégie de développement à court terme.

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 réaliser 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.**
- **Si les conditions financières exigées par le cocontractant sont hors de portée pour Nicox ou ne lui paraissent pas justifiées.**
- **Si elle échoue à signer un contrat.** Nicox et les sociétés cibles identifiées pourraient ne pas parvenir à un accord sur un contrat ou la société cible pourrait conclure un accord avec une société tierce avant la fin des discussions avec Nicox.
- **Si la ou les opportunités identifiées ne suffisent pas à assurer la pérennité de la Société.**
- **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). Le capital de la Société est composé d'un grand nombre d'actionnaires disposant chacun d'une faible participation et que, par le passé, à plusieurs occasions, 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(s) en œuvre

Différents risques ont également été identifiés postérieurement à la signature d'accords d'acquisition de société et/ou d'acquisition ou de prise de licence de produits :

- **L'opération pourrait s'avérer trop coûteuse.** Le coût total, en trésorerie et/ou en actions, pourrait ne pas assurer le retour sur investissement attendu. En particulier, le potentiel commercial des produits acquis ou pris en licence pourrait s'avérer plus faible qu'initialement prévu.
- **Les produits acquis ou pris en licence, s'ils ne sont pas déjà sur le marché, pourraient échouer en phase de développement ou en phase d'évaluation réglementaire.** 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. La Société pourrait ne pas être en mesure de commercialiser des produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché si les autorisations à exploiter requises ne sont pas obtenues.
- **L'infrastructure commerciale mise en place par Nicox pourrait se révéler inadéquate.** En 2012, Nicox a commencé à mettre en place une infrastructure commerciale spécialisée dans le domaine ophtalmique aux Etats-Unis et en Europe. A ce jour, les effectifs de ces équipes commerciales sont faibles et la Société ne peut garantir que cette infrastructure sera suffisante pour assurer la commercialisation des produits supplémentaires acquis ou pris en licence (dans l'hypothèse où ces produits seraient approuvés par les autorités réglementaires compétentes, voir ci-dessus) ni que son coût sera rentabilisé. Si Nicox ne parvient pas à mettre en œuvre une infrastructure adéquate, 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.
- **Les objectifs de vente pourraient ne pas être atteints.** Les ventes de la Société pourraient être insuffisantes pour la transformer en entité rentable dans des délais raisonnables, ce qui pourrait amener la Société à chercher des financements qui pourraient ne pas suffire à couvrir les besoins du Groupe (voir section 4.1.2 relative à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux).
- **Les coûts de fabrication des produits ou d'achat des matières premières pourrait s'avérer trop élevé.** Dans l'hypothèse où les coûts de fabrication ou d'achat des matières premières s'avère plus élevé que prévu ou évolue défavorablement, la marge attendue pour la vente des produits pourrait disparaître.
- **Dans l'hypothèse où Nicox ferait l'acquisition d'une société basée à l'étranger ou prendrait en licence des produits commercialisés 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 d'acquisition de société et ne possède aucune expérience en matière d'intégration d'entités acquises. De plus, la structure et/ou l'ode la Société pourrait se révéler insuffisante pour développer et commercialiser les candidats-médicaments et/ou les dispositifs médicaux acquis ou pris en licence. 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'arrivée de nouveaux produits ou d'un nouveau concurrent pourrait détruire les perspectives commerciales des produits.**

- **L'adoption d'une nouvelle réglementation substantiellement plus contraignante pourrait compromettre la mise sur le marché prévue d'un nouveau produit ou remettre en cause l'exploitation d'un produit déjà commercialisé.**

L'échec d'une opération de croissance externe 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

Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2012, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à €77 477 000, étant précisé que 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.

Jusqu'à présent, les activités de Nicox ont été principalement financées par sa trésorerie. En effet, jusqu'au 30 juin 2012, Nicox n'avait jamais commercialisé de produit et n'avait jamais perçu de chiffre d'affaires issu des ventes d'un produit. Dans le cadre de l'accord conclu avec RPS® en juin 2012 (voir section 4.1.4), Nicox a, à partir du 1^{er} juillet 2012, enregistré ses premières ventes mais celles-ci sont restées très modestes. Au second semestre 2012, Nicox a entrepris la mise en place d'une structure commerciale afin d'assurer la promotion et la vente directes d'AdenoPlus™ aux Etats-Unis et dans les principaux marchés européens. Le financement de cette structure commerciale et des activités de marketing pour AdenoPlus™ sont fortement consommateurs de trésorerie. La Société estime que les ventes d'AdenoPlus™ devraient croître en 2013 mais ne seront pas en tout état de cause suffisantes pour couvrir ces coûts et pour permettre à la Société de devenir rentable en 2013. Par conséquent, en l'absence d'autres produits commerciaux dans le portefeuille de Nicox, ses activités continueront à être largement financées par sa réserve de trésorerie.

Les paiements que Nicox 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 €345 543 000 au 31 décembre 2012.

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.

Risques liés aux potentiels besoins futurs en capitaux

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 sociétés et d'acquisition ou de prise de licence de produits;
- le coût de fabrication, de lancement et de commercialisation des produits au travers de structures de vente adaptées.

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 ou de dispositifs médicaux 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.

4.1.3 Risques liés au latanoprostène bunod, développé avec Bausch + Lomb

Le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X, 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 latanoprostène bunod a ensuite été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010.

Suite à des résultats d'étude de phase 2b positifs, Bausch + Lomb a décidé d'initier un programme d'études cliniques de phase 3 qui comprend deux études pivotales individuelles appelées APOLLO et LUNAR et destinées à l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis. Ces études visent à comparer l'efficacité sur la réduction de la pression intraoculaire et la sécurité d'emploi du latanoprostène bunod (administré une fois par jour) avec celles du maléate de timolol 0,5% (administré deux fois par jour).

Nicox a identifié les principaux risques liés à ce programme d'études cliniques de phase 3 :

- ***Les données préliminaires d'efficacité pourraient être négatives ou insuffisantes.*** Les précédentes études de phase 2 conduites par Pfizer et Bausch + Lomb ont comparé le latanoprostène bunod avec le latanoprost 0.005%, le critère d'évaluation principal d'efficacité étant la réduction de la pression intraoculaire diurne au 28^{ème} jour par rapport aux valeurs de base. Dans les études de phase 3 APOLLO et LUNAR, le latanoprostène bunod est étudié en comparaison avec le timolol maleate 0,5% *bid*. Bien que l'activité du timolol maleate 0,5% *bid* soit généralement inférieure à celle du latanoprost 0.005%, il n'existe aucune garantie qu'une différence d'efficacité statistiquement et cliniquement significative en faveur du latanoprostène bunod sera observée dans les études de phase 3 APOLLO et LUNAR.
- ***Des effets indésirables trop importants pourraient être observés.*** Dans les précédentes études de phase 2, la sécurité d'emploi et la tolérabilité du latanoprostène bunod ont semblé satisfaisantes. Cependant, il existe un risque que le latanoprostène bunod présente des effets indésirables plus importants que le timolol maleate 0,5% *bid* dans les études de phase 3 APOLLO et LUNAR, ce qui pourrait compromettre la poursuite de son développement.
- ***Même en cas de résultats cliniques positifs, Bausch + Lomb pourrait décider de mettre fin au développement du latanoprostène bunod et de ne pas procéder à l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis.*** Dans le cas où Bausch + Lomb déciderait de résilier l'accord avec Nicox, si Nicox n'était pas en mesure de développer le latanoprostène bunod 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.
- ***Même en cas de résultats cliniques positifs et si Bausch + Lomb procède à l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis, il n'existe aucune garantie que la demande d'enregistrement du latanoprostène bunod aux Etats-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire soit approuvée par la FDA.***

Risques liés à la commercialisation en cas d'approbation potentielle

Dans l'hypothèse où le latanoprostène bunod était approuvé aux Etats-Unis, Nicox recevrait des redevances sur les ventes du latanoprostène bunod, correspondant à un pourcentage à deux chiffres fonction du niveau des ventes. Bien que Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits

contenant du latanoprostène bunod aux Etats-Unis, ses revenus dépendraient en partie des performances de Bausch + Lomb dans le marketing et la promotion du latanoprostène bunod.

Risques liés au potentiel commercial du latanoprostène bunod dans l'hypothèse d'une mise sur le marché potentielle

Même dans l'hypothèse où le latanoprostène bunod était approuvé puis mis sur le marché aux Etats-Unis, 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 latanoprostène bunod.* De telles conditions pourraient limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit.
- *Le succès commercial du latanoprostène bunod serait tributaire de plusieurs facteurs* (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par la Société), notamment :
 - l'obtention par Bausch + Lomb d'un prix de vente permettant une commercialisation rentable,
 - le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes,
 - le succès du lancement et des ventes commerciales et de la distribution, et
 - l'acceptation du latanoprostène bunod par la communauté médicale.

4.1.4 Risques liés à l'accord conclu avec RPS® en juin 2012

En juin 2012, Nicox et Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) ont conclu un accord de licence donnant à Nicox l'accès aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro innovants de RPS® dans le domaine oculaire. Le plus avancé, AdenoPlus™, un dispositif médical pour faciliter le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë, est déjà commercialisé aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays du monde.

Risques liés à la mise en place d'une infrastructure de commercialisation

Suite à l'accord de prise de licence conclu avec RPS®, Nicox a entrepris la mise en place d'une structure commerciale.

- Aux Etats-Unis, une équipe opérationnelle spécialisée a été recrutée au cours du second semestre 2012. Cependant, les effectifs de la force de vente de Nicox restent limités et la Société ne peut garantir qu'ils seront suffisants pour assurer une commercialisation efficace des produits licenciés dans les principaux marchés américains. De plus, il n'existe aucune garantie que ces produits rencontreront un succès commercial aux Etats-Unis.
- En Europe, la mise en place d'une équipe commerciale est en cours. Dans le cas où les produits licenciés ne seraient pas admis au remboursement dans certains territoires, leur potentiel commercial serait gravement compromis.

Le financement de ces structures commerciales et des activités de promotion sont consommateurs de trésorerie pour Nicox (voir section 4.1.2 relative aux risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux).

Risques liés aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en phase de développement

L'accord avec RPS® couvre également deux autres dispositifs médicaux de diagnostic actuellement en phase de développement. Nicox financera la moitié des coûts de développement selon le budget agréé entre les sociétés. Les risques suivants ont été identifiés :

- Les résultats des études cliniques pourraient s'avérer négatifs en termes de performances.
- Les dispositifs médicaux de diagnostic pourraient ne pas obtenir les autorisations nécessaires à la commercialisation aux Etats-Unis ou dans les principaux marchés du reste du monde où une autorisation est requise.
- Le potentiel commercial de ces tests diagnostiques pourrait se révéler limité, notamment en l'absence d'une autorisation de remboursement en Europe.

Risques liés à l'option portant sur un quatrième dispositif médical de diagnostic

Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. La Société a identifié les risques suivants :

- RPS® pourrait ne pas être en mesure de permettre à Nicox d'exercer son option si elle n'obtient pas les autorisations contractuelles requises. Il existe donc un risque que Nicox ne puisse pas exercer son option et ne puisse jamais négocier un accord pour obtenir ce produit.
- Même si Nicox est en mesure d'exercer son option et décidait de le faire, il existe un risque que les deux sociétés ne parviennent pas à un accord sur les termes d'une éventuelle licence pour ce test diagnostique si (i) RPS® estime que l'offre proposée par Nicox est insuffisante et (ii) la Direction de Nicox et/ou son Conseil d'administration considèrent que les demandes de RPS® sont excessives.
- Dans l'éventualité où Nicox et RPS® parviendraient à un accord de licence pour ce produit, il existe un risque que le coût de cette licence pour Nicox s'avère trop élevé au regard des ventes réalisées. Il n'existe en effet aucune garantie que ce produit rencontrerait un succès commercial dans les territoires ciblés par Nicox.

4.1.5 Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement, la commercialisation de médicaments et/ou de dispositifs médicaux

À la date du présent document, Nicox n'a mis aucun médicament sur le marché. Un seul dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV), AdenoPlus™, est commercialisé par le Groupe aux Etats-Unis et en Europe (voir section 4.1.4).

S'agissant des produits pharmaceutiques, ils ne peuvent pas être commercialisés 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 et de dispositifs médicaux, sont présentés ci-après.

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, les dispositifs médicaux 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 du produit.
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 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 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.
- De nouvelles réglementations peuvent être édictées.
- 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 et de développement, 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, d'utilisation et de destruction de substances dangereuses et à des réglementations et bonnes pratiques de surveillance du marché (notamment la réactovigilance, la matériovigilance et pharmacovigilance) lorsque les produits sont commercialisés. 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 et de dispositifs médicaux

- 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, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités réglementaires compétentes ;
- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;
- 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 présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et
- un effet secondaire ou un problème qualité de fabrication peut apparaître à tout moment pour un produit commercialisé, 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.

Risques liés à la conduite d'activités à l'étranger et particulièrement aux Etats-Unis

La stratégie de la Société vise à commercialiser des médicaments et des dispositifs médicaux dans différents pays du monde et particulièrement aux Etats-Unis.

L'environnement réglementaire propre aux médicaments et aux dispositifs médicaux est très contraignant et varie d'un pays à l'autre. Les conséquences d'un non-respect, même involontaire, de la réglementation applicable pourrait avoir des conséquences graves pour la Société.

Par ailleurs, la conduite d'activités commerciales implique le respect d'obligations en tout genre, notamment fiscales et sociales et de surveillance du marché, qui sont propres à chaque territoire.

L'environnement réglementaire est particulièrement contraignant aux Etats-Unis et les conséquences d'un non-respect de la réglementation applicable peut avoir des conséquences, notamment financières, particulièrement lourdes dans ce pays. La conduite d'activités aux Etats-Unis expose notamment le Groupe à un risque de procédures judiciaires dont le coût et le quantum d'éventuelles condamnations pourrait s'avérer très important. Les assurances souscrites par le Groupe peuvent ne pas suffire à couvrir ces risques.

La Société n'a pas commercialisé de médicament à ce jour mais a démarré, fin 2012, une activité commerciale aux Etats-Unis avec la commercialisation d'AdenoPlus™, un test diagnostique pour faciliter le diagnostic étiologique de la conjonctivite infectieuse aiguë (voir section 4.1.4). Elle initie également la commercialisation de ce dispositif en Europe et dans d'autres pays.

Incertitude relative aux prix 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 accords de 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, 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 publique 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 la liberté de prescription sont encadrés et limités par les pouvoirs publics. 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 de tout produit. La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux. 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 produits, la Société pourrait être contrainte de retarder leur développement ou leur commercialisation.

De plus, la fabrication de médicaments et de dispositifs médicaux 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 l'obtention des 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 voire à des autorisations administratives qui peuvent être suspendues. 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.

Risques liés aux coûts de fabrication des produits et au prix des matières premières

Dans le cas où le prix de fabrication de produits ou le coût de matières premières nécessaires à leur fabrication s'avérerait plus élevé que prévu ou venait à croître de manière significative, cela pourrait affecter les perspectives commerciales de ces produits ou la marge de Nicox. Dans ces circonstances, la Société pourrait être amenée à interrompre le développement ou la vente de ces produits ce qui pourrait avoir des conséquences sur la situation financière ou les perspectives de la Société.

Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle; absence de protection pour certains produits ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux

Produits protégés par des brevets et par d'autres droits de propriété intellectuelle

S'agissant de produits protégés par brevet, si le ou les brevets relatifs à un produit développé par la Société, pris en licence ou acquis 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 ou acquérir ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de Nicox

Nicox sera en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle contre une utilisation par des tiers uniquement si ces droits de propriété intellectuelle sont protégés par des brevets et marques valables et opposables dans les territoires concernés. 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.

Contentieux et défense des droits liés aux brevets

Des concurrents peuvent ou pourraient contrefaire des brevets des produits développés ou commercialisés par Nicox ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses droits, 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

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des 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 droits contreviennent à des droits détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits 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.

Produits non protégés par des droits de propriété intellectuelle ; secrets commerciaux

La Société peut être amenée à commercialiser des médicaments ou des dispositifs médicaux qui ne sont pas protégés, dans tout ou partie des territoires concernés, par des droits de propriété intellectuelle. Dans ce cas, il est probable que d'autres acteurs du marché commercialiseront sur les mêmes marchés des produits similaires ou identiques, ce qui pourrait affecter gravement les perspectives commerciales pour ces produits, voire la situation financière de la Société.

Lorsqu'existe du savoir-faire non-public ou d'autres secrets commerciaux concernant un produit (que ce produit soit ou non protégé par brevet), la Société ne peut être certaine que la confidentialité pourra être assurée et que ce savoir faire ou ces secrets commerciaux ne seront pas divulgués. En cas de divulgation, les produits concernés par ces secrets commerciaux pourraient voir leur potentiel commercial amoindri.

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 produits 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 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 tierces. 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 et préclinique) pour le développement de ses produits. 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.

Risques liés aux essais cliniques et précliniques

- L'obtention des autorisations requises pour procéder à des essais cliniques 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. 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 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 ou les dispositifs médicaux 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.

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 nouveaux produits

Le développement ou la vente de nouveaux produits (médicaments ou dispositifs médicaux) génère des risques liés à leur nouveauté.

Les médicaments et candidats médicaments nouveaux (des Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) sont des composés dont le profil chimique et pharmacologique n'est pas connu lors de leur découverte. Les candidats-médicaments couverts par des brevets déposés par Nicox sont des NEMs. 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. Le résultat de ces études peuvent conserver une part d'incertitude. 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.

S'agissant des nouveaux dispositifs médicaux, leur mise au point, leur fabrication et leurs propriétés n'étant pas connus lors de leur conception, des difficultés peuvent surgir qui amènent la Société à interrompre leur développement où leur vente, ce qui pourrait affecter les perspectives ou la situation financière de la Société.

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 ou la vente de dispositifs médicaux 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 de la vente de dispositifs médicaux, 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 pour couvrir ses activités actuelles. La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture adéquate de ses activités ou d'obtenir des couvertures additionnelles en cas de besoin.

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, le retrait d'un produit du marché et/ou 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 sociétés plus importantes 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. 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 produits :

- 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 produits existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie de la santé et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés ou commercialisés 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 produits obsolètes avant qu'elle ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement, d'acquisition/de licence et de commercialisation engagés pour l'un quelconque des 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). Jusqu'en octobre 2012, ces activités étaient concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan de Nicox srl. En octobre 2012, le laboratoire de Nicox à Milan a été fermé et il a été décidé d'externaliser ses activités. 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. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires applicables, 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 et au-delà des risques 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.

4.1.6 Risques liés au développement potentiel du naproxcinod par un tiers licencié

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.

Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a refusé d'approuver le naproxcinod (doses de 375 et 750 mg deux fois par jour, *bid*) en juillet 2010 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. En juillet 2011, Nicox a fait appel de cette décision dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée *Formal Dispute Resolution*.

En avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la FDA pour discuter de la soumission potentielle d'un nouveau dossier réglementaire pour le naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou uniquement. Ce nouveau dossier nécessiterait de nouvelles données cliniques.

L'éventuelle poursuite du développement du naproxcinod dans l'indication limitée au genou est subordonnée à ce que Nicox parvienne à conclure un accord avec une société tierce pour conduire ce développement clinique additionnel.

Si la Société devait déposer un nouveau dossier de NDA (pour le naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou uniquement), la Société mettrait fin à la procédure d'appel initiée en juillet 2011.

En Europe, le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été retiré par la Société en avril 2011.

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 nouvelle voie réglementaire explorée par la Société pour le naproxcinod 375 mg bid dans l'arthrose du genou uniquement pourrait ne pas aboutir.*

Le 3 avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la FDA concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou uniquement, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier de *New Drug Application* (NDA) qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission. Après avoir évalué les demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod.

Dans ce contexte, les risques suivants ont été identifiés :

- La Société pourrait ne pas parvenir à trouver un partenaire pour financer le développement clinique additionnel requis pour la soumission de ce nouveau dossier de NDA.
 - Même si la Société trouve un partenaire et que celui-ci entreprend le développement clinique supplémentaire requis par la FDA, il n'existe aucune garantie que les résultats seront positifs. Ainsi, il est possible que la posologie de 375 mg *bid* qui serait utilisée ne s'avère pas efficace.
 - Même si la Société trouve un partenaire pour entreprendre le développement clinique supplémentaire et que les données obtenues sont positives, il n'existe aucune garantie que la FDA approuvera le naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou.
 - Même si la FDA approuvait le naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, le potentiel commercial de ce produit serait bien inférieur à celui précédemment anticipé pour les deux doses de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*) dans l'arthrose non limitée au genou.
- *Aux Etats-Unis, la décision de la Food and Drug Administration (FDA) de juillet 2010 de ne pas approuver le naproxcinod 375 et 750 mg bid pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose (indication non limitée au genou).*

Nicox avait déposé en septembre 2009 un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour le naproxcinod auprès de la FDA.

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, qui comporte plusieurs étapes potentielles, n'a pas eu d'issue positive à ce jour. 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.

Dans ce contexte, 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. Il n'existe aucune garantie que les options résiduelles, par exemple la soumission de nouveaux dossiers 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, si elles étaient poursuivies, permettraient d'obtenir les autorisations réglementaires demandées.

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

Dans l'hypothèse où le naproxcinod serait approuvé aux Etats-Unis, en Europe ou dans certains pays européens, Nicox chercherait à confier sa commercialisation à des tiers.

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.

Dans les autres territoires, il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure des accords pour la commercialisation du naproxcinod.

Dans l'hypothèse où la Société parvenait à conclure des accords de vente et de distribution pour la commercialisation du naproxcinod, ses revenus éventuels dépendraient des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés dans le marketing et la promotion du naproxcinod.

Dans le cas où la Société était en position de faire commercialiser le naproxcinod dans certains territoires, il n'est pas certain qu'elle (ou que les tiers licenciés) soit en mesure de remettre en place une chaîne de production dans des délais et à un coût acceptable. Ainsi, les accords en place avec DSM et Capsugel, pour la production du principe actif et des gélules de naproxcinod, respectivement, pourraient s'avérer inappropriés par exemple au regard des volumes de commande.

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.

Aux Etats-Unis et en Europe, des brevets couvrant l'énantiomère (S) du naproxcinod ont été accordés à Nicox. Cet énantiomère correspond à la forme spatiale de la molécule de naproxcinod telle qu'elle est décrite dans les spécifications du produit en développement. Ces brevets couvrent donc le naproxcinod avec une pureté particulière (un excès énantiométrique supérieur ou égal à 97%). Ces brevets sont valables jusqu'en 2020 en Europe et 2021 aux Etats-Unis. Ils pourraient donner lieu à des demandes d'extension de la protection de type SPC (Supplementary Protection Certificate) en Europe et PTE (Patent Term Extension) aux Etats-Unis. Nicox détient également des brevets portant sur la formulation du naproxcinod comportant l'ensemble des ingrédients de sa forme finale d'administration au patient. Toutefois, il ne peut être garanti que ces brevets offriront une protection appropriée.

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 pourrait être obtenue ni qu'elle 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, la Société estime qu'il est peu probable que le naproxcinod soit approuvé dans d'autres pays du monde.

4.1.7 Risques liés à l'investissement au capital d'Altacor

En mars 2012, Nicox a acquis 11,8% des actions d'Altacor, une société à capitaux privés spécialisée en ophtalmologie et basée au Royaume-Uni. Le 31 mai 2012, le Conseil d'administration de Nicox a décidé de ne pas exercer l'option d'acquérir les 88,2% du capital d'Altacor restants. Nicox conserve sa participation au capital d'Altacor à hauteur de 11,8% et la faculté de désigner un administrateur au Conseil d'administration d'Altacor. La participation de Nicox au capital d'Altacor ne lui confère pas le contrôle d'Altacor. Nicox ayant décidé de ne pas exercer l'option d'acquisition, il existe un risque que cet investissement se révèle inutile.

Nicox a investi un montant de £2 millions (environ €2,4 millions) en numéraire pour acquérir cette participation. Il existe un risque que cette participation perde de sa valeur partiellement ou complètement et qu'ainsi Nicox ne parvienne pas à rentabiliser cette prise de participation. Ainsi, indépendamment d'une évolution défavorable des activités d'Altacor, cette participation pourrait perdre de sa valeur dans le cas où Altacor ne parvenait pas à se refinancer, son activité actuelle ne lui permettant pas de faire face à ses coûts. Au 31 décembre 2012, Nicox a été amenée, sur la base des informations dont elle dispose, à déprécier la valorisation de sa participation au capital d'Altacor.

Avec cette participation, Nicox détient des titres d'une société à capitaux privés qui ne peuvent être échangés sur les marchés boursiers. Il existe un risque que Nicox ne puisse par revendre sa participation si elle décidait de le faire, où qu'elle soit contrainte d'accepter des conditions de cession défavorables. Dans l'hypothèse où Altacor serait rachetée par un tiers, il n'existe aucune garantie que Nicox pourra récupérer la totalité de son investissement initial.

4.1.8 Autres risques

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. Si la Société était condamnée à payer l'ensemble des sommes demandées par ses quinze anciens salariés, cela pourrait avoir un impact significatif pour la Société.

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 Société a pris à bail le 1^{er} octobre 2012 des nouveaux locaux sis à Sophia Antipolis 2405 route des Dolines dans lesquels elle a emménagé en décembre 2012. La police d'assurance du nouveau siège de la Société couvre le contenu des locaux à hauteur de €70 000 en cas d'incendie, de tempête et de dégât des eaux, à hauteur de €35 000 en cas de vol et vandalisme, de €10 000 en cas de bris de glace et €15 000 en cas de dommages électriques. Les installations et aménagements immobiliers réalisés par Nicox sont assurés sans limitation au titre des garanties des locaux professionnels. La cotisation, pour la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013 s'élève à € 1 335,58 HT.

La prime d'assurance des locaux du précédent siège de la Société, 1681 route des Dolines à Sophia Antipolis, s'est élevée à € 4 441 pour la période du 1^{er} janvier au 7 décembre 2012.

Des contrats multirisques professionnels ont également été souscrits pour assurer les locaux occupés par les filiales du Groupe 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 €782 000 ; les dommages incendie pour le mobilier à hauteur de €226 000 ; 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 2012 s'est élevée à € 3 009. Nicox Srl a par ailleurs souscrit une police spécifique couvrant les risques d'incendie dans son laboratoire à hauteur de €3,0 millions. La prime concernant cette assurance au titre de 2012 s'est élevée à € 5 320, étant précisé que ce laboratoire a été fermé le 31 octobre 2012. Une police couvrant le matériel électronique de Nicox Srl à hauteur de €30 000 a également été souscrite.

Les locaux loués par Nicox Inc à Dallas au Texas (Etats-Unis) sont assurés sans limitation de montant s'agissant des éléments immobiliers. Le contenu est assuré à hauteur de USD 30 000. La prime au titre de l'assurance des locaux pour la période de 1^{er} aout 2012 au 28 février 2013 s'élève à USD 271.

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^{er} avril. La prime payée en 2012 s'élève à 2 604 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 2012 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 2012 est fixé à 5 millions d'euros par année d'assurance pour les dommages causés aux tiers du fait de son activité (Responsabilité Civile Exploitation), et à 1 million d'euros par année d'assurance 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). Cette police intervient également, au-delà de 1 million d'euros et jusqu'à son plafond de 5 millions d'euros en responsabilité civile exploitation et 1 million d'euros en responsabilité professionnelle, en complément d'une police responsabilité civile spécifique souscrite pour

Nicox Inc., dont le montant de garantie s'élève à 1 million de dollars. A effet du 1^{er} juillet 2012, la Société a souscrit une extension de garantie responsabilité civile produits à hauteur de € 2 000 000 par année d'assurance avec une franchise de €10 000 par sinistre. Au titre de 2012, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 52 393 euros HT.

Nicox Inc a souscrit une police responsabilité produits à hauteur de USD 1 million comportant une franchise par sinistre de USD 40,000. La prime relative à la période du 1^{er} aout au 31 décembre 2012 s'élève à USD 3 048.

Une police locale d'assurance Responsabilité Civile garantit la Responsabilité Civile Exploitation, Produits 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 précédents bureaux de Nicox Inc , sis au 20 Independence à Warren, New Jersey (qui sont sous loués à un tiers, le bail n'étant pas résiliable par anticipation) ; la police Responsabilité Civile souscrite en France par Nicox intervient en complément de la police locale US souscrite par Nicox Inc.

Nicox Inc a conclu une police d'assurance obligatoire destinée a rembourser les salaires et frais médicaux des salariés victimes d'accidents du travail ou de maladies professionnelles (« Workers' compensation ») dans la limite de USD 500 000 et de USD 100 000 par sinistre, moyennant une prime annuelle de USD 1 050.

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 2012 s'est elevée à € 1 158.

Les primes relatives pour 2012 à la police responsabilité civile spécifique à Nicox Inc se sont élevées à 3 048 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. Les franchises s'élèvent à € 60 000 par réclamation pour les réclamations hors Etats-Unis (€200 000 en cas de réclamation multiple) et €100 000 pour les réclamations intervenues aux Etats-Unis.

Au titre de 2012, 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 2012, la prime au titre de cette police s'élève à 2 779,50 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 2 119 euros au titre de 2012.

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 2012.

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. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières 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 DRAKKAR D 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France. Numéro de téléphone : +33.4.97.24.53.00

5.1.5 Evènements importants de l'année 2012 et depuis le 1er janvier 2013

Evènements importants de l'année 2012

Construction d'une société internationale spécialisée en ophtalmologie

En début d'année, Nicox a pris la décision stratégique de devenir une société spécialisée en ophtalmologie en constituant un portefeuille diversifié de produits thérapeutiques et de dispositifs médicaux innovants par le biais de partenariats ciblés.

Dans cet objectif, la Société a mené en 2012 plusieurs actions visant au déploiement et à la mise en œuvre effective de sa nouvelle stratégie, lesquelles sont résumées ci-après. L'équipe dirigeante de Nicox travaille activement à l'évaluation de produits ophtalmiques déjà commercialisés ou à un stade de développement avancé. La Société est intéressée par de potentielles prises de licence et acquisitions de produits ou d'organisations commerciales dans les principaux marchés d'Amérique du Nord et d'Europe.

- **Accord de licence mondial conclu avec RPS® pour des dispositifs médicaux de diagnostic oculaire**

En juin 2012, Nicox et Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) ont conclu un accord de licence, effectif depuis juillet 2012, donnant à Nicox l'accès à des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro à usage unique et utilisables directement en cabinet par le professionnel de santé. Le premier de ces produits est AdenoPlus™, un dispositif médical de diagnostic in vitro qui permet d'obtenir des résultats rapides et qui facilite le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë.

L'accord de licence mondial porte également sur deux autres dispositifs médicaux de diagnostic, RPS-AP et RPS-OH, actuellement en phase de développement. Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Selon les termes de l'accord, Nicox a versé à RPS® un total de \$4 millions pour la licence et l'option (voir section 6.2.1).

- **Lancement commercial d'AdenoPlus™**

En octobre 2012, Nicox a franchi une étape importante dans sa nouvelle stratégie en lançant son premier produit commercial, AdenoPlus™. L'équipe de vente spécialisée de Nicox Inc., la filiale américaine de Nicox, assure désormais la promotion directe d'AdenoPlus™ auprès de professionnels de santé oculaire aux Etats-Unis.

Suite à la signature de l'accord de licence mondial avec RPS®, Nicox avait commencé à construire son organisation commerciale aux Etats-Unis et en Europe :

- Aux Etats-Unis, Jerry St. Peter a été nommé *Executive Vice President and General Manager* de Nicox Inc. L'équipe a ensuite été renforcée avec les nominations de Jason Menzo en tant que *Director of Marketing*, Mark Puwal en tant que *National Director of Sales* et Jason Werner en tant que *Director of Commercial Development & Strategic Alliances*.
- Pour l'Europe et le reste du monde, Philippe Masquida a été recruté en qualité d'*Executive Vice President, Managing Director of European and International Operations*. Nicox Pharma, une nouvelle filiale, a été créée pour organiser les activités commerciales du groupe dans le monde, à l'exception de l'Amérique du Nord.

- **Investissement au capital d'Altacor**

En mars 2012, Nicox a acquis 11,8% des actions d'Altacor, une société à capitaux privés spécialisée en ophtalmologie et basée au Royaume-Uni. Le 31 mai 2012, le Conseil d'Administration de Nicox a décidé de ne pas exercer l'option d'acquérir les 88,2% du capital d'Altacor restants. Le 20 décembre 2012, Nicox a décidé de ne plus exercer son droit d'être représenté au Conseil d'Administration d'Altacor. Nicox conserve sa participation au capital d'Altacor à hauteur de 11,8% et la faculté de désigner un administrateur au Conseil d'administration d'Altacor.

- **Rationalisation du portefeuille de composés donneurs d'oxyde nitrique et de la plate-forme de recherche**

Le Conseil d'administration a décidé de réévaluer et de rationaliser le portefeuille de recherche et développement et d'interrompre les programmes considérés comme non prioritaires en vue de l'expansion de la Société dans le domaine de l'ophtalmologie. Par conséquent, la Société a décidé de ne pas poursuivre le développement du NCX 6560 et des programmes de recherche ciblant la douleur neuropathique (dont le NCX 1236) et l'hypertension artérielle pulmonaire (dont le NCX 226).

Fin 2012, Nicox a décidé de recentrer les activités de sa filiale de recherche Nicox Srl (basée en Italie) dans le domaine ophtalmique et d'externaliser ses travaux de recherche en laboratoires. Une petite équipe spécialisée conduit dorénavant certains projets de recherche ciblés en collaboration avec des centres de recherche externes.

Latanoprostène bunod : résultats positifs de phase 2b et décision de Bausch + Lomb d'initier un programme de phase 3

Début 2012, Bausch + Lomb et Nicox ont annoncé les premiers résultats positifs d'une étude de phase 2b conduite avec le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod est un nouvel analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique donné en licence par Nicox à Bausch + Lomb en mars 2010.

Cette étude de phase 2b a montré des résultats positifs au niveau du critère principal d'efficacité et sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Bausch + Lomb a versé un paiement d'étape de \$10 millions

(€7,5 millions) à Nicox en avril 2012 et prévoit d'initier un programme d'études cliniques de phase 3 à l'échelle mondiale avec le latanoprostène bunod.

Voir la section « Evénements importants depuis le 1er janvier 2013 » concernant l'initiation d'un programme d'études cliniques de Phase 3 par Bausch + Lomb.

Naproxcinod : réunion avec la FDA du 3 avril 2012

Le 3 avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg deux fois par jour (*bid*) pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier pour une *New Drug Application* (NDA) qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission.

Suite à l'évaluation des demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA et de leur impact sur l'ensemble du programme de développement du naproxcinod, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod.

Présentations de résultats précliniques

Au cours de l'année 2012, des résultats précliniques ont été publiés dans des journaux scientifiques à comité de lecture^{1,2,3,4,5,6}.

¹ D'Antona G, Mascaro A, Monopoli A, Miglietta D, Ongini E, Bottinelli R. *Nitric oxide prevents atorvastatin-induced skeletal muscle dysfunction and alterations in mice*, Muscle Nerve. **2013** Jan; 47(1):72-80. **Epub 2012 Oct 5.**

² Fabrizi F, Mincione F, Somma T, Scozzafava G, Galassi F, Masini E, Impagnatiello F, Supuran CT, *A new approach to antiglaucoma drugs: carbonic anhydrase inhibitors with or without NO donating moieties. Mechanism of action and preliminary pharmacology*, J Enzyme Inhib Med Chem. **2012** Feb; 27(1):138-47.

³ Pini A, Viappiani S, Bolla M, Masini E, Bani D. *Prevention of bleomycin-induced lung fibrosis in mice by a novel approach of parallel inhibition of cyclooxygenase and nitric-oxide donation using NCX 466, a prototype cyclooxygenase inhibitor and nitric-oxide donor*, J Pharmacol Exp Ther. **2012** May; 341(2):493-9.

⁴ Impagnatiello F, Giambene B, Lanzi C, Pini A, Somma T, Bastia E, Ongini E, Galassi F, Masini E. *The nitric oxide 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** May; 96(5):757-61.

⁵ Momi S, Monopoli A, Alberti PF, Falcinelli E, Corazzi T, Conti V, Miglietta D, Ongini E, Minuz P, Gresele P. *Nitric oxide enhances the anti-inflammatory and anti-atherogenic activity of atorvastatin in a mouse model of accelerated atherosclerosis*, Cardiovasc Res. **2012** Jun 1; 94(3):428-38.

⁶ Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. *Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence*, PLoS One **2012**; 7(4):e35196.

Evénements importants depuis le 1er janvier 2013

Latanoprostène bunod :

- ***Bausch + Lomb initie un programme d'études cliniques de phase 3***

En janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de Phase 3 avec le latanoprostène bunod. Ce programme comprend deux études individuelles, appelées APOLLO et LUNAR, menées en Amérique du Nord et en Europe. Ces deux études sont essentielles pour l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis.

- ***Présentation des résultats de phase 2b***

Les résultats de phase 2b ont été présentés à l'*American Glaucoma Society 23rd Annual Meeting* en mars 2013 par le Dr. Weinreb, M.D., Professeur émérite et Président d'ophtalmologie de l'Université de Californie à San Diego et Directeur du Shiley Eye Center et du Hamilton Glaucoma Center. Les données d'efficacité du latanoprostène bunod dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) de manière dose dépendante sur les doses testées ont été présentées. Dans cette étude, le latanoprostène bunod 0.024% administré une fois par jour a montré une réduction statistiquement significative de la PIO supérieure à celle observée avec le latanoprost, avec un profil de tolérance similaire.

Renforcement de l'équipe commerciale européenne et internationale

En mars 2013, Nicox a annoncé le renforcement de son équipe commerciale européenne et internationale avec le recrutement de trois cadres supérieurs au sein de sa filiale européenne Nicox Pharma. Ces recrutements font suite à la nomination de Philippe Masquida en tant qu'*Executive Vice President, Managing Director of European and International Operations*, en avril 2012. L'équipe sera responsable de la commercialisation des produits ophtalmiques de Nicox en Europe et dans les autres marchés importants de par le monde, hors Amérique du Nord.

Extension du portefeuille de produits

En mars 2013, Nicox a annoncé l'extension de son portefeuille de produits avec la signature d'un accord exclusif d'approvisionnement et de distribution portant sur une gamme de produits de santé conclu avec une société pharmaceutique européenne non cotée spécialisée en ophtalmologie dont le nom n'est pas divulgué. L'accord permettra à Nicox d'accroître rapidement son activité commerciale internationale et apporte de nouveaux produits pour les marchés ciblés par la Société. Nicox prévoit de lancer cette gamme de produits directement ou au travers des partenariats à partir de la fin 2013. Ces produits ont été développés pour une indication thérapeutique importante avec une formulation différenciée. Selon les termes de l'accord, Nicox bénéficiera de droits exclusifs pour commercialiser, vendre et distribuer ces produits en Europe, au Moyen Orient et en Afrique. Nicox ne fera pas de paiement initial et ne versera pas de droits d'accès à la technologie.

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. La valeur brute des immobilisations s'élève au 31 décembre 2012 à € 2 632 000.

Les immobilisations incorporelles de la Société sont constituées principalement (i) 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) et (ii) de droits de licence mondiaux acquis au cours de l'exercice 2012 pour des tests diagnostiques ophtalmiques pour un montant de € 1 574 000. Le traitement comptable de ces acquisitions est exposé à la note 4.2 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

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, société pharmaceutique spécialisée en ophtalmologie, consacre ses activités au développement et la commercialisation de produits thérapeutiques et dispositifs médicaux innovants pouvant contribuer à l'amélioration de la vue des patients.

Nicox dispose aussi de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique à visée thérapeutique. Ses activités de recherche ciblent les maladies oculaires.

Parallèlement, Nicox développe d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique dans des indications thérapeutiques non-ophtalmiques, notamment en collaboration avec des partenaires.

Portefeuille de produits de Nicox

➤ Ophtalmologie

- Le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X), 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. En Janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 avec le latanoprostene bunod comprenant deux études individuelles essentielles pour l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis. (voir section 6.1.5.2).
- Des NO-stéroïdes, nouveaux glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique présentant un intérêt dans le traitement des maladies des parties postérieures et antérieures de l'œil (voir section 6.1.5.2).
- Des composés donneurs d'oxyde nitrique de nouvelle génération au stade de la recherche (voir section 6.1.5.2).
- AdenoPlus™, dispositif médical innovant pour le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë. AdenoPlus™ a été pris en licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) et est le premier produit commercialisé par Nicox (voir section 6.1.5.2).
- RPS-AP et RPS-OH, deux dispositifs médicaux de diagnostic innovants en phase de développement, l'un pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et allergiques, l'autre pour le diagnostic de l'herpès oculaire. Ces produits ont également été pris en licence auprès de RPS® (voir section 6.1.5.2).
- Suite à la signature d'un accord exclusif d'approvisionnement et de distribution conclu en mars 2013 avec une société pharmaceutique européenne non cotée dont le nom n'est pas divulgué, le portefeuille de produits de Nicox contient aussi une gamme de produits de santé oculaire additionnelle que la Société prévoit de lancer directement ou au travers de partenariats à partir de la fin 2013.

➤ Autres domaines thérapeutiques

- 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 a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxinod pour une indication limitée à l'arthrose du genou.

- 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.
- Le NCX 1047, en développement préclinique avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie. Il n'y a pas d'activité de recherche concernant ce composé actuellement.

6.1.2 Stratégie

L'objectif global de Nicox est la création d'un nouvel acteur international du marché ophtalmique par la constitution d'un portefeuille diversifié de produits thérapeutiques et de dispositifs médicaux innovants. Nicox se concentre sur le développement et la commercialisation de nouveaux traitements et produits de diagnostic pouvant contribuer à l'amélioration de la vue des patients. Dans ce but, Nicox a défini les priorités stratégiques suivantes :

- Construire un portefeuille diversifié de dispositifs médicaux et de candidats-médicaments à un stade de développement avancé ou commercialisés au travers de partenariats, prises de licences et acquisitions :
 - Aux Etats-Unis, Nicox cible principalement des accords potentiels de prises de licence et de co-promotion ou l'acquisition de produits.
 - Dans les principaux marchés européens, Nicox recherche des sociétés locales disposant d'une force de vente et de marques déjà bien établies sur le territoire et qui présentent de bonnes perspectives de croissance. Parallèlement, la Société vise aussi des accords potentiels de prises de licence et d'acquisition de produits.
- Poursuivre le développement de son infrastructure commerciale aux Etats-Unis et dans les principaux pays européens avec le recrutement de cadres supérieurs hautement expérimentés dans le domaine pharmaceutique et ophtalmique.
- Optimiser le potentiel du portefeuille dans le reste du monde en établissant un réseau de vente grâce à des alliances avec des acteurs nationaux justifiant d'une expertise locale.
- Gérer efficacement ses ressources de trésorerie en suivant le développement de ses nouvelles activités opérationnelles avec soin, afin de préserver un niveau de trésorerie lui permettant de pouvoir investir dans de nouveaux domaines.
- Cibler les projets de la plate-forme de Recherche et Développement centrée sur la libération d'oxyde nitrique dans les domaines thérapeutiques ophtalmiques en collaboration avec des centres de recherche externes.
- Gérer les partenariats existants afin de soutenir la croissance de la Société

6.1.3 Principaux atouts

Afin d'atteindre son objectif de devenir une société internationale spécialisée en ophtalmologie, Nicox estime que ses principaux atouts sont :

- **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, Sanofi-Aventis, Inspire, Allergan et Pierre Fabre. Les nominations, en 2012, de Jerry St Peter, *Executive Vice President and General Manager* de Nicox Inc., et de Philippe Masquida, *Executive Vice President, Managing Director of European and International Operations*, ont renforcé les compétences de Nicox dans le secteur de l'ophtalmologie.
- **Une équipe R&D expérimentée** justifiant de compétences avérées dans le déroulement et le suivi du cycle de vie de candidats-médicaments (des phases pré-cliniques jusqu'aux soumissions réglementaires)
- **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 €77,5 millions à la fin du mois de décembre 2012.
- **Des partenariats réussis avec des sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologies de premier plan dans le domaine ophtalmique** :
 - Nicox collabore avec Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, pour le développement d'un candidat ciblant le glaucome, le latanoprostène bunod. Ce composé est actuellement en phase 3.
 - Nicox a un accord de licence mondial avec Rapid Pathogen Screening Inc. (RPS®) pour des dispositifs médicaux de diagnostic oculaire innovants, dont AdenoPlus™.
- **Une force commerciale spécialisée et hautement qualifiée** créée en 2012 avec le développement de l'infrastructure commerciale pour les Etats-Unis et la mise en place de la filiale Nicox Pharma pour les activités commerciales dans le reste du monde.
- **Leadership dans le développement des composés 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 candidats-médicaments innovants pour certaines maladies oculaires.

6.1.4 Plate-forme interne de recherche

6.1.4.1 Une expertise dans la recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique

Nicox a développé une position dominante sur le plan mondial dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO), fondée sur une plate-forme 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, l'objectif étant d'éviter les inconvénients de l'afflux rapide d'oxyde nitrique associé aux nitrates traditionnels.

Conformément à la stratégie de positionnement de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie, la plate-forme de recherche se concentre sur les maladies oculaires où il a été démontré que l'oxyde nitrique joue un rôle important. Avec cette approche, la Société cherche à concevoir de nouveaux médicaments qui seraient de bons candidats dans le domaine ophtalmique en collaboration avec des centres de recherche externes.

6.1.4.2 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en ophtalmologie

L'oxyde nitrique, molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis de nombreuses années. Le lien entre certaines pathologies et un déficit de la production d'oxyde nitrique est étayé par un niveau de preuves scientifiques indiscutable.

Ceci crée donc l'opportunité de développer de nouveaux traitements médicamenteux libérant de l'oxyde nitrique quand le corps humain ne peut plus en générer en quantités suffisantes afin d'assurer le bon fonctionnement des processus biologiques.

L'oxyde nitrique est présent dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules jouant un rôle dans la cascade de signalisation de l'oxyde nitrique. Les études ont montré que l'administration topique ou systémique de NO-donneurs classiques (nitroglycérine, isosorbide dinitrate) réduit la pression intra-oculaire (PIO), confortant ainsi le rôle de l'oxyde nitrique dans sa régulation. Ceci est particulièrement intéressant pour le traitement du glaucome, qui est souvent associé à une augmentation de la PIO et qui peut engendrer la cécité s'il n'est pas traité.

6.1.5 Présentation détaillée des activités de la Société : les produits et projets de Recherche et Développement dans les domaines ophtalmologiques et non-ophtalmologiques

6.1.5.1 Tableau récapitulatif

Produits et projets de Recherche et Développement dans le domaine de l'ophtalmologie:

Produits	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement / Commercialisation	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Latanoprostène bunod (BOL-303259- X)	Glaucome et hypertension oculaire	Programme d'études cliniques de phase 3 conduit par Bausch + Lomb	Résultats des premières études de phase 3.	Bausch + Lomb ⁽¹⁾
NO-stéroïdes (dont NCX 434 et NCX 422)	Indications ophtalmiques	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	Nicox
Nouvelle génération NO-donneurs	Glaucome et autres indications ophtalmiques	Recherche	Identification et sélection de candidats	Nicox
AdenoPlus™	Aide au diagnostic différentiel de la conjonctivite aigüe	Commercialisé auprès des professionnels de santé oculaires aux Etats-Unis Disponible à la vente en Europe et dans d'autres pays	Europe : obtention du remboursement d'AdenoPlus™	Nicox ⁽²⁾
RPS-AP	Détection simultanée de la conjonctivite à adénovirus et de la conjonctivite allergique	Développement conduit par RPS® - Stade non divulgué	Approbation du produit	Nicox ⁽²⁾

RPS-OH	Herpès Oculaire	Développement conduit par RPS® - Stade non divulgué	Approbation du produit	Nicox ⁽²⁾
Gamme de produits non divulguée	Non divulguée	Stade non divulgué	Lancement et distribution par Nicox prévus pour la fin 2013 en Europe, Moyen-Orient et Afrique ⁽³⁾	Nicox ⁽³⁾

Produits et projets de Recherche et Développement dans d'autres domaines thérapeutiques (hors ophtalmologie):

Produits	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement / Commercialisation	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Etats-Unis : nouvelle voie réglementaire envisagée Europe : dossier de demande d'AMM retiré	Etats-Unis : recherche d'un partenaire Europe : évaluation de différentes options	Nicox ⁽⁴⁾
NO-donneurs non divulgués	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat- médicament ⁽⁵⁾	Merck ⁽⁶⁾
NCX 1047 ⁽⁷⁾	Dermatologie	Stade pré-clinique - pas d'activité de recherche en cours actuellement	Pas de prochaine étape programmée pour le moment	Ferrer ⁽⁸⁾

- (1) Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le latanoprostène bunod aux Etats-Unis
- (2) Les dispositifs médicaux de diagnostic oculaire, dont AdenoPlus™ ont été pris en licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) en Juin 2012. L'accord de licence mondial alloue à Nicox les droits exclusifs pour commercialiser ces produits auprès des professionnels de santé oculaire aux Etats-Unis, ainsi que les droits exclusifs complets pour la commercialisation dans le reste du monde. RPS® conserve les droits de commercialisation auprès des médecins généralistes et urgentistes aux Etats-Unis.
- (3) En mars 2013, Nicox a annoncé l'extension de son portefeuille de produits avec la signature d'un accord exclusif d'approvisionnement et de distribution portant sur une gamme de produits de santé oculaire conclu avec une société pharmaceutique européenne non cotée spécialisée en ophtalmologie dont le nom n'est pas divulgué. Selon les termes de l'accord, Nicox bénéficie de droits exclusifs pour commercialiser, vendre et distribuer ces produits en Europe, au Moyen Orient et en Afrique.
- (4) 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.
- (5) 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) 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.
- (7) Il n'y a pas d'activité de recherche concernant ce composé actuellement.
- (8) 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. Aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510 et Orexo a indiqué en 2012 estimer que l'accord est résilié depuis 2009.

Suite à la décision de Nicox de se transformer en une société spécialisée en ophtalmologie, le Conseil d'Administration a décidé de réévaluer le portefeuille de recherche et développement et d'interrompre les programmes considérés comme non prioritaires en vue de l'expansion de la Société dans le domaine de l'ophtalmologie. Par conséquent, Nicox ne poursuit plus le développement du NCX 6560, une nouvelle entité moléculaire ciblant des indications cardiovasculaires, et des programmes de recherche ciblant la douleur neuropathique (dont le NCX 1236) et l'hypertension artérielle pulmonaire (dont le NCX 226).

6.1.5.2 Les produits et projets de Recherche et Développement dans le domaine de l'ophtalmologie

➤ **Latanoprostène bunod**

Le latanoprostène bunod (précédemment connu sous les noms BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) est un candidat-médicament développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Ce composé est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique.

Le latanoprostène bunod a été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010 (voir section 6.2.1). En Janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3.

Présentation de la pathologie 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)⁷. Le glaucome représentait 34.5% du marché des médicaments ophtalmologiques en 2010, soit \$5,6 milliards.

Stade de développement

En janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 pour le latanoprostène bunod. Auparavant, Bausch + Lomb avait mené une étude de phase 2b, laquelle s'est achevée fin décembre 2011 avec des résultats positifs. Précédemment, deux études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire avaient déjà été finalisées par le précédent partenaire de Nicox, Pfizer (voir section 6.2.1).

⁷ *The Ophthalmic Pharmaceutical Market Outlook to 2016*, Business Insight, September 2011.

- Programme de phase 3 en cours

En Janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études pivots de phase 3 comprenant deux études individuelles randomisées, multicentriques, menées à double-insu et en groupes parallèles. Ces deux études appelées APPOLLO et LUNAR visent à comparer, chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, l'efficacité sur la réduction de la PIO et la sécurité d'emploi du latanoprostène bunod (administré une fois par jour) avec celles du maléate de timolol 0,5% (administré deux fois par jour). Le critère principal d'efficacité pour ces deux études, qui concernent 800 patients environ, est la réduction moyenne de la PIO mesurée à des heures précises de la journée au cours d'un traitement de trois mois. Les études de phase 3 sont essentielles pour l'enregistrement de la molécule aux Etats-Unis et seront menées en Amérique du Nord et en Europe. Des informations complémentaires sur ces études sont disponibles sur www.clinicaltrials.gov.

- Résultats de l'étude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb

En novembre 2010, Bausch + Lomb a initié une étude de phase 2b randomisée et en simple aveugle (à l'insu de l'investigateur) dans le but d'identifier la dose de latanoprostène bunod la plus efficace et la plus sûre pour la réduction de la PIO. 413 patients ont été recrutés dans 23 sites aux Etats-Unis et en Europe. Les patients ont été randomisés pour recevoir du latanoprostène bunod (plusieurs concentrations) ou du latanoprost 0,005% (latanoprost) une fois par jour, le soir, pendant 28 jours.

Cette étude de phase 2b s'est achevée fin décembre 2011 et les premiers résultats positifs ont été annoncés début 2012.

L'étude de phase 2b a montré des résultats positifs sur le critère principal d'efficacité et également sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Le critère principal d'efficacité était la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) diurne moyenne au 28^{ème} jour.

Au niveau de la tolérance du latanoprostène bunod l'hyperémie oculaire (œil rouge) a été l'évènement indésirable le plus courant.

- Précédents résultats de phase 2

En 2008, Nicox a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduites avec le latanoprostène bunod chez des patients souffrant de glaucome, aux Etats-Unis et au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la tolérance et l'efficacité de plusieurs doses de latanoprostène bunod par rapport au latanoprost. 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 latanoprostène bunod a montré une amélioration par rapport au latanoprost 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 latanoprostène bunod ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le latanoprostène bunod a montré une réduction de la PIO, 20h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le latanoprost 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable.

Ces deux études de phase 2 ont été conduites par le précédent partenaire de Nicox, Pfizer. A l'issue de ces études de phase 2, les deux Sociétés ont conclu un accord en août 2009 permettant à Nicox de réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation pour le latanoprostène bunod. Dans le

cadre de cet accord, Pfizer a accordé à Nicox le droit d'accéder à certaines données du latanoprost (Xalatan®) lui appartenant et de les utiliser (voir section 6.2.1).

- Données précliniques et cliniques

Les résultats de phase 2b pour le latanoprostène bunod ont été présentés à l'*American Glaucoma Society 23rd Annual Meeting* en mars 2013 par le Dr. Weinreb, M.D., Professeur émérite et Président d'ophtalmologie de l'Université de Californie à San Diego et Directeur du Shiley Eye Center et du Hamilton Glaucoma Center. Les données d'efficacité du latanoprostène bunod dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) de manière dose dépendante sur les doses testées ont été présentées. Dans cette étude, le latanoprostène bunod 0.024% administré une fois par jour a montré une réduction statistiquement significative de la PIO supérieure à celle observée avec le latanoprost, avec un profil de tolérance similaire.

Des données précliniques obtenues avec le latanoprostène bunod ont été également publiées en 2011 dans le journal 'Experimental Eye Research'⁸.

➤ NO-stéroïdes, nouveaux glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique

Le portefeuille de produits ophtalmiques de la Société comprend de nouveaux glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique ciblant des pathologies des segments postérieurs et/ou antérieurs de l'œil, tels que l'Œdème Maculaire Diabétique (OMD) et l'Occlusion Veineuse Rétinienne (OVR), pour lesquelles les stéroïdes sont généralement utilisés comme traitement. Les données obtenues *in vivo* et *in vitro* mettent en avant le potentiel de ces composés pour la création de profils de produit différenciés.

Les approbations de la FDA d'OzurdexTM, un implant intra vitréen de dexaméthasone (*approuvé en 2009 pour le traitement de l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR), et approuvé en 2010 pour le traitement d'une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéïte non infectieuse*), et du DurezolTM, un médicament ophtalmique topique comprenant du difluprednate (*approuvé en 2008 pour le traitement de l'inflammation post-opératoire et la douleur associée à la chirurgie oculaire*), montrent que les glucocorticoïdes sont toujours reconnus comme traitements de référence dans plusieurs indications ophtalmiques.

Des données suggèrent que l'oxyde nitrique (NO) serait impliqué dans la régulation de la pression intraoculaire (PIO). Plusieurs études sur des modèles animaux ainsi que chez l'homme montrent que la libération de NO réduit la PIO⁹. Les résultats positifs de phase 2b obtenus avec le latanoprostène bunod (précédemment connu sous le nom BOL-303259-X), candidat-médicament ciblant le glaucome, et annoncés par Nicox et Bausch + Lomb en mars 2012, confirment le potentiel de la plateforme de recherche de libération d'oxyde nitrique de Nicox dans le domaine de l'ophtalmologie.

Les composés de Nicox, NCX 434 et NCX 422, sont deux glucocorticoïdes donneurs de NO issus de la précédente collaboration de recherche entre Nicox et Pfizer. Dans des modèles animaux, ces deux composés administrés par injection intra vitréale ont démontré une efficacité à long-terme comparativement au médicament de référence KenalogTM et ce sans augmentation de la PIO. Ces données suggèrent que ces composés pourraient potentiellement présenter un profil différencié, et plus particulièrement une meilleure tolérance.

Compte tenu des données obtenues dans des études avec le composé prototype NCX 1021, NO-dexaméthasone, Nicox estime que les glucocorticoïdes donneurs d'oxyde nitrique pourraient être également développés pour une application topique (gouttes oculaires, pommades ou crèmes).

⁸ 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.

⁹ Kotikoski et al. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2002, 18:11-23; Schumann et al. *Exp Eye Res*, 1994, 58:99-105; Nathanson et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260:956-65 ; Wizemann & Wizemann. *Am J Ophthalmol*, 1980, 90:106-9

Contrairement aux effets d'augmentation sur la PIO induits par le traitement par dexaméthasone, l'administration topique répétée de gouttes oculaires contenant du NCX 1021 n'a pas démontré d'augmentation de la PIO¹⁰.

Développement futur

Les deux composés principaux, NCX 422 et NCX 434, ont démontré leur innocuité dans les études préliminaires d'innocuité non conformes aux BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoires). Le développement préclinique pourrait démarrer rapidement sur le composé sélectionné. Nicox est à la recherche d'un partenaire afin de collaborer sur ce programme de développement.

➤ Nouvelle génération de NO-donneurs

La première génération de la plateforme de Recherche de Nicox a généré des composés présentant un profil d'effets secondaires amélioré comparé aux composés donneurs d'oxyde nitrique commercialement disponibles, tout en bénéficiant de l'activité de libération d'oxyde nitrique. Cependant, cette plateforme de première génération est limitée par des contraintes relatives à la quantité d'oxyde nitrique libérée, celle-ci étant directement liée à la dose du médicament associé. Dans ce contexte, la libération d'oxyde nitrique ne peut être ajustée séparément.

L'équipe de Recherche de Nicox a développé une nouvelle famille de structure chimique brevetable pour la mise au point de composés NO-donneurs de nouvelle génération avec des effets secondaires potentiellement réduits comparativement aux composés NO-donneurs « traditionnels ». Ces nouveaux composés permettent d'optimiser la dose d'oxyde nitrique délivrée.

La Société propose de cibler sa recherche sur des pathologies oculaires où l'oxyde nitrique joue un rôle modulateur majeur.

➤ AdenoPlus™

AdenoPlus™ est le premier et seul dispositif médical de diagnostic utilisable directement en cabinet permettant d'obtenir des résultats rapides et qui facilite le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë ayant obtenu l'agrément de la FDA et une dérogation CLIA¹¹ (CLIA-waived). AdenoPlus™ est le premier produit mis sur le marché par Nicox. Ce dispositif médical utilise la technologie brevetée de RPS®.

AdenoPlus™ détecte avec précision la présence d'adénovirus. Jusqu'à 90% des cas de conjonctivite virale et environ un quart des cas de conjonctivite aiguë vus par les professionnels de la santé oculaire sont associés à un adénovirus¹². AdenoPlus™ permet d'offrir une méthode efficace et performante pour identifier la cause de la maladie. Le test est rapide et facile d'utilisation, sa sensibilité s'élève à 90% et sa spécificité à 96%. Il faut moins de deux minutes pour réaliser la procédure simple en quatre étapes et un résultat définitif est indiqué en seulement dix minutes. Un diagnostic précis permet aux médecins de prendre de meilleures décisions thérapeutiques fondées sur des faits et permet aux patients d'être mieux informés et mieux préparés lorsqu'ils quittent le cabinet du médecin.

Descriptif de la pathologie et du marché

La conjonctivite, également appelée 'œil rouge', est une inflammation de la membrane conjonctive (la fine membrane qui recouvre le blanc de l'œil et l'intérieur des paupières). C'est une maladie ophtalmique répandue, surtout chez les enfants, qui peut affecter un œil ou les deux yeux.

¹⁰ Galassi *et al.* *Br J Ophthalmol*, 2006, 90, 1414-1419

¹¹ Le CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments : Amendements pour l'amélioration des laboratoires cliniques) définit des normes de qualité pour toutes les analyses de laboratoires afin d'assurer la qualité, la fiabilité et la rapidité des résultats du test des patients, quel que soit le lieu où le test a été réalisé. Une dérogation signifie que le test a été classifié en tant que dispositif de faible complexité, permettant au personnel médical (et pas seulement aux médecins) des centres de soins conformes au CLIA de le réaliser.

¹² 2005 Thomson Healthcare Medstat

Les symptômes peuvent inclure des rougeurs, des larmoiements, des brûlures ou démangeaisons, des écoulements d'aspect purulent, une vision floue et une sensibilité accrue à la lumière.

La conjonctivite peut être causée par une infection virale ou bactérienne, ou peut être provoquée par une réaction allergique (respectivement, 45%, 45% et 10% des cas).

Les conjonctivites virales, bactériennes et allergiques – les principaux types – se manifestent de façon similaire, rendant ainsi plus complexe la réalisation d'un diagnostic différentiel sur la base des seuls signes et symptômes. Les diagnostics erronés représentent un problème majeur car la conjonctivite à adénovirus (représentant jusqu'à 90% des cas de conjonctivites virales) est très contagieuse avec des taux de transmission pouvant atteindre 50 %. Contrairement à la conjonctivite bactérienne qui est généralement moins évolutive, la conjonctivite à adénovirus est associée à une morbidité significative avec des cas d'atteintes de l'acuité visuelle et d'une sensibilité exacerbée à la lumière résultants de l'apparition d'infiltrats sous épithéliaux. Des syndromes de l'œil sec ainsi que des atteintes visuelles résultants de cicatrices conjonctivales ont été également reportés. Des antibiotiques sont prescrits dans la plupart des cas de conjonctivite aiguë, même dans les cas de conjonctivites virales pour lesquels les antibiotiques ne sont pas nécessaires. L'utilisation inappropriée d'antibiotiques peut accroître les effets indésirables, favoriser les effets de résistance aux antibiotiques et engendrer des coûts pour le système de santé qui auraient pu être évités.

Il est estimé que plus de 6 millions de cas de conjonctivite aiguë sont diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis¹³ et des études indiquent que les diagnostics cliniques effectués par les professionnels de santé sont corrects dans environ 50% des cas¹⁴.

Commercialisation

AdenoPlus™ a été pris en licence auprès de RPS® en juin 2012. L'accord de licence mondial alloue à Nicox les droits exclusifs pour commercialiser AdenoPlus™ auprès des professionnels de santé oculaire aux Etats-Unis, ainsi que les droits exclusifs complets pour la commercialisation d'AdenoPlus™ dans le reste du monde. RPS® conserve les droits de commercialisation de ces produits auprès des médecins généralistes et urgentistes aux Etats-Unis.

AdenoPlus™ a reçu en mai 2011 l'agrément de commercialisation de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) appelé '*510(k) clearance*'¹⁵. AdenoPlus™ peut donc être commercialisé aux Etats-Unis. De plus, une dérogation CLIA (*CLIA waived, Clinical Laboratory Improvement Amendments*) a été accordée à AdenoPlus™ en avril 2012. Nicox commercialise AdenoPlus™ auprès des professionnels de santé oculaire aux Etats-Unis depuis Octobre 2012.

AdenoPlus™ dispose du marquage CE¹⁶ depuis avril 2011 et est disponible à la vente en Europe et dans d'autres pays, via Nicox ou ses distributeurs. Nicox se concentre sur ses efforts stratégiques pour obtenir le remboursement d'AdenoPlus™ en Europe.

➤ RPS-AP et RPS-OH

Nicox a pris en licence deux autres dispositifs médicaux de diagnostic oculaire auprès de RPS®, lesquels sont actuellement en phase de développement :

¹³ O'Brien TP, Jeng BH, McDonald M, et al. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug; 25(8):1953-61

¹⁴ 2005 Thomson Healthcare Medstat

¹⁵ Le 510(k) est un dossier préalable à la mise en marché soumis à la FDA en vue de démontrer que le dispositif est aussi sûr et efficace, c'est-à-dire substantiellement équivalent, qu'un dispositif légalement commercialisé et non soumis à une approbation de pré-commercialisation.

¹⁶ Le marquage CE constitue une déclaration par le fabricant que le produit est conforme aux exigences essentielles telles que stipuler dans la législation européenne en vigueur. Le marquage CE est requis pour la mise sur le marché d'un dispositif médical en Europe.

- RPS-AP pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques
- RPS-OH pour le diagnostic de l'herpès oculaire

Ces produits utilisent la technologie brevetée de RPS® et permettent au médecin de diagnostiquer rapidement et précisément dans son cabinet de consultation les maladies et troubles oculaires précédemment cités.

Descriptif des pathologies et du marché

La conjonctivite à adénovirus et allergique : la description de la conjonctivite est présentée dans le paragraphe dédié à l'AdenoPlus™ ci-dessus.

L'herpès est une infection virale extrêmement commune qui augmente en fréquence avec l'âge, le stress, les traumatismes, l'exposition à un climat tropical, ou un statut immunitaire déficient (VIH, traitements immunosupresseurs)^{17,18,19}. La prévalence de la séropositivité à l'herpès est de 25% à l'âge de 4 ans et de 100% à 60 ans. Dans la famille des virus de l'herpès, 8 virus sont pathogènes chez l'être humain, le virus HSV1 étant majoritairement responsable des infections herpétiques oculaires excepté dans les infections oculaires néo-natales (HSV2) où l'infection est transmise au cours de l'accouchement par la mère.

L'herpès oculaire peut être consécutif à une primo infection sans symptômes (fréquent avant l'âge de 5 ans) ou à une primo manifestation oculaire d'un herpès existant. En France, l'incidence de l'atteinte oculaire herpétique est de 31.5 cas par 100.000 personnes-année, l'incidence des nouveaux cas est de 13.2 par 100.000 personnes-année et des récurrences de 18.3 par 100.000 personnes-année, cette pathologie est donc caractérisée par des récurrences fréquentes: 10% des patients à un an et 63% des patients à 20 ans de suivi^{20,21,22}. Entre deux épisodes, le virus reste quiescent dans le ganglion trigéminal ou la cornée.

Les patients atteints de conjonctivite herpétique présentent un œil rouge, larmoyant, avec un œdème de la conjonctive des ganglions, une sensibilité accrue à la lumière et une sensation de présence de corps étranger dans l'œil.

Le diagnostic est clinique et/ou biologique, sachant que les tests actuellement disponibles (Polymerase Chain Reaction/PCR et culture virale) fournissent des résultats dans des délais de un à 8 jours. Les formes cliniques les plus fréquentes de la maladie sont la kératite dendritique, (56%), stromale (29%) ou géographique (10%). D'autres lésions oculaires y sont associées dans plus d'un tiers des cas : conjonctivites (19%), uvéites (12%) et atteintes des paupières (9%)²³. La période d'incubation est de 3 à 5 jours et le plus souvent un seul œil est affecté à l'exception des patients au terrain immunodéprimé.

17 Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84.

18 Wilson A et al. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and lymphocyte T immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. J Infect Dis 1992;165:119-26.

19 Buchbinder SP et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1992;166:1153-6.

20 Labetoulle M et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. Ophthalmology. 2005 May;112(5):888-95.

21 Liesegang TJ et al. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol. 1989 Aug;107(8):1155-9.

22 Wilhelmus KR et al. Prognosis indicators of herpetic keratitis. Analysis of a five-year observation period after corneal ulceration. Arch Ophthalmol. 1981 Sep;99(9):1578-82.

23 Labetoulle M et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. Ophthalmology. 2005 May;112(5):888-95.

Les complications de l'herpès oculaire représentent la première cause de cécité de cause infectieuse dans les pays développés et la précocité de la prise en charge thérapeutique est un élément pronostique déterminant de la survenue de ces complications^{24,25,26}.

Le choix du traitement curatif et/ou préventif se fait en fonction de la fréquence des récurrences antérieures, du niveau présumé de répllication virale (antiviraux locaux ou systémiques), et du niveau d'inflammation associée (corticoïdes)²⁷.

La maladie herpétique doit être prise en charge dans la durée en cherchant à diagnostiquer le plus précocement possible les poussées et à en diminuer le nombre et la sévérité afin d'éviter des complications pouvant aboutir à la cécité.

Stade de développement et commercialisation

Ces deux dispositifs médicaux de diagnostic oculaire, RPS-AP et RPS-OH, ont été pris en licence auprès de RPS® en Juin 2012 et sont actuellement en phase de développement. Leur stade de développement n'est pas divulgué.

Nicox dispose des droits mondiaux de commercialisation pour ces produits. Leur commercialisation sera assurée par les infrastructures de vente de Nicox. RPS® conserve les droits de commercialisation auprès des médecins généralistes et urgentistes aux Etats-Unis.

6.1.5.3 Les produits et projets de Recherche et Développement dans les autres domaines thérapeutiques (hors ophtalmologie)

➤ Naproxcinod

Le naproxcinod est un CINOD (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) développé pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINODs sont des molécules 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.

Des dossiers réglementaires ont été déposés aux Etats-Unis et en Europe fin 2009. Aux Etats-Unis, Nicox a reçu en Juillet 2010 une lettre de réponse l'informant que la *Food and Drug Administration* (FDA) n'approuvait pas la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Nicox. En Europe, Nicox a décidé de retirer sa demande suite au retour du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) qui indiquait qu'il n'adopterait pas un avis positif sur la base des informations soumises.

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

24 Fatahzadeh M et al. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J of the Am Ac of Derm*, 2007,57(5);:737-63.

25 GaynorBD et al. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2000,40(2):85-109.

26 Herpes Eye Disease Study Group (HEDSG). Predictors of recurrent herpes simplex virus keratitis. *Cornea*. Mar 2001 ;20(2) :123-8.

27 Labetoulle M et al. [Ocular herpes: good evidence to remember...]. *J Fr Ophtalmol*. 2009 Oct;32(8):e6-7.

du cartilage. Elle 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)²⁸.

Les traitements symptomatiques couramment utilisés dans l'arthrose incluent les AINS traditionnels^{29,30} 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. 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^{31,32}.

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^{33,34} et 302³⁵ chez des patients souffrant d'arthrose du genou et l'étude 303³⁶ 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 WOMACTM³⁷ et évaluation générale de l'état de la maladie par le patient.

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'ICH³⁸ (*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

²⁸ Stakeholder Insight: Osteoarthritis, Datamonitor, December 2009.

²⁹ 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.

³⁰ Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. Ann Rev Pharmacol Toxicol **1998**, 38: 97-120.

³¹ 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.

³² White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ 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.

³⁶ 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.

³⁷ L'échelle de WOMACTM 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.

³⁸ 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.

essai clinique de phase 3³⁹, et d'autre part des études spécifiques de mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) conçues pour évaluer son profil de pression artérielle sur 24 heures⁴⁰.

- Enregistrement réglementaire

Etats-Unis

En septembre 2009, Nicox a soumis un dossier de *New Drug Application* (NDA) auprès de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) pour le naproxcinod aux doses de 375 et 750 mg deux fois par jour (*bid*). 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*'.

Le 3 avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la FDA concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg *bid* pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier de NDA qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission. La réunion du 3 avril 2012 a porté sur ces données cliniques requises pour l'éventuel nouveau dossier de NDA pour le naproxcinod 375 mg *bid*.

Après avoir évalué les demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA et leur impact sur l'ensemble du programme de développement du naproxcinod, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod.

Sous réserve que Nicox trouve un partenaire potentiel pour conduire le développement du naproxcinod 375 mg *bid* dans l'arthrose du genou, si la Société poursuit ce nouveau dossier de NDA, la Société prévoit de clore le dossier d'appel initié en juillet 2011 dans le cadre du dossier de NDA précédemment soumis.

Europe

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 en Europe, 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.

- 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

³⁹ 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.

⁴⁰ 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.

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**

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 règlementaire compétente avant la date d'expiration initiale des brevets (en 2014).

Aux Etats-Unis et en Europe, des brevets couvrant l'énantiomère (S) du naproxcinod ont été accordés à Nicox. Cet énantiomère correspond à la forme spatiale de la molécule de naproxcinod telle qu'elle est décrite dans les spécifications du produit en développement. Ces brevets sont valables jusqu'en 2020 en Europe et 2021 aux Etats-Unis. De plus, ils peuvent donner lieu à des demandes d'extension de la protection de type SPC (*Supplementary Protection Certificate*) en Europe et PTE (*Patent Term Extension*) aux Etats-Unis.

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').

- **Développement des 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.

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.

- **NCX 1047 : un candidat-médicament anti-inflammatoire dans le domaine de la dermatologie**

Nicox collabore avec Ferrer Grupo 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.

Le NCX 1047 a présenté des résultats précliniques prometteurs mettant en avant son potentiel pour la création d'un profil de produit différencié. Dans le cadre de ce programme, le NCX 1047 a été sélectionné comme candidat au développement. Il n'y a pas d'activité de recherche concernant ce composé actuellement.

Présentation générale

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 défigurants. 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.

Stade de développement

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. 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. Il n'y a pas d'activité de recherche concernant ce composé actuellement.

6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

6.2.1 Accords de collaboration

Rapid Pathogen Screening Inc (RPS®)

En juin 2012, Nicox et RPS® ont conclu un accord de licence donnant à Nicox l'accès aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de RPS® dans le domaine oculaire. Le premier d'entre eux est AdenoPlus™, un dispositif médical pour le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë (voir section 6.1.5.2), et est déjà autorisé à la vente aux Etats-Unis et en Europe. L'accord porte également sur deux autres dispositifs médicaux de diagnostic, RPS-AP et RPS-OH, actuellement en phase de développement (voir section 6.1.5.2).

De plus, l'accord de licence alloue à Nicox une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours.

Selon les termes de l'accord, Nicox a versé à RPS® un total de \$4 millions pour la licence et l'option. Les termes financiers incluent également des redevances à un chiffre et de potentiels paiements additionnels pouvant aller jusqu'à \$2 millions. Nicox financera également la moitié des coûts de développement des deux produits en phase de développement selon le budget agréé entre les sociétés.

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 latanoprostène bunod (précédemment connu sous les noms BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207), 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 à la signature de l'accord. Suite à la décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod après l'étude de phase 2b achevée fin 2011 (voir section 6.1.5.3), Bausch + Lomb a versé un

paiement additionnel d'étape de \$10 millions à Nicox en avril 2012. Nicox pourrait également recevoir des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total de \$162,5 millions, conditionnés au franchissement d'étapes liées au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes. Nicox recevrait également des redevances sur les ventes du latanoprostène bunod, en un pourcentage à deux chiffres fonction du niveau des ventes. Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

Nicox a alloué à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod et d'autres produits comprenant le latanoprostène bunod, 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.

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 naproxcinod 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. Il n'y a pas d'activité de recherche concernant ce composé actuellement.

Autres partenariats

En août 2009, Nicox et Pfizer ont conclu un contrat mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes de ce contrat, Nicox a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (précédemment connu sous les noms BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce composé est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus). Par ailleurs, Nicox peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan® (latanoprost). En contrepartie, Nicox s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape dont le montant n'est pas divulgué (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), et des redevances sur les ventes futures potentielles. Nicox a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB⁴¹, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites

⁴¹ Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

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. Aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510 et Orexo a indiqué en 2012 estimer que l'accord est résilié depuis 2009.

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 d'AdenoPlus™

Selon les termes de l'accord conclu entre Nicox et RPS® en juin 2012, RPS® est responsable de l'approvisionnement d'AdenoPlus™. RPS® fait appel à un prestataire externe pour la fabrication et l'assemblage des kits.

Aux Etats-Unis, RPS® assure également l'expédition du produit aux clients. Pour l'expédition d'AdenoPlus™ dans les autres pays, dont les pays d'Europe, Nicox a conclu un contrat avec la société de support logistique Theradis Pharma.

RPS® fournit à Nicox les boîtes de kits AdenoPlus™.

6.2.4 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, 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.

6.3 Concurrence

Domaine de l'ophtalmologie :

Le marché de l'ophtalmologie est un domaine compétitif caractérisé par la présence de sociétés mondiales de premier plan. Certaines de ces sociétés proposent un portefeuille de produits et de projets de recherche et développement diversifié dans le domaine de la santé (comme *Pfizer*, *Merck* - connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada, *Novartis*). D'autres sont spécialisées dans la santé oculaire (comme *Bausch + Lomb* et *Allergan*). Il existe également des sociétés américaines de plus petites tailles spécialisées sans le développement de produits thérapeutiques ophtalmiques comme *pSivida* et *InSite Vision*. On peut aussi noter la présence de sociétés comme *Regeneron* et *Alimera Sciences* développant ou commercialisant des produits de traitement ophtalmiques spécifiques. En Europe, le marché est représenté

par la présence des *Laboratoires Théa*, laboratoire pharmaceutique indépendant spécialisé en ophtalmologie et présent dans plus de soixante cinq pays, en particulier en Europe, en Afrique subsaharienne, au Maghreb, en Amérique Latine et au Moyen Orient. Il existe par ailleurs des laboratoires nationaux spécialisés dans les traitements ophtalmiques ayant une activité commerciale locale.

Dans le domaine des dispositifs médicaux pour le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë :

En Europe et aux Etats-Unis, les tests permettant de diagnostiquer la présence d'adénovirus sont généralement effectués par PCR (réaction en chaîne par polymérase) ou par culture virale. Cependant, ces méthodes sont longues et coûteuses car elles requièrent l'intervention de laboratoires. Elles sont par ailleurs difficilement praticables étant donné que le diagnostic de la conjonctivite aiguë doit idéalement se faire en cabinet.

Sur le marché japonais, il existe quelques dispositifs médicaux de diagnostic in vitro reconnus en milieu hospitalier permettant de diagnostiquer la présence d'adénovirus, tels que le *Poctem S Adeno* de Sysmex, le *Check Ad* et l'*Adeno Check* de SA Scientific/Okura.

Domaine de la libération de l'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.
- *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.
- *Novan therapeutics*

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), *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.

Si le naproxcinod était approuvé puis commercialisé aux Etats-Unis (étant rappelé que Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod pour une indication limitée à l'arthrose du genou, 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, ainsi que les combinaisons d'anti-inflammatoires avec un autre principe actif.

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.

Il est à noter que la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouvelles thérapies.

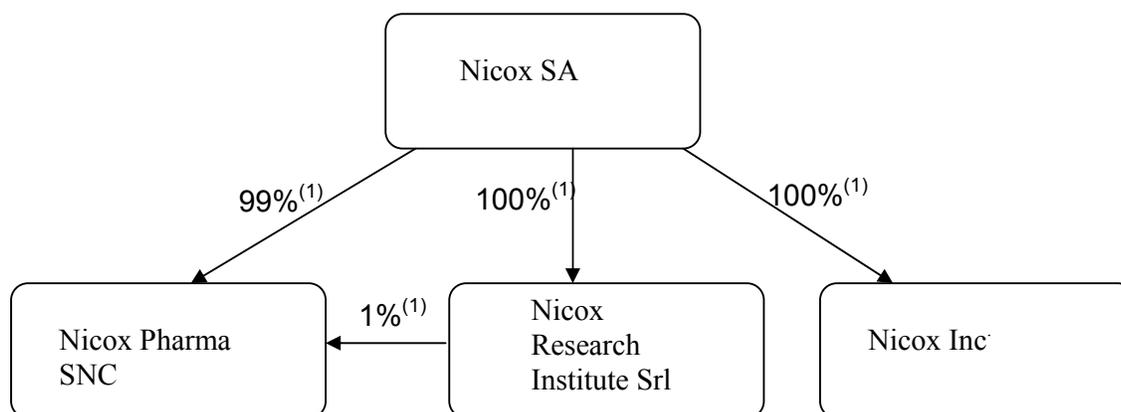
Le lecteur est invité à se référer à la section des facteurs de risque liés à la concurrence et à l'évolution technologique rapide (voir section 4.1).

6.4 Degré de dépendance à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication

La société a un fort degré de dépendance à l'égard des contrats de licence de ses brevets consentis à Bausch + Lomb et à Merck et, en conséquence, à l'égard des brevets objets de ces contrats. Les partenariats avec Bausch + Lomb et à Merck sont exposés à la section 6.2.

7. ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe Nicox



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

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

7.2 Description des filiales du Groupe

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.

Nicox Inc est chargée de la construction d'une organisation commerciale dans le domaine de l'ophtalmologie en Amérique du Nord. En septembre 2012, certains droits relatifs aux tests diagnostiques pris en licence auprès de RPS ont été sous-licenciés à Nicox Inc pour les Etats-Unis et le Canada.

Cette filiale, qui avait été mise en sommeil le 31 août 2010 suite de la décision de la FDA de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis, a repris une activité en mars 2012 avec le recrutement de Jerry St Peter au poste de « *Executive Vice President and General Manager of Nicox Inc* ».

Nicox Inc a conclu à effet du 1^{er} août 2012 un contrat de prestation de service pour la mise à disposition de trois bureaux et la fourniture de services y afférents au sein d'un centre d'affaires. Ce contrat se renouvelle tacitement de mois en mois.

Nicox Inc avait conclu deux baux pour des bureaux à Warren dans le New Jersey avant sa mise en sommeil en août 2010 au 15 et au 20 Independence boulevard. Les bureaux du 20 Independence ont été sous-loués pour la durée restant à courir du bail (soit jusqu'au 30 avril 2017) à effet du 1^{er} avril 2012, étant précisé que le sous loyer n'était dû qu'à compter du 1^{er} octobre 2012. Le bail des bureaux du 15 Independence a été résilié par anticipation avec l'accord du bailleur à effet du 31 décembre 2012 moyennant le paiement par Nicox de la moitié des loyers restant à courir.

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

Nicox Pharma est une société en nom collectif de droit français détenue par Nicox SA (pour 99 parts) et par Nicox Srl (pour 1 part), Nicox SA étant Gérant.

Nicox Pharma a été constituée en août 2012 pour organiser les activités commerciales du groupe dans le monde entier, à l'exception de l'Amérique du Nord. En septembre 2012, certains droits relatifs aux tests diagnostiques pris en licence auprès de RPS ont été sous-licenciés à Nicox Pharma pour le monde entier, hors Etats-Unis et Canada.

Nicox Pharma est domiciliée au siège de Nicox SA en vertu d'un contrat de sous-location entre Nicox Pharma et Nicox SA à effet du 1^{er} septembre 2012.

Le tableau des filiales et participations figure dans la note 2.21 de l'annexe aux comptes sociaux. Le périmètre de consolidation est présenté dans la note 22 de l'annexe aux comptes consolidés.

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.

Fin 2012, les activités de Nicox Srl ont été recentrées dans le domaine ophtalmique et il a été décidé d'externaliser les travaux de recherche en laboratoires. Une petite équipe spécialisée conduit dorénavant certains projets de recherche ciblés en collaboration avec des centres de recherche externes.

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 de fin octobre 2012. Elle a conclu, à effet du 1^{er} septembre 2012 et à échéance du 31 août 2018, un bail portant sur des bureaux de 293m² et un local de stockage de 41m². Ce bail est résiliable à tout moment moyennant un préavis de 6 mois.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS, RAPPORT RSE

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 Informations RSE (Grenelle II)

8.2.1 Informations sociales

Les informations sociales figurent à la section 17.1 du présent document.

8.2.2 Informations environnementales

Impact sur l'environnement

Le Groupe disposait, jusqu'en octobre 2012, d'un laboratoire de recherche basé à Milan. Depuis la fermeture de ce laboratoire, le Groupe dispose uniquement de bureaux dont l'impact sur l'environnement est limité. Par ailleurs, les activités sous-traitées du Groupe sont, pour l'essentiel, des activités intellectuelles dont l'impact sur l'environnement est modéré, les autres activités sous-traitées (activités commerciales concernant AdenoPlus et les activités de recherche et développement) étant très limitées en termes de flux financiers à la date de publication du présent rapport.

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

Politique générale en matière d'environnement

Compte tenu de la nature des activités non-sous traitées du Groupe, il n'existe pas de service interne de gestion de l'environnement.

Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.

Il n'existe pas de provisions et garanties pour risques 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.

Pollution et gestion des déchets

Les activités de recherche et développement, entièrement sous traitées depuis la fermeture du laboratoire du Groupe, peuvent impliquer le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs et se traduire par des émissions de gaz à effet de serre et d'agents chimiques notamment concourant à l'acidification de l'eau et des sols. Ces impacts sont limités compte tenu de l'ampleur limitée de ces activités et restent en tout état de cause dans les limites autorisées par la réglementation applicable.

Avant sa fermeture en octobre 2012, les activités du laboratoire du Groupe impliquaient le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Ces activités n'ont eu aucune conséquence environnementale et sociale.

Compte tenu de l'activité de Nicox, le Groupe ne génère pas de nuisances sonores significatives.

Utilisation durable des ressources

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

Compte tenu de l'activité de Nicox, le Groupe ne génère pas d'impact significatif en matière d'utilisation du sol.

8.2.3 Informations sociétales

Impact territorial, économique et social de l'activité

Compte tenu des effectifs très limités du Groupe et de ses activités, il n'a pas d'impact significatif sur l'emploi, le développement régional ou sur les populations riveraines ou locales.

Relations avec les personnes ou organisations intéressées par l'activité du Groupe (associations d'insertion, établissements d'enseignement, association de défense de l'environnement, association de consommateurs et populations riveraines)

Le Groupe n'a pas de lien significatif avec ce type d'organisme.

Sous-traitance et fournisseurs

Nicox dépend de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et préclinique) pour le développement de ses produits.

De plus, la Société dépend de tiers pour la fabrication et la fourniture de tout produit. Ainsi, la société RPS fournit à Nicox les dispositifs AdenoPlus qui sont commercialisés sous licence.

Nicox a consenti des licences de brevets à des groupes pharmaceutiques d'ampleur mondiale, particulièrement Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, pour le développement d'un candidat-médicament ciblant le glaucome, et Merck pour le développement de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique ciblant certaines pathologies cardiovasculaires. Le développement des candidats-médicaments est conduit entièrement par ces licenciés.

Les contrats liant Nicox à ses cocontractants ne comportent pas de dispositions relatives aux pratiques éthiques, environnementales et sociales au-delà des exigences réglementaires applicables.

Aucune problématique d'ordre éthique liée aux pratiques de ses cocontractants n'a été révélée en 2012.

Loyauté des pratiques

Pratiques de la société

Dans le cadre de ses travaux de recherche et développement réalisés dans ses laboratoires avant leur fermeture en octobre 2012, Nicox a respecté les réglementations en matière de recommandations, de bonnes pratiques de laboratoire (BPL), de bonnes pratiques cliniques (BPC), de bonnes pratiques de fabrication (BPF), d'utilisation expérimentale des animaux et de sécurité pour l'utilisation et la destruction de substances dangereuses.

Relativement aux essais cliniques, 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 alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. En 2012, Nicox n'a pas conduit d'essais cliniques.

Actions engagées pour prévenir la corruption

Le Groupe a mis en place des procédures qui régissent la conclusion des contrats avec des tiers. Dans le cadre de ces procédures, plusieurs fonctions sont appelées à valider ces accords dans leur principe et leur contenu.

Mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs

Suite au démarrage, en 2012, de la commercialisation de dispositifs médicaux, le Groupe a mis en place des procédures spécifiques de recueil et de traitement des réclamations et incidents portés à sa connaissance notamment par les professionnels de santé utilisateurs des dispositifs médicaux.

Note méthodologique informations RSE (Grenelle II)

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociales

Social	Présence	Commentaires
Emploi		
L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par zone géographique	section 17.1	
Les embauches et les licenciements	section 17.1	
Les rémunérations et leur évolution	section 17.1	Périmètre de consolidation : Nicox SA
Organisation du travail		
L'organisation du temps de travail	section 17.1	
L'absentéisme	section 17.1	Le taux d'absentéisme est calculé sur le périmètre de consolidation : Nicox SA
Relations sociales		
L'organisation du dialogue social	section 17.1	
Le bilan des accords collectifs	section 17.1	
Santé et sécurité		
Les conditions de santé et de sécurité au travail	section 17.1	
Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales	*	La santé et la sécurité reposent, en particulier, sur les instances de représentation du personnel. Elles n'ont pas donné lieu à la conclusion d'accords sociaux.
Les accidents du travail (Tf, Tg,) et les maladies professionnelles	section 17.1	Les accidents du travail sont présentés sur le périmètre : Nicox SA
Formation		
Les politiques mises en œuvre	section 17.1	
Le nombre total d'heures de formation	section 17.1	Le nombre d'heures de

		formation est calculé sur le périmètre de consolidation : Nicox SA
Diversité et égalité des chances / égalité de traitement		
Mesures mises en œuvre pour l'égalité homme / femme	section 17.1	
Mesures en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	section 17.1	
Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations	section 17.1	
Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT relatives à		
Elimination des discriminations en matière d'emploi		Le groupe affirme son engagement aux principes fondamentaux de l'OIT. Il s'agit d'une obligation légale dans les pays où nous opérons
Liberté d'association et droit de négociation collective	*	
Elimination du travail forcé	*	
Abolition du travail des enfants	*	

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions environnementales

Environnement	Présence	Commentaire
Politique générale en matière d'environnement		
Démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement		Compte tenu de la fermeture, fin octobre 2012, du laboratoire de la filiale italienne du Groupe Nicox Srl, il n'a pas été possible de rassembler suffisamment d'informations quantitatives sur les enjeux environnementaux de l'activité du laboratoire italien. Nous comprenons que le reporting Grenelle s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue, or, du fait de la fermeture du laboratoire du Groupe, l'importance des enjeux environnementaux liés à notre activité sera non-significative lors du prochain exercice, les sociétés du Groupe ne comportant plus que des bureaux.
Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement		
Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions		
Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement		
Pollution et gestion des déchets		
Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol		
Les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets		
Nuisances sonores et toute forme de pollution spécifique à l'activité		
Utilisation durable des ressources		
La consommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales		
La consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation		
Utilisation durable des ressources		

La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables

L'utilisation des sols

Changement climatique

Les rejets de Gaz à Effet de Serre (GES)

L'adaptation aux conséquences du changement climatique

Protection de la biodiversité

Les mesures prises pour développer la biodiversité

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociétales

Sociétal	Présence	Commentaire
Impact territorial, économique et social de l'activité de la société		
En matière d'emploi et de développement régional		Compte tenu des effectifs très réduits du Groupe et de ses activités, nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.
Sur les populations riveraines ou locales		
Relations entretenues avec les personnes ou organisations intéressées par l'activité de l'entreprise		
Les conditions de dialogue avec ces personnes ou organisations		Compte tenu des effectifs très réduits du Groupe et de ses activités, nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.
Les actions de partenariat ou de mécénat		Non applicable à ce jour.
Sous-traitance et fournisseurs		
La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux	8.2.3	
L'importance de la sous-traitance et la prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leurs responsabilités sociale et environnementale	8.2.3	
Loyauté des pratiques		
Les actions engagées pour prévenir la corruption	Section 8.2	
Les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs	Section 8.2	
Autres actions engagées en faveur des Droits de l'Homme		
Les mesures prises en faveur des Droits de l'Homme		Nous n'avons pas identifié d'enjeu à cet égard.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Les états financiers consolidés de 2012, approuvés par le conseil d'administration le 21 mars 2013, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes. Les facteurs de risque pouvant affecter significativement la Société sont présentés à la section 4 du présent Document.

Le 21 mars 2012, Nicox a acquis 11,8% du capital d'Altacor, une société pharmaceutique à capitaux privés spécialisée en ophtalmologie basée au Royaume-Uni, et conclu un accord lui conférant une option d'achat exclusive du solde des actions d'Altacor. Le 31 mai 2012, Nicox a décidé de ne pas exercer l'option d'acquérir les 88.2% restants du capital d'Altacor. Au 31 décembre 2012, le Groupe considère qu'il n'exerce plus une influence notable sur Altacor du fait que sa participation au capital d'Altacor est inférieure à 20 % et que Nicox n'est plus représentée au Conseil d'administration de cette société. En conséquence, depuis décembre 2012, la société Altacor n'est plus incluse dans le périmètre de consolidation de Nicox.

Etat consolidé du résultat global

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de Nicox s'élève à €7,6 millions en 2012, comparé à aucun chiffre d'affaires pour 2011.

Le chiffre d'affaires comptabilisé en 2012 correspond principalement au paiement d'étape de \$10,0 millions reçu de Bausch + Lomb en avril 2012 à la suite de leur décision de poursuivre le développement du latanoprostene bunod (précédemment connu sous le nom de BOL-303259-X). Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires dans la mesure où Nicox n'est pas impliqué dans le développement futur du composé objet de l'accord de collaboration signé en 2010 avec Bausch + Lomb.

Le chiffre d'affaires réalisé en 2012 inclut également les ventes initiales du produit AdenoPlus™ (€0,06 million) suite à la signature de l'accord de licence avec RPS® en juin 2012. Du 1er juillet au 30 septembre 2012 les ventes d'AdenoPlus™ ont été réalisées par RPS® pour le compte de Nicox. Nicox a débuté ses propres activités commerciales pour AdenoPlus™ en octobre 2012 et construit actuellement un réseau commercial pour développer les ventes de ce produit.

Coût des ventes

Le coût des ventes est de €0.01 million en 2012. Cet élément correspond au coût des ventes en relation avec les ventes du produit AdenoPlus™ par RPS® mentionnées ci-dessus et inclut tous les coûts directs liés à la fabrication des produits vendus.

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

Les frais de recherche et développement et les frais généraux, administratifs et commerciaux s'élèvent à €16.7 millions en 2012, comparé à €14,3 millions en 2011. En 2012, 39% de ces charges concernent des dépenses de recherche et développement, 45% des frais généraux et administratifs, (y compris les dépenses de « corporate development » liées aux activités de « business development » et communication qui étaient précédemment comprises dans les frais commerciaux) et 16% des frais commerciaux, contre 60% de dépenses de recherche et développement et 40% de frais généraux et administratifs (y compris les dépenses de « corporate development » liées aux activités de « business development » et communication qui étaient précédemment comprises dans les frais commerciaux) en 2011. Cette situation s'explique par la transformation actuelle de Nicox en société commerciale ophtalmique.

Les frais de recherche et de développement sont de €6,5 millions en 2012, contre €9 millions en 2011. En 2012, les frais de recherche et développement correspondent principalement à des dépenses liées aux activités du centre de recherche et aux activités réglementaires en cours pour le naproxinod. Le Groupe

employait 15 personnes en recherche et développement au 31 décembre 2012, contre 36 personnes à la même date en 2011.

Les frais administratifs sont de €7,6 millions en 2012 comparés à €5,3 millions en 2011 et incluent les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux et depuis 2012, les dépenses de communication et de « business development » (incluant notamment pour 2012, €0,7 million de coûts comptabilisés sur la période au titre de l'acquisition des 11,8% d'Altacor). Au 31 décembre 2012, le Groupe employait 16 personnes dans ses départements administratifs, contre 18 personnes en 2011.

En 2012, les frais commerciaux totalisent €2,6 millions comparé à aucune dépense en 2011. Les frais commerciaux correspondent aux frais engagés par Nicox pour construire son organisation commerciale aux Etats-Unis et en Europe suite à la récente prise de licence du produit AdenoPlus™. Au 31 décembre 2012, le Groupe employait 12 personnes dans son département commercial (pas d'employé au 31 décembre 2011).

Autres produits

En 2012, les autres produits sont de €0,8 million contre €0,9 million en 2011. En 2012, les autres produits incluent €0,5 million de subventions d'exploitation provenant du crédit d'impôt recherche en France et €0,3 million de gain de change latent.

Autres charges

Les autres charges concernent principalement des frais de restructuration et s'élèvent à €0,4 million en 2012 comparé à une charge de €3,6 million en 2011. Au 31 décembre 2012, le Groupe a provisionné un montant de €0,4 million au titre des engagements pris envers les employés de la filiale italienne suite à la restructuration intervenue fin 2012.

Résultat opérationnel

Le Groupe a généré une perte opérationnelle de €8.7 millions en 2012, comparée à €17,6 millions en 2011.

Autres résultats

En 2012, le Groupe a enregistré une perte financière nette de €1,4 million (incluant la quote-part des résultats d'Altacor), contre un produit financier net de €1 million en 2011. Au 31 décembre 2012, les charges financières incluent (i) €0,8 million correspondant à la dépréciation de la part non remboursable de l'option payée à RPS® en juin 2012 pour négocier un futur accord sur un produit supplémentaire. Cette dépréciation a été enregistrée du fait que le produit est actuellement en développement ; (ii) €0,8 million correspondant à la dépréciation des actions détenues par le Groupe dans Altacor afin de refléter la juste valeur de cette participation calculée par Nicox sur la base des informations disponibles à la fin de l'année.

Au 31 décembre 2012, la quote-part dans le résultat des entreprises associées est de €0,2 million, elle correspond, proportionnellement à la participation détenue par le Groupe au capital d'Altacor, à la quote-part correspondante dans la perte enregistrée par Altacor en 2012.

Au 31 décembre 2012, la charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par Nicox provient de l'impôt de sa filiale italienne et est de €0,06 million, contre €0,05 million en 2011.

Perte nette de la période

Nicox a comptabilisé une perte nette de €10,2 millions en 2012, comparée à €16,6 millions en 2011. Cette réduction significative de la perte nette en 2012 résulte de la forte augmentation du chiffre d'affaires reconnu sur la période comme indiqué ci-dessus résultant du paiement d'étape de USD 10 millions reçu de Bausch+Lomb.

Etat de la situation financière consolidée

Les immobilisations incorporelles totalisent €1,8 million à la fin de 2012 et incluent un montant de €1,6 million correspondant à la redevance payée à RPS® en vertu de l'accord de licence mondial portant sur trois tests diagnostiques conclu en juin 2012.

Au 31 décembre 2012, les actifs financiers s'élèvent à €2,5 millions et incluent €0,8 million correspondant à la partie remboursable de l'option payée à RPS® en juin 2012, €1,4 million représentant la juste valeur des titres détenus par Nicox dans Altacor au 31 décembre 2012 et €0,3 million de dépôts et cautionnements.

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 31 décembre 2012, les dettes courantes du Groupe s'élèvent à €4,9 millions, et incluent €1,9 million au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, €1,1 million au titre des taxes et impôts dus, €1 million au titre des rémunérations des salariés, €0,7 million de provisions pour autres passifs au titre des coûts de restructuration provisionnés, et €0,2 million d'autres passifs.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société sont de €77,5 millions au 31 décembre 2012, contre €93,1 millions au 31 décembre 2011.

Principales données financières consolidés :

Etat consolidé du résultat global

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	7 614	-
Coût des ventes.....	(13)	-
Frais de recherche et développement.....	(6 471)	(8 998)
Frais administratifs (1).....	(7 621)	(5 929)
Frais commerciaux.....	(2 630)	-
Autres produits.....	751	866
Autres charges.....	(377)	(3 569)
Perte opérationnelle.....	(8 747)	(17 630)
Produits financiers	401	1 055
Charges financières.....	(1 621)	(6)
Quote part dans le résultat des entreprises associées	(217)	-
Perte avant impôts sur le résultat.....	(10 184)	(16 581)
Charge d'impôt sur le résultat.....	(63)	(54)

Perte nette de l'exercice.....	(10 247)	(16 635)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	58	(25)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	58	(25)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(10 189)	(16 660)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société	(10 189)	(16 660)
- Aux participations ne donnant pas le contrôle.....	-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(0.14)	(0.23)

(1) En 2011, les dépenses de « *Corporate Development* » liées aux activités de « *Business Development* » et communication étaient précédemment comprises dans les frais commerciaux.

Etat consolidé de la situation financière

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
		(en milliers d'€)	
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	791	843
Immobilisations incorporelles.....	9	1 801	117
Actifs financiers.....	13	2 550	263
Impôts différés.....	6	54	65
Total actif non courant.....		5 196	1 288
Actif courant			
Stocks.....		26	-
Clients.....		7	-
Subventions publiques à recevoir.....	10	531	866
Autres actifs courants.....	11	757	367
Charges constatées d'avance.....		154	172
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	12	77 477	93 136
Total actif courant.....		78 952	94 541
TOTAL ACTIF		84 147	95 829
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	14.1, 14.2	14 579	14 563
Autres réserves.....	14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7	59 975	69 761
Participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
Total des capitaux propres.....		74 554	84 324
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	16	4 618	4 592
Impôts différés.....	6	8	3
Location financement.....		114	58
Total des passifs non courants.....		4 740	4 653
Passifs courants			
Provision pour autres passifs.....	16	667	3 590
Location financement.....		43	24
Dettes fournisseurs.....		1 850	1 185
Impôt exigible.....		-	-
Dettes fiscales et sociales.....		2 145	1 890
Autres passifs.....		149	163
Total des passifs courants.....		4 853	6 852
TOTAL du PASSIF		84 147	95 829

Principales données financières pour Nicox SA :

Bilan

ACTIF	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
Frais d'établissement	58 278	58 278	-	-
Concessions, Brevets et droits similaires	8 377 334	6 845 119	1 532 215	101 221
Autres immobilisations incorporelles	55 933	-	55 933	1 687
Immobilisations incorporelles	8 491 545	6 903 397	1 588 148	102 908
Immobilisations corporelles	657 288	373 039	284 249	194 951
Participations	1 009 760	-	1 009 760	1 009 661
Autres titres immobilisés	2 450 726	1 814 854	635 872	-
Autres immobilisations financières	1 720 705	-	1 720 705	117 186
Immobilisations financières	5 181 192	1 814 854	3 366 338	1 126 847
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE	14 330 025	9 091 290	5 238 735	1 424 706
Avances, acomptes versés sur commandes	33 200	-	33 200	242
Créances clients et comptes rattachés	2 194	-	2 194	386
Autres créances	6 463 015	2 320 886	4 144 115	3 758 890
Valeurs mobilières de placement	75 016 414	-	75 016 414	91 043 397
Disponibilités	2 265 515	-	2 265 515	883 375
Charges constatées d'avance	80 389	-	80 389	79 066
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT	83 860 727	2 320 886	81 539 841	95 765 356
Ecarts de conversion actif	878	-	878	1 858
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	878	-	878	1 858
TOTAL DE L'ACTIF	98 191 630	11 412 176	86 779 454	97 191 919

Bilan (suite)

PASSIF			Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Capital social			14 578 965	14 563 133
Primes d'émission			383 549 617	383 565 449
Réserves Réglementées			-	-
Report à nouveau			(316 101 767)	(300 173 142)
RESULTAT DE L'EXERCICE			(9 498 259)	(15 928 625)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES			72 528 556	82 026 815
Provisions pour risques			878	1 859
Provisions pour charges			4 710 239	6 442 839
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES			4 711 117	6 444 698
Avances conditionnées			-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				-
Emprunts et dettes financières divers				-
Dettes fournisseurs & comptes rattachés			1 461 062	912 913
Dettes fiscales & sociales			1 627 620	1 035 487
Autres dettes			6 104 559	6 650 477
Produits constatés d'avance				-
TOTAL DES DETTES			9 193 241	8 598 877
Ecart de conversion Passif			346 540	121 529
TOTAL DU PASSIF			86 779 454	97 191 919

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.13		34 745	3 181
Production vendue (services)	2.13		249 426	155 106
CHIFFRE D'AFFAIRES	2.13		284 171	158 287
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			346 148	88 136
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.13		7 674 217	20 239
PRODUITS D'EXPLOITATION			8 304 536	266 662
Achat de marchandises			(28 262)	(4 417)
Autres achats et charges externes			(8 989 271)	(9 369 268)
Impôts, taxes et versements assimilés			(249 157)	(209 462)
Salaires et traitements			(4 422 039)	(3 682 706)
Charges sociales			(1 984 205)	(1 891 849)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(339 415)	(313 621)
Dotations aux provisions sur immobilisations			-	(251 620)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(2 153 161)	(13 890)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(84 033)	(17 728)
Autres charges			(210 378)	(150 658)
CHARGES D'EXPLOITATION			(18 459 919)	(15 905 219)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(10 155 383)	(15 638 557)
Autres intérêts et produits assimilés			1 350	-
Reprises sur provisions et transferts de charges			980	-
Différences positives de change			53 545	860 279
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			1 570 717	275 572
Dotations financières aux amortissements et provisions			(1 814 852)	(1 585)
Intérêts et charges assimilées			(167 267)	(134 263)
Différences négatives de change			(116 813)	(176 609)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				-
RESULTAT FINANCIER			(472 340)	823 394
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(10 627 723)	(14 815 163)
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			21 761	
Reprises sur provision et transfert de charges			1 651 578	1 634 000
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.14		(921 885)	(1 586 104)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.14		(15 145)	(2 638)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	2.14		(131 382)	(2 025 139)

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			604 927	(1 979 881)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			524 537	866 419
TOTAL DES PRODUITS			11 604 467	3 902 932
TOTAL DES CHARGES			(21 102 726)	(19 831 557)
PERTE			(9 498 259)	(15 928 625)

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 € 7,6 millions en 2012 contre € 0,2 million en 2011.

La perte courante avant impôts au 31 décembre 2012 s'établit à € 10,6 millions contre € 14,8 millions au 31 décembre 2011. La perte nette de la Société au 31 décembre 2012 s'élève à € 9,5 millions, contre € 15,9 millions au 31 décembre 2011.

Affectation du résultat de l'exercice

Conformément à la loi et aux statuts de la Société, la perte de l'exercice de € 9,5 millions devrait être affectée en totalité au compte « report à nouveau » qui présenterait ainsi un solde négatif de € 325,6 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 € 36 194.

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 €210 000. A ce titre, €132 442 (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 2012, est présenté ci-après par date d'échéance :

Au 31 décembre 2012						
(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	866 174	35 185	46 869	-9 371	- 6 042	932 815

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

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 2012 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.

En effet, la Société n'a perçu à ce jour qu'un chiffre d'affaires très peu significatif tiré de la vente de produits dans la mesure où elle n'a débuté la commercialisation de son premier produit (le produit Adenoplus licencié en juin 2012 auprès de RPS) que depuis mi-2012. Par ailleurs, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles. Ainsi en mars 2010, Bausch + Lomb a conclu avec Nicox un accord de licence mondial portant sur le latanoprostène bunod, et a versé à Nicox un paiement initial de licence de \$10 millions. Dans le contexte des résultats positifs obtenus lors de la Phase 2b et suite à sa décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod, Bausch + Lomb a versé à Nicox un versement additionnel d'étape de \$10 millions en avril 2012. 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 2012 la trésorerie et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élèvent à € 77 477 000 contre € 93 136 000 au 31 décembre 2011. 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). 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 construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de candidats médicaments à un stade avancé et sur la commercialisation de produits thérapeutiques et diagnostiques ainsi que des dispositifs médicaux. Cette réorientation s'est notamment traduite en 2012 par la mise en place d'une organisation commerciale aux Etats Unis avec la reprise d'activité de Nicox Inc et en Europe avec la constitution d'une nouvelle

filiale, Nicox Pharma, la signature d'un accord de licence sur des tests diagnostiques ophtalmiques, et le lancement commercial de l'un de ces tests, le produit Adenoplus. Nicox étudie également des opportunités 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 le domaine de l'ophtalmologie et identifiés comme pouvant présenter un potentiel de croissance. La réalisation d'une ou plusieurs de ces opportunités stratégiques pourrait avoir un impact significatif sur les ressources de trésorerie de la Société selon le mode de financement retenu.

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 2012, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à € (9 322 000) contre € (14 160 000) en 2011.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.

En 2012, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à €(6 334 000) contre €(36 000) en 2011. Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement incluent notamment le paiement à RPS de USD 4 000 000 en juin 2012 (dont au titre des immobilisations incorporelles €1 574 000 pour la licence Adenoplus, et au titre des immobilisations financières €1 574 000 pour l'option), l'achat des titres Altacor pour €2 451 000, et €375 000 au titre des immobilisations corporelles

10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.

Il n'y a pas eu de flux de trésorerie net liés aux activités de financement en 2012 et en 2011.

Par ailleurs, il est précisé qu'il n'existe pas de restriction à l'utilisation des capitaux.

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 6.1.5 du présent document et aux paragraphes 9 des annexes des comptes consolidés. Les coûts de recherche et développement figurent à la note 5.3 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 en vue d'optimiser ses ressources de trésorerie.

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2012 9% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société. Nicox poursuit la recherche d'options alternatives de financement pour assurer le développement de programmes prometteurs à un stade précoce en vue d'exploiter 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 disposait d'un laboratoire sur son site de Milan en Italie jusqu'à la fin du mois d'octobre 2012, date à laquelle ce laboratoire a été fermé. Les activités liées à la propriété intellectuelle (brevets) sont gérées par Nicox Srl.

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

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2012	6 471	39 %
2011	8 998 (1)	60.3 %
2010	35 161 (2)	73.4 %

(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 2012, le portefeuille de brevets du Groupe comprenait 396 brevets délivrés et 146 demandes de brevets. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 35 brevets délivrés et 10 demandes de brevets. 11 brevets européens ont été délivrés par l'OEB et ont été validés dans les principaux pays européens. 7 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 568 317 euros en 2012.

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.

Aux Etats-Unis et en Europe, des brevets couvrant l'énantiomère (S) du naproxcinod ont été accordés à Nicox. Cet énantiomère correspond à la forme spatiale de la molécule de naproxcinod telle qu'elle est décrite dans les spécifications du produit en développement. Ces brevets couvrent donc le naproxcinod avec une pureté particulière (un excès énantiométrique supérieur ou égal à 97%). Ces brevets sont valables jusqu'en 2020 en Europe et 2021 aux Etats-Unis. Ils pourraient donner lieu à des demandes d'extension de la protection de type SPC (Supplementary Protection Certificate) en Europe et PTE (Patent Term Extension) aux Etats-Unis. Nicox détient également des brevets portant sur la formulation du naproxcinod comportant l'ensemble des ingrédients de sa forme finale d'administration au patient.

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 évènements importants depuis le 1^{er} 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 2012 ainsi que tout autre mandat exercé au cours des cinq dernières années figure en annexe au présent document de référence.

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTION NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Michele GARUFI 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016	PDG	Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Italie	Administrateur de Novexel SA (France) jusqu'en mars 2010	863 412 au 31 décembre 2012, 905 259 à la date du present document
				Administrateur	Delife	Srl	Italie	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'ACTIONNICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Vaughn KAILIAN 10/07/1944	29/06/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2012	Administrateur	Administrateur	Vascular Pharmaceuticals	Inc	USA	Président de ViaCell jusqu'en 2007	1
				Administrateur	Rhythm Pharmaceuticals	Inc	USA	Administrateur de Windhover Information jusqu'en 2008	
				Administrateur	Deerhaven Partners	-	USA	Administrateur de Memory Pharmaceutical jusqu'en janvier 2009	
				Administrateur	Xanodyne	Inc	USA	Président de Elixir Pharmaceuticals Inc (USA) jusqu'en 2010	
				Administrateur	Bio Ventures for Global Health		USA	Administrateur de New England Healthcare Institute (USA) jusqu'en 2010	
				Administrateur	MPM Capital	LLC	USA		
				Président	Valeritas	Inc.	USA		

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D'ACTIONNAIRES NICOX DETENUES	
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique			Pays du siège social
LABBE Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2015	Administrateur	Président	SpePharm Holdings	B.V.	Pays-Bas		-	
				Directeur Général						
				Administrateur	Transgène	SA	France			
								Administrateur de LTK Farma (France) de 2006 à 2007		
								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		
BUUS LASSEN Jorgen 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		
								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 lors de l'assemblée générale ordinaire 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				
Bengt SAMUELSSON 21/05/1934	16/12/1998	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2014*	Administrateur	Administrateur	LTB4 Sweden	AB	Suède		36 143		
				Administrateur	Cardoz AB	AB	Suède				
				Membre du Conseil Scientifique	Odlander, Fredrikson & Co (Healthcap)	AB	Suède				
											Administrateur d'Apoxis SA (Suisse) de 2004 à 2007
											Administrateur de CCIO Sweden Suède) de 2005 à 2007
											Administrateur de Biotage de 2000 à 2010
						Administrateur de Orexo AB (anciennement Biolipox) (Suède) de 2002 à 2012					

Il est précisé que le Professeur Samuelsson aura atteint lors de l'assemblée générale ordinaire 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'ACTIONNAIRES 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		
Birgit Stattin Norinder 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	Hansa Medical	AB	Suède	Administrateur de Biolipox AB (Suède) de 2004 à 2007	
								Administrateur de Artimplant AB (Suède) de 2004 à 2007	
								Président de Lauras AS (Norvège) de 2004 à 2009	
								Administrateur de deCODE Genetics Inc. (Islande) de 2006 à 2009	
								Administrateur de Moberg Derma AB (Suède) de 2008 à 2009	
								Administrateur de Antisoma Ltd (UK) de 2003 à 2011	
								Administrateur de Karo Bio AB (Suède) de 2007 à 2011	
				Administrateur de PULS AB (Suède) de 2008 à 2011					

Comité de direction

Le Comité de direction de Nicox se compose actuellement de six personnes :

<u>Nom (âge)</u>	<u>Date d'entrée en fonction</u>	<u>Fonctions occupées au sein du groupe Nicox</u>
Michele Garufi (59)	1996	Président Directeur Général
Eric Castaldi (48)	1998	Directeur Financier
Gavin Spencer (43)	2005	Executive Vice President Corporate Development
Jerry St Peter (45)	2012	Executive Vice President, General Manager of Nicox Inc
Philippe Masquida (50)	2012	Executive Vice President, Managing Director of European and International Operations
Elizabeth Robinson (57)	2006	Président de Nicox Research Institute Srl.

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

Pascal Pfister, âgé de 54 ans a exercé les fonctions de « Chief Scientific Officer » jusqu'en décembre 2012.

Elizabeth Robinson, co-fondatrice de Nicox, est Président de Nicox Research Institute Srl depuis janvier 2006. Elizabeth Robinson, co-fondatrice de Nicox, est Président 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 Président du Conseil d'administration de Layline Genomics (2007-2008) ; Directeur de la division du développement chez Recordati Italie (1990-1996) ; consultante en développement technologique auprès de Techint Engineering Company (1988-1990) ; Vice-président, New Technology Ventures Europe, de Genzyme (1985-1988) ; Chercheur (visiting scientist) au MIT (1984-1987) ; Assistante au MIT (1983) et Assistante de recherche post-doctorale au MIT (1982-1984). Le Dr. Robinson a obtenu un Phi Beta Kappa du Wellesley College en 1977, un MS en chimie en 1979 et un Doctorat en biotechnologie du Massachusetts Institute of Technology (MIT) en 1982.

Elle est également membre des 'Italian Angels for Growth' en Italie. Elle est membre de la Commission Fulbright en Italie et administrateur de la Société Biogenera.

Eric Castaldi est Directeur Financier de Nicox. Mr Castaldi a rejoint la société Nicox en tant que Directeur Financier en 1998. Il est membre du Comité Exécutif de la Nicox et supervise les équipes comptables, juridiques et informatiques. Il a participé à toutes les opérations de financement de Nicox depuis son introduction en bourse en 1998. Avant de rejoindre la Société, Mr Castaldi était Directeur Financier et Directeur des Opérations (Chief Operating Officer), en charge des activités en France et en Belgique, de Safety Kleen Corporation, société américaine de traitement des déchets. De 1989 à 1997, il était Directeur Financier, 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 à la bourse de Londres 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. Mr Castaldi a obtenu son diplôme de finance, de gestion et de comptabilité de l'Université de Nice en 1986.

Gavin Spencer est Vice President Corporate Development. Le Dr. Gavin Spencer a rejoint la société Nicox en 2005 et a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006 et l'accord avec Bausch+Lomb en 2010. Il a également été responsable de l'identification des opportunités en ophtalmologie, avec l'accord signé avec RPS en 2012. Son équipe a travaillé sur la conception et la communication de la nouvelle identité visuelle de Nicox. Gavin Spencer est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen, en Ecosse. Il a plus de 17 ans d'expérience dans l'industrie, notamment dans le développement de produits, la recherche, l'évaluation et la concession de licences pour des technologies nouvelles, la gestion de collaborations, la communication et l'évaluation d'opérations de fusion-acquisition. Avant de rejoindre Nicox, il a occupé plusieurs fonctions dans la recherche, l'évaluation et la gestion de la faisabilité du développement de nouvelles technologies au sein de Novartis Consumer Health, à Nyon, en Suisse. Il a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits.

Jerry St Peter est Executive Vice President and General Manager de Nicox Inc. Mr St. Peter a plus de 23 ans d'expérience comme cadre dirigeant au sein de sociétés pharmaceutiques spécialisées et de diagnostics médicaux. Il a une expertise dans la planification stratégique, le marketing, les ventes, les *managed markets*, la gestion financière, la fabrication et les opérations techniques, le *business development*, les opérations de fusion-acquisition et du *management* général. Avant de rejoindre Nicox en mars 2012, Mr St. Peter a été Vice-président Sénior du *Business Unit* d'Ophtalmologie d'Inspire Pharmaceuticals, Inc., une société spécialisée en ophtalmologie acquise par Merck & Co. en mai 2011. Il a été responsable de la mise en place de l'unité commerciale d'Inspire, où il a mis sur le marché avec succès les solutions ophtalmiques Elestat® et AzaSite®. De plus, il a dirigé la co-promotion du Restasis® (émulsion ophtalmique) en partenariat avec Allergan. Avant de rejoindre Inspire, Mr St. Peter a occupé plusieurs postes de direction au sein de Muro Pharmaceutical, Inc. (groupe ASTA Medica), une société pharmaceutique privée spécialisée dans les domaines de l'ophtalmologie, des maladies pulmonaires, de l'asthme et de l'allergie, où il était membre de l'équipe dirigeante. Il était responsable de la croissance de l'activité commerciale, assurant le succès de la mise sur le marché de la solution ophtalmique

Optivar® et dirigeant la co-promotion de la suspension ophtalmique Alrex® en partenariat avec Bausch & Lomb. Mr St. Peter est titulaire d'un *Bachelor of Science in Health Education* (éducation dans le domaine de la santé) de l'Université du Massachusetts à Lowell.

Philippe Masquida est Executive Vice-President, Managing Director of European & International Operations. Mr Masquida a plus de 22 ans d'expérience internationale dans des postes de management dans le domaine pharmaceutique et une remarquable expérience en ophtalmologie. Avant de rejoindre Nicox en avril 2012, Mr Masquida occupait le poste de Vice-président, Directeur des Opérations Internationales Pharmaceutiques, chez Pierre Fabre, où il avait la responsabilité de 25 filiales en Europe, Asie, Amériques, Moyen-Orient et Afrique, employant 1600 personnes. Avant de rejoindre Pierre Fabre, Mr Masquida a travaillé sept ans chez Allergan Inc., où il a dirigé avec succès les activités d'Allergan dans les marchés émergents en Europe, Afrique et Moyen-Orient, notamment en ophtalmologie. Mr Masquida a aussi occupé pendant huit ans le poste de Directeur des Affaires Internationales pour les Laboratoires Théa, laboratoire pharmaceutique indépendant spécialisé dans l'ophtalmologie, où il a eu un rôle clé dans la mise en place de plusieurs filiales européennes et était responsable des activités internationales. Il a également occupé plusieurs postes au sein de Sanofi Aventis (Fisons) et Merck Inc.

Pascal Pfister a été Chief Scientific Officer et responsable global de la recherche et du développement jusqu'en décembre 2012. Le Dr. Pascal Pfister a rejoint la société Nicox en juillet 2007. S'appuyant sur l'équipe de recherche solide existante, il a réuni une équipe de Développement experte pour les projets internes et de partenariats de Nicox (Pfizer puis Bausch+Lomb, Merck et Ferrer) et dirigé un certain nombre de *Due Diligences* centrées sur la recherche et développement. Pascal Pfister 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' à Novartis 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.

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 2012, une réunion d'optométristes été organisée aux Etats-Unis concernant notamment l'utilisation d'AdenoPlus dans le contexte du protocole de prise en charge de « l'œil rouge ».

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

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

A la 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.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que directeur général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé a été nommé à la demande d'un actionnaire, le Fonds Stratégique d'Investissement.

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 toute nature hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2012 aux six mandataires sociaux de Nicox SA en fonction pendant l'année 2012 s'est élevé à environ € 641 676 (hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat).

15.1.1 Dirigeants mandataires sociaux (Président Directeur Général)

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

Rémunération du Président Directeur Général de la Société

<i>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées</i>		
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2011	Exercice 2012
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€336 733	€422 533
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	€112 455
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	-	€22 307
TOTAL	€336 733	€557 295

<i>Tableau récapitulatif des rémunérations</i>				
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2011		Exercice 2012	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000 €	330 000 €	297 000 €	297 000 €
-rémunération variable (1)	Néant	Néant	118 800 €	Néant
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature ⁽²⁾	6 733 €	6 733 €	€6 733	€ 6 733
TOTAL	336 733 €	336 733 €	€422 533	€303 733

(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 2011 et 2012 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2011 et pour 2012. Michele Garufi n'a pas reçu de rémunération variable au titre de 2011, le Conseil d'administration du 21 décembre 2011 ayant estimé 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. Au titre de 2012, le Conseil d'administration du 19 décembre 2012 a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 80%.

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

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi Président Directeur Général Mandat du 15/06/2011 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2016		X		X	X (cf. 16.1)			X

Le Conseil d'administration a décidé, le 19 décembre 2012, de maintenir la rémunération de Michele Garufi pour 2013 au même niveau que pour 2012. Ainsi, sa rémunération fixe au titre de 2013 s'élève à € 297 000, à laquelle 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 2013 tels qu'arrêtés par le Conseil d'administration. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2013 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 2012 et € 6 733 en 2011.

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, a été ratifiée par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

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 pris 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 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, dès lors que l'un au moins des critères de performance est acquis, 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 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 2012, le Conseil d'administration a attribué 55 000 options de souscription à un mandataire social, Michele Garufi, Président Directeur Général, étant précisé que l'exercice de ces options est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société pour 2012 et 2013 aient été

atteints pour au moins 70%. Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

Le tableau ci-dessous présente les options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi en circulation au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Monsieur Garufi est le seul mandataire social de la Société ayant reçu des options de souscription d'actions.

	Plan n°1	Plan n°2
Date d'assemblée	1 ^{er} juin 2005	17 juin 2009
Date du conseil d'administration	30 janvier 2006	22 mars 2012
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	64 206 ⁽¹⁾	55 000
Point de départ d'exercice des options	30 janvier 2006	(2)
Date d'expiration	30 janvier 2012	21 mars 2018
Prix de souscription (euros)	3,49	2,25
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	(3)
Nombre d'actions souscrites au 21 mars 2012	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	53 500	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	Néant	55 000

(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) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2013, que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 (à arrêter par le Conseil) ont été réalisés à hauteur de 70% au moins.

(3) 10% des actions obtenues par exercice des 55 000 options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président-Directeur Général de la Société

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le Conseil d'administration a attribué, le 13 septembre 2012, au profit de Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 160 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition de ces droits est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société pour 2012 et

2013 ont été atteints pour au moins 70%. Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 19 décembre 2012, a constaté que les objectifs Société pour 2012 ont été atteints à hauteur de 80%.

Il est précisé que les actions gratuites attribuées le 13 septembre 2012, sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans mais ne sont soumises à aucune période de conservation. Par ailleurs, 10% de ces actions devront être conservées par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions. Le Conseil d'administration a décidé, Michele Garufi ne prenant pas part au vote, que l'attribution desdites 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.

Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2012						
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°6 13/09/2012	160 000	€372 110	_(1)	_(2)	Attribution subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs Société 2012 et 2013, aient été atteints pour au moins 70%
TOTAL		160 000				

(1) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 12 septembre 2016) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2013, que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 (à arrêter par le Conseil) ont été réalisés à hauteur de 70% au moins.

(2) Ces actions ne sont pas soumises à une période de conservation. Elles seraient cessibles à l'issue de la période d'acquisition de 4 ans si les conditions de performance ont été atteintes.

HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2012 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)					
	Plan n°2 ⁽¹⁾	Plan n°3 ⁽²⁾	Plan n°4 ⁽⁴⁾	Plan n°5 ⁽⁴⁾	Plan n°6
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007	17 juin 2009	17 juin 2009	27 juillet 2012
Date du conseil d'administration	23 janvier 2008	22 janvier 2009	17 février 2010	28 janvier 2011	13 septembre 2012
Nombre total d'actions gratuites attribuées	37 000	37 000	55 000	55 000	160 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	23 janvier 2012	22 janvier 2013	(4)	(5)	(6)
Date de disponibilité	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	-	-	13 septembre 2016 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 2012	41 847 ⁽³⁾	0	0		0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0	55 000	55 000	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	0	41 847 ⁽³⁾	0		160 000

(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 2011 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%.

(6) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 12 septembre 2016) et leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2013, que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 (à arrêter par le Conseil) ont été réalisés à hauteur de 70% au moins.

15.1.2 Autres mandataires sociaux

Rémunération des autres mandataires sociaux de Nicox SA

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2011 et 2012 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 2011	Montants versés au cours de l'exercice 2012
Bengt Samuelsson		
Jetons de présence	€ 35 000 ⁽⁵⁾	€35 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	€30 000 ⁽⁴⁾	-
Frank Baldino(6)		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	-
Autres rémunérations	-	-
Jörgen Buus Lassen		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	€35 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
Vaughn Kailian		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	€35 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
Jean-François Labbé (7)		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	€35 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
Birgit Stattin Norinder (1)		
Jetons de présence	-	€ 20 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
Jean-Luc Bélingard (2)		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	€ 20 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
Göran Ando (3)		
Jetons de présence	€35 000 ⁽⁵⁾	€ 5 000 ⁽⁸⁾
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	€275 000	€185 000

- (1) Madame Stattin Norinder a été nommée administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.
- (2) Jean-Luc Bélingard a démissionné de ses fonctions le 23 août 2011.
- (3) Le mandat de Göran Ando a expiré le 15 juin 2011.
- (4) 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.
- (5) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2010 et versés en 2011.
- (6) 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.
- (7) Jean-François Labbé a été nommé administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.
- (8) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2011 et versés en 2012.

Le Conseil d'administration, lors de sa séance du 19 décembre 2012, a fixé comme suit le montant des jetons de présence au titre de 2012 :

- €35 000 pour chacun de Madame Birgit Stattin Norinder, Jorgen Buus Lassen, Jean-François Labbé, Vaughn Kailian et Bengt Samuelsson.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 39 784 en 2012.

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.

Rémunération des mandataires sociaux des filiales de Nicox SA

Les mandataires sociaux de Nicox Inc et de Nicox Pharma ne sont pas rémunérés.

S'agissant de Nicox Research Institute Srl, les rémunérations versées aux trois mandataires sociaux sont les suivantes :

Elizabeth Robinson : €45 000

Ennio Ongini : €284 370.27

Maurizio Redeghieri : €20 800

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	Mai 2007	Mai 2008	Juin 2009	Juillet 2012
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009	13 septembre 2012
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	135 720,00 ⁽¹⁾	135 720,00 ⁽¹⁾	135 720,00 ⁽¹⁾	100 000
<i>Détail des actions par mandataire social</i>				
Jean-Luc Bélingard (5)	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	-
Bengt Samuelsson	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	20 000
Frank Baldino (4)	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	-
Jörgen Buus Lassen	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	20 000
Göran Ando (6)	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	-
Vaughn Kailian	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	22 620 ⁽²⁾	20 000
Birgit Stättin Norinder (8)	-	-	-	20 000
Jean-François Labbé (7)	-	-	-	20 000
Point de départ d'exercice des bons	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009	(9)
Date d'expiration	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014	12 septembre 2017
Prix de souscription par bon (€)	21,30	11,54	8,97	2,66
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	-	-	-	(9)
Nombre d'actions souscrites au 21 mars 2013	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	120 000	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	-	120 000 ⁽³⁾	120 000 ⁽³⁾	100 000

(1) 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.

(2) 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.

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

(4) 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.

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

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

(7) Jean-François Labbé a été nommé administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.

(8) Madame Birgit Stattin Norinder a été nommée administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 15 juin 2011.

(9) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 aient été atteints pour au moins 70%.

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 2012 attribué aux membres du comité de direction (7 personnes dont 1 administrateur, étant précisé que Pascal Pfister, Chief Scientific Officer, a quitté le Groupe courant décembre 2012), s'est élevé à € 2 580 504 sur l'exercice 2012, incluant la valorisation d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions pour un montant de € 235 006.

Au 31 décembre 2012, les 6 membres du Comité de Direction en fonction détenaient 299 700 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 299 700 actions.

Au 31 décembre 2012, les 6 membres du Comité de Direction en fonction détenaient un total de 321 000 actions gratuites (avant ajustement) donnant droit (après ajustement) à 325 847 actions.

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 (ou trois ans et deux ans, respectivement, s'agissant des attributions effectuées en vertu de l'autorisation votée par l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012), 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 2012, 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 14 593 101,60 euros

Siège social :

Drakkar D - 2405 Route des Dolines
06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis
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 21 mars 2013 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 2012 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 (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet du MEDEF (www.medef.fr).

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.

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, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande

expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 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). Dans sa carrière, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma, Novexel SA, Lica SA et également co-fondateur et membre du Conseil d'administration de Scharper SpA. Michele Garufi est aussi cofondateur et membre du Conseil d'administration de Delife Srl, une start up italienne dans le domaine dermatologique. Michele Garufi peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis.

Madame Birgit Stattin Norinder est 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. Madame 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). Madame Stattin Norinder a été Président-directeur général et Président du conseil de Prolifix Ltd (Royaume Uni). Elle a également été Présidente ou membre de plusieurs Conseils d'administration dans des sociétés de biotechnologie basées au Royaume-Uni, en Suède et en Norvège. Elle est actuellement membre du Conseil d'administration de Hansa Medical AB et Jettesta AB et de Wingfrim Pharma AB en Suède. Madame Stattin Norinder est diplômée en pharmacie de l'Université Uppsala. 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, parmi lesquelles 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 principal de Neurosearch A/S. De 1989 à 2009, il était membre du conseil ou président du conseil dans cinq sociétés de biotechnologie et une société d'investissement danoises. Actuellement, il est membre du conseil de SPAGO Imaging AB et président du conseil d'Evalua A/S. 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 du 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. De 1993 à 2005, il a présidé la Fondation Nobel. Il est actuellement membre du Conseil d'Administration de Cardoz AB (Fondateur) en Suède et de Nicox SA en France. 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. Vaughn Kailian a rejoint le bureau de Boston (Etats-Unis) de MPM Capital en 2005 et a apporté à MPM un succès inégalé dans la gestion de sociétés de biotechnologie commerciales et de sociétés pharmaceutiques. De 2002 à 2004, Vaughn Kailian était co-président du Conseil d'administration de Millennium Pharmaceuticals, Inc, et dirigeait l'organisation commerciale de la Société. De 1990 à 2002, Vaughn Kailian était Directeur Général et Président du Conseil d'administration de COR Therapeutics, Inc. Nommé Directeur général de COR peu après la constitution de la société, Vaughn Kailian a introduit COR en Bourse en 1991, a levé près de 1 milliard de dollars sur les marchés, et a assuré la fusion de COR Therapeutics avec Millennium en 2002 pour un montant de 2 milliards de dollars. Auparavant, Vaughn Kailian a occupé différentes fonctions de commerciales et de direction générale, à l'international et aux Etats-Unis, au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc et des sociétés aux droits de laquelle elle est venue. Il a ainsi été président et directeur général de Merrell Dow

USA et Corporate Vice-président du Développement Commercial International du groupe Marion Merrell Dow, Inc. Vaughn Kailian est diplômé de l'Université Tufts, Boston, Etats-Unis. Il siège au conseil d'administration de Rythm Pharmaceuticals, Valeritas, Inc., et Vascular Pharmaceuticals. Il est membre de la Harvard Medical School Science Translational et Therapeutics Advisory Councils et siège au Conseil d'administration de BIO Ventures for Global Health. Vaughn Kailian peut être contacté à l'adresse suivante : PO Box 70, Bodega, 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. Avant de fonder SpePharm en 2006, Jean-François Labbé a été l'un des investisseurs et le Président directeur général d'OTL Pharma, une société pharmaceutique spécialisée dans les médicaments orphelins et basée à Paris. Le chiffre d'affaires d'OTL Pharma a atteint 14 M€ en 2004, année où Mr Labbé a cédé cette entreprise à Strakan (aujourd'hui Prostrakan). Il est membre du Conseil d'administration de Transgène SA. Jean-François Labbé a plus de 35 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et était précédemment le Président directeur général de Parke Davis France. Auparavant, Jean-François Labbé a travaillé pendant 25 ans chez Hoechst-Roussel, où il a occupé différents postes de direction en Europe (Pays-Bas, France, Royaume-Uni) et hors d'Europe (Etats Unis, Afrique du Sud). Jean-François Labbé a été Président Europe-Moyen Orient-Afrique de Hoechst-Marion-Roussel de 1995 à 1999, officiant au sein du Comité Exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis. Jean-François Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole HEC Paris, France. Mr. Labbé peut être contacté à SpePharm, 39 boulevard Malesherbes, 78008 Paris – France.

Absence de condamnation pénale

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2012 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 2012 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 actuellement aucun lien contractuel ou familial entre les mandataires sociaux de la Société.

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 26 juillet 2012, le Conseil a décidé que deux administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères qu'il a arrêtés :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ; et
- Jean-François Labbé, administrateur nommé à la demande d'un actionnaire, le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI).

alors que Bengt Samuelsson (qui a indiqué ne plus être mandataire social d'Orexo AB, société venant aux droits de Biolipox à laquelle Nicox a consenti une licence), Madame Birgit Stättin Norinder, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés comme indépendants.

Il est précisé que Messieurs Samuelsson et Buus Lassen ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration bien qu'ils soient administrateurs 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 2012, cinq administrateurs, à savoir Madame Birgit Stättin Norinder, Bengt Samuelsson, Jørgen 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 4 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 2012.

Contrats de service

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres des organes d'administration ou de direction à l'émetteur, ou à l'une quelconque de ses filiales, et prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

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 des rémunérations 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 de gouvernance d'entreprise 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 2012, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni onze fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
28 février 2012	5	6
22 mars 2012	4	6
2 avril 2012	6	6
18 mai 2012	6	6
23 mai 2012	6	6
31 mai 2012	6	6
26 juillet 2012	6	6
13 septembre 2012	6	6
24 octobre 2012	6	6
26 novembre 2012	6	6
19 décembre 2012	6	6
Pourcentage	95,45%	-

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2012, notamment délibéré sur les points suivants :

- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- information financière semestrielle et trimestrielle ;
- discussion et décisions sur les activités de la Société ;
- objectifs de la Société pour 2013 ;
- discussion sur les risques auxquels la Société est exposée ;
- budget prévisionnel ;
- rémunération du Président Directeur Général et répartition des jetons de présence ;
- document de référence pour 2011, 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 à l'article L.225-38 du Code de commerce ;
- approbation préalable de conventions réglementées (Accords de sous-licence et de distribution avec Nicox Inc d'une part et Nicox Pharma d'autre part, en date du 14 septembre 2012. L'objet de ces accords est de sous-licencier aux filiales de la Société certains droits consentis à Nicox SA en vertu de l'accord "*Worldwide ocular products development, licensing and distribution agreement*" conclu avec RPS en date du 1er juillet 2012. Nicox Inc a reçu certains droits pour le territoire des Etats-Unis et du Canada et Nicox Pharma a reçu certains droits pour le reste du monde. La signature de ces accords a été autorisée par le Conseil d'administration du 13 septembre 2012 et sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur

les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012. Elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 17 septembre 2012) ;

- évaluation annuelle 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 règlements de plans d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ;
- mise à jour des statuts de la Société suite à la livraison d'actions gratuites.

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 a été réduite de six à quatre années par décision de l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012, étant précisé que les mandats des administrateurs en fonction à la date de cette assemblée se poursuivront jusqu'à leur terme initial de six années. 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 2012 a eu lieu le 19 décembre 2012. A l'issue de cette discussion, le Conseil a estimé que son fonctionnement était satisfaisant et a suggéré des améliorations, notamment la désignation d'un nouvel administrateur spécialisé dans le domaine de l'ophtalmologie.

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 2012, le Comité d'audit était composé de deux administrateurs : 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 26 juillet 2012. Il est précisé que ces administrateurs avaient précédemment été également considérés indépendants par le Conseil d'administration le 28 juillet 2011. Dès lors, conformément au Code AFEP- MEDEF, le Comité d'audit d'entreprise est composé en majorité d'administrateurs indépendants.

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 2012, 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 2011, y compris l'examen des engagements hors bilan ; la revue de l'information financière trimestrielle consolidée ; le rapport financier semestriel ; l'examen de l'outil informatique et des logiciels de comptabilité, le budget prévisionnel révisé pour 2012, le budget pour 2013, 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 2012. Les Commissaires aux comptes ont participé à deux des quatre réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Au cours de l'exercice 2012, le Comité des rémunérations était composé des administrateurs suivants : Madame Birgit Stattin Norinder, Jean-François Labbé, Bengt Samuelsson (Président : Jean-François Labbé).

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 26 juillet 2012, 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, mais que Madame Birgit Stattin Norinder et Bengt Samuelsson (qui a indiqué ne plus être mandataire social d'Orexo AB, société venant aux droits de Biolipox à laquelle Nicox a consenti une licence) devaient être considérés comme indépendants. Lors de sa délibération du 28 juillet 2011, le Conseil d'administration avait considéré que deux membres du Comité étaient non indépendants : Bengt Samuelsson et Jean-François Labbé. Par référence au Code AFEP- MEDEF, il est précisé que le Comité des rémunérations est actuellement 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 2012, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100% à ces réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en la formulation de recommandations concernant : les règlements des plans d'attribution gratuite d'actions et d'options de souscription d'actions ; les règles régissant les attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ; les attributions d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ; l'examen des objectifs société

2012 ; la rémunération des salariés pour 2013 ; la rémunération fixe et variable du PDG ; la répartition des jetons de présence pour 2012 ; la rémunération variable de l'équipe commerciale.

Comité de gouvernance d'entreprise

Au cours de l'exercice 2012, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé des administrateurs suivants : Jean-François Labbé, Jorgen Buus Lassen, Vaughn Kailian (Président : Vaughn Kailian)

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 26 juillet 2012 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. Lors de sa précédente délibération sur ce point, le 28 juillet 2011, le Conseil avait considéré que Jean-François Labbé devait être considéré non-indépendant sur le même fondement. 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 2012, 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 la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur général.

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 2012, lequel est disponible sur le site de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org) et sur le site de Nicox (www.Nicox.com). Sa mise à disposition du public fait l'objet d'un communiqué en précisant les modalités.

S'agissant de la politique de rémunération des mandataires sociaux retenue par le Conseil pour 2012, 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, Bengt Samuelsson et Madame Birgit Stattin Norinder recevront chacun des jetons de présence au titre de 2012 d'un montant de €35 000.

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.

Tableau de synthèse des dispositions du Code AFEP-MEDEF que la Société n'applique pas

Recommandations du Code AFEP-MEDEF	Explications sur leur non application
<i>(article 8.4)</i> Un administrateur en fonction depuis plus de 12 ans ne doit pas être considéré indépendant.	Lors de sa délibération du 26 juillet 2012, le Conseil a considéré que Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian doivent être considérés indépendants nonobstant le fait qu'ils sont administrateurs de la Société depuis plus de douze ans. Le Conseil a estimé que la durée globale de leurs mandats ne nuisait pas à leur indépendance. Ces deux administrateurs ont des parcours et des responsabilités tels que leurs fonctions au sein de Nicox présente un caractère accessoire garant de leur indépendance. L'article 8.3 du Code prévoit que le Conseil puisse considérer qu'un administrateur ne remplissant pas les critères de l'article 8.4 est cependant indépendant.
<i>(article 14.3.1)</i> Les membres du Comité d'audit doivent avoir une compétence financière et comptable.	Au cours de l'exercice 2012, le Comité d'audit était composé de Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian qui n'ont pas de formation spécifiquement financière et comptable. Toutefois, Monsieur Kailian et Monsieur Lassen ont exercé des fonctions de direction générale éminentes qui impliquent une bonne connaissance de l'environnement financier et comptable.
<i>(article 17)</i> Les administrateurs doivent être actionnaires à titre personnel et posséder un nombre significatif d'actions.	L'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a modifié les statuts de la Société pour supprimer l'obligation pour les administrateurs d'être propriétaires d'au moins une action pendant la durée de leurs fonctions, ainsi que la loi le permet désormais. Néanmoins, Il faut préciser que Michele Garufi détient 905 259 actions, Bengt Samuelsson en détient 36 143 et Jorgen Buus Lassen en détient 13 853.
<i>(article 17)</i> Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société ont réuni en 2012 la présence physique de moins de dix personnes.

<i>(article 20.2.1)</i> La rémunération des dirigeants mandataires sociaux doit être revue à échéances relativement longues, par exemple trois ans.	La rémunération du Président Directeur Général est examinée par le Conseil annuellement, mais elle est relativement stable. La rémunération fixe de Michele Garufi pour 2012 (et 2013) a été réduite de 10% par le Conseil par comparaison avec sa rémunération fixe pour 2011.
<i>(article 20.2.3)</i> L'attribution d'actions de performance aux dirigeants mandataires sociaux doit être subordonnée à l'achat d'une quantité définie d'actions.	Le Conseil a décidé de ne pas appliquer cette recommandation compte tenu du nombre très important d'actions détenues par Michele Garufi (905 259 à la date du présent document).
<i>(article 20.2.4)</i> L'indemnisation d'un dirigeant en cas de départ ne doit intervenir qu'en cas de départ contraint et lié à un changement de contrôle ou de stratégie.	Le 15 juin 2011, le Conseil a décidé de renouveler l'engagement pris au bénéfice du PDG en 2008 prévoyant qu'en cas de révocation, sauf faute grave, il pourrait recevoir une indemnisation subordonnée à l'atteinte de critères de performance définis. Cette indemnité pourrait donc être due en cas de départ pour un motif autre qu'un changement de contrôle ou de stratégie. Le Conseil a pris acte que c'est engagement ne se conforme pas en tous point aux recommandations du Code.

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 de la réorientation des activités du Groupe en 2012 sur la mission de Contrôle Interne.

Après deux années de restructurations importantes, le Groupe a procédé, en 2012, à une réorientation de ses activités visant à construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de candidats médicaments à un stade avancé et sur la commercialisation de produits thérapeutiques et diagnostiques ainsi que des dispositifs médicaux. Cette réorientation s'est notamment concrétisée en 2012 par le début de la mise en

place d'une organisation commerciale aux Etats Unis avec la reprise d'activité de Nicox Inc et en Europe avec la création d'une nouvelle filiale, Nicox Pharma, la signature d'un accord de licence sur des tests diagnostiques ophtalmiques, et le lancement commercial du produit Adenoplus aux Etats Unis. Parallèlement, le Groupe a décidé d'abandonner l'ERP SAP à effet du 31 décembre 2012 et de réorganiser ses activités comptables et financières autour d'une nouvelle solution informatique combinant les logiciels CEGID et Invoke.

Ces transformations ont mobilisé largement les ressources du Groupe en 2012, ce qui explique qu'un certain nombre d'actions relatives au contrôle interne n'ont pas été effectuées en 2012, notamment :

- 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.

La non-réalisation de ces actions est principalement liée à la mise en place des nouvelles activités opérationnelles et au changement de système informatique comptable et financier. Dans ce contexte, certaines de ces activités de contrôle interne seront réactivées à partir de 2013, une fois que le périmètre de transformation du Groupe sera stabilisé. Par ailleurs, il convient de préciser que les principaux risques restent pour le moment relativement similaires à ceux de 2011. Aussi, le contrôle interne s'est adapté en 2012 à ce contexte et a essentiellement porté sur la mise à jour des procédures.

La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2012 et tient compte de de la réorientation des activités 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 actuellement composé de six membres. Le Comité de direction fait le point sur la marche du Groupe, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

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

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 » et à ses nouvelles activités commerciales. Ces comités permettent de donner un avis indépendant et proposent des recommandations aidant le Groupe dans ses choix stratégiques et opérationnels.

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 entités en relation avec le Groupe, afin de leur donner l'assurance que le Groupe a la capacité de conduire ses activités et tenir ses engagements conformément à leurs attentes. Par « entité en relation avec le Groupe », 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 et de surveillance du marché des produits de santé, patients, professionnels de santé, partenaires bénéficiaires ou concessionnaires d'une licence ...).

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

- la définition et la maintenance de procédures standard décrivant les modalités de maîtrise des activités opérationnelles, administratives et financières, à partir du moment où tout dysfonctionnement de ces activités représenterait un risque pour le Groupe ;
- 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, dans un but d'amélioration continue du fonctionnement.

La Direction financière : Suite à la restructuration du Groupe en 2011 et la disparition du poste de Contrôleur de Gestion, le Directeur Financier en coordination avec l'Assurance Qualité sont en charge de la maintenance du dispositif de contrôle interne.

Cette optimisation suppose :

- le maintien à jour 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. L'évaluation de la pertinence et de l'efficacité des procédures en vigueur est une démarche qui s'inscrit dans la durée; elle a été engagée en 2007, s'est poursuivie de manière progressive en 2008 et s'est intensifiée en 2009. Depuis 2010, il a été décidé de suspendre temporairement la conduite de ces tests suite aux restructurations de 2010 et 2011 et à la transformation débutée en 2012 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 diffuse *via* l'Intranet après approbation formelle. Chaque procédure nouvellement émise fait l'objet d'un e-mail d'accompagnement émis par l'Assurance Qualité dans le but de :

- résumer 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 (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.

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

Le Groupe réalise un suivi strict des actions correctives induites par les audits et/ou consécutives à des contrôles défailants. 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 principaux 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 prépare chaque année un document de référence qui inclut un 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

Jusqu'en 2010, le Groupe a utilisé 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, le Directeur Juridique, le Directeur de la comptabilité, le Responsable Informatique, le Directeur des

Ressources Humaines et le Directeur de l'Assurance Qualité, les éléments de contrôles à améliorer ont été identifiés puis cartographiés sous forme de facteurs de risques et enfin classés par ordre d'importance décroissant 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 a établi, après avoir hiérarchisé les facteurs de risques, une cartographie simplifiée des risques. Cette cartographie et les actions d'amélioration de la maîtrise des risques ont été régulièrement présentées au Comité d'audit. Depuis 2011, compte tenu de la restructuration du Groupe, cette cartographie n'a pas été actualisée. Pour 2011 et 2012, les risques ont été jugés substantiellement similaires à 2010 pour lesquels une cartographie avait été établie. A partir de 2013, et dès que le périmètre de transformation du Groupe sera stabilisé, le Groupe entend procéder à une nouvelle cartographie des risques.

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 décembre 2012, les travaux 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

Toutes les comptabilités des sociétés du Groupe sont tenues sous la direction d'un Directeur comptable Groupe et sous l'autorité du Directeur Financier. La comptabilité de Nicox SA est tenue en interne par une comptable.

De septembre 2010 à septembre 2012 suite à la fermeture des bureaux et à la mise en sommeil de la filiale américaine, les comptes sociaux de cette entité ont été préparés par le siège. Suite à la reprise des activités de Nicox Inc en 2012, il a été décidé à compter de septembre 2012 de faire appel à un prestataire externe chargé d'établir la compatibilité de cette filiale. Ce prestataire est un acteur international ayant des bureaux dans plusieurs pays et fournissant des solutions de sous-traitance notamment des activités comptables et administratives à des sociétés françaises ayant des implantations à l'étranger.

La comptabilité de Nicox Research Institute Srl a été tenue en interne par un Responsable Comptable jusqu'au 31 décembre 2012. Depuis 2005, les Commissaires aux Comptes de la filiale italienne Nicox Srl ont réalisé en complément de leur audit annuel des comptes sociaux, une vérification trimestrielle (loi Vieti). Par ailleurs, Nicox Srl était doté d'un organe de contrôle appelé « Collegio Sindicale » qui était chargé trimestriellement de vérifier que les obligations comptables, fiscales et sociales étaient correctement réalisées. Suite à une nouvelle réorganisation de la filiale italienne fin 2012 et à la suppression du poste de Responsable Comptable, il a été décidé d'externaliser la comptabilité de Nicox Srl auprès du prestataire en charge de la comptabilité de Nicox Inc. Par ailleurs, compte tenu de la forte réduction des activités de cette filiale, il a également été décidé de ne plus procéder à l'audit systématique des comptes de cette filiale aux clôtures semestrielles et annuelles du Groupe, et de supprimer l'organe de contrôle « Collegio Sindicale » mentionné ci-dessus à compter de l'exercice comptable commençant au 1^{er} Janvier 2013.

Une nouvelle filiale du Groupe dénommée Nicox Pharma a été constituée en août 2012 pour organiser les activités commerciales du Groupe dans le monde entier, à l'exception de l'Amérique du Nord. Cette Société en Nom Collectif dont Nicox SA est le Gérant a été constituée entre Nicox SA (99 parts) et Nicox Srl (1 part). La comptabilité de Nicox Pharma est pour le moment tenue en interne par Nicox SA et certains services administratifs dans les pays où Nicox Pharma a décidé d'ouvrir des bureaux de représentation (Royaume Uni au 31 décembre 2012) sont sous-traités auprès du prestataire chargé de la tenue de la comptabilité de Nicox Inc et de Nicox Srl.

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 Estimates » 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 sont partagés par un groupe défini et limité d'utilisateurs, ils 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 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 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. Il se compose de différents états financiers analytiques, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice. Il présente les éléments de compte de résultat hors retraitements de consolidation.

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 (vers le 15 du mois suivant la clôture mensuelle).

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

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 revues analytiques 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.

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 (sauf cas particulier comme indiqué ci-dessus dans le paragraphe *les acteurs*) 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).

II.5.1.3. Mise à jour des procédures standard relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Compte tenu des transformations intervenues en 2012, il a été nécessaire d'adapter les procédures comptables, financières et juridiques existantes au cours de l'exercice.

Cinq procédures comptables, financières et juridiques ont été révisées et mises à jour en 2012.

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 définis :

- Procédures générales
- 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), 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 « propriétaire » des activités concernées, 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 Directeur Général. 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.

II.5.3. Les systèmes d'information

En 2008, le Groupe s'est doté d'un ERP (SAP) et d'un progiciel de consolidation (HFM/Hyperion), et a implémenté en 2009 une solution de reporting (Business Object).

La Société a initié en 2011 une réflexion sur les actions pouvant permettre de simplifier l'infrastructure informatique. En 2012, le Groupe a évalué la possibilité d'adapter progressivement son système comptable et financier à son nouvel environnement. Cette évaluation a permis notamment de montrer qu'il était possible de renoncer aux outils existants SAP, BO, HFM au profit de solutions plus faciles à maintenir et moins coûteuses qui sont adaptées compte tenu du changement du périmètre fonctionnel et la transformation du Groupe. Une recommandation en ce sens a été présentée par la Direction financière (en charge des aspects informatiques et de gestion du Groupe) au Comité d'audit puis au Conseil d'administration. En conséquence, il a été décidé en 2012 d'abandonner à compter du 1^{er} janvier 2013 l'ERP SAP et les différents systèmes de consolidation et de reporting y afférents et de réorganiser les activités comptables et financières du Groupe autour d'une nouvelle solution informatique combinant les logiciels CEGID (comptabilité) et Invoke (consolidation, reporting et élaboration budgétaire).

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 2012.

Périmètre comptable et financier

Compte tenu des transformations en cours, le Groupe n'a pas réalisé en 2012 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 restaient substantiellement similaires à ceux de 2010 pour lesquels une cartographie avait été réalisée et qu'une mise à jour serait en tout état de cause nécessaire lorsque le périmètre de transformation sera stabilisé compte tenu des importantes transformations initiées en 2012.

II.6.2. Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

Les travaux sur les Risques et le Contrôle Interne sont présentés régulièrement par la Direction financière en Comité d'audit 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 2012, 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 2012.

II.6.3. Travaux menés en 2012 en matière de contrôle interne

Le Groupe a suspendu depuis 2011 son avancée en matière de contrôle interne notamment en matière de travaux relatifs au cadre de référence AMF. En 2012, le Groupe s'est concentré sur la mise à jour de certaines procédures comme indiqué ci-dessus.

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 :

- initié et coordonné la mise à jour du système documentaire du Groupe, suite aux nouvelles activités dans lesquelles celui-ci s'est engagé en 2012; au 31 décembre 2012, on recense 100 procédures standard en vigueur (contre 103 en 2011) et 350 documents maîtrisés leur étant reliés ;

- conduit des audits 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, 3 audits internes ont été réalisés en 2012, alors qu'un quatrième était reporté au début 2013. Deux de ces 3 audits concernent le second axe relatif aux sous-traitants. Ils ont été réalisés par des ressources internes.

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

II.6.3.3. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2012 se détaillent de la façon suivante :

- Simplification de l'infrastructure réseau, sécurité, telecom et logicielle du Groupe
- Préparation de l'arrêt de SAP et de l'archivage des données
- Début de l'implémentation de la solution comptable et financière combinant CEGID et Invoke

II.6.4. Axes d'amélioration 2013 en matière de contrôle interne

II.6.4.1. Actualisation du projet Cadre de référence AMF

Dès que le périmètre opérationnel sera stabilisé, il conviendra de mettre en œuvre un nouveau plan d'actions pour actualiser le projet Cadre de référence AMF suspendu depuis 2010. Cette démarche se fera initialement selon un schéma simplifié compte tenu des profonds changements intervenus depuis 2010.

Parallèlement, en 2013, le Groupe poursuivra la mise à jour des différentes procédures comptables, juridiques et financières.

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

Suite au déploiement de la solution combinant CEGID et Invoke débuté en 2012, le Groupe va en 2013 :

- Finaliser l'implantation de la solution informatique combinant CEGID et Invoke
- Programmer l'arrêt des serveurs SAP et l'archivage des données SAP

II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2013, le Groupe entend continuer la simplification et l'adaptation de son dispositif de sécurité informatique et de l'architecture de ses serveurs, notamment par l'externalisation en mode *cloud computing* d'un certain nombre d'applications aujourd'hui hébergée en interne. Le programme des travaux à réaliser se détaille de la façon suivante :

- Mise à jour et suivi des procédures informatiques
- Externalisation de certaines applications (notamment serveur de messagerie, PABX...)

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

Pour 2013, aucun audit n'est pour le moment formellement planifié. La programmation des audits dépendra de l'avancement du Groupe dans sa nouvelle stratégie et de la visibilité qu'il aura au cours du premier semestre 2013.

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.

L'Assemblée Générale Ordinaire du 15 juin 2011 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 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.

Il est précisé que la réduction de 6 à 4 ans de la durée du mandat des administrateurs qui résulte de l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012 n'affecte pas les mandats en cours à la date de l'assemblée, de sorte que le mandat d'administrateur de Michele Garufi reste à échéance de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 (en 2017).

Dès lors, direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de délibérations du Conseil d'administration 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 le 21 mars 2013
Le Président Directeur Général
Michele Garufi

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

NICOX

Société Anonyme

Drakkar 2 - Bât D

2405 route des Dolines - CS 10313

06560 Sophia Antipolis Cedex

**Rapport des Commissaires aux Comptes
établi en application de l'article
L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du
président du Conseil d'administration**

Exercice clos le 31 décembre 2012

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

Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines - CS 10313
06560 Sophia Antipolis Cedex

**Rapport des Commissaires aux Comptes établi
en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce
sur le rapport du président du Conseil d'administration**

Exercice clos le 31 décembre 2012

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 2012.

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 le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Nice et Marseille, le 21 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

17. SALARIES

17.1 Rapport social

Effectifs

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

	Au 31 décembre 2012	Au 31 décembre 2011	Au 31 décembre 2010
Recherche et Développement.....	15	36	54
Autres services.....	27	18	23
Total.....	42	54	77

Au 31 décembre 2012, le Groupe employait 42 personnes (41 personnes en contrat à durée indéterminée, 1 personne en contrat à durée déterminée ; 39 personnes à plein temps et 3 à temps partiel). 19 personnes sont salariées en France (dont une à temps partiel), 11 personnes sont salariées en Italie (dont deux à temps partiel), 11 personnes sont salariées aux Etats-Unis. 15 personnes travaillent dans la recherche et le développement, 27 personnes relèvent de la Direction, des ventes ou des services administratifs. Au cours de l'exercice 2012, le Groupe a effectué 15 recrutements (4 en France et 11 aux Etats-Unis) et a connu 26 départs, qui se décomposent en 4 ruptures conventionnelles, 21 licenciements et une démission. Le rapport charges de personnel/effectif moyen s'est élevé à 181 000 euros en 2012 et 132 237 euros en 2011. Pour les besoins de ce calcul, la charge correspondant aux bons de souscription d'actions attribués aux non-employés, aux actions gratuites et aux licenciements collectifs pour motif économique a été retraitée.

Les licenciements intervenus concernent le second plan de restructuration mis en place en 2011, la majorité des départs étant intervenus début 2012. Un troisième plan de restructuration a été mis en place en 2012 au niveau de la filiale italienne.

Les recrutements intervenus concernent principalement le recrutement d'équipes commerciales et marketing aux Etats-Unis et en France.

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 2012, aucune heure supplémentaire n'a été constatée.

Taux d'absentéisme subi (par sociétés)

	janv.	févr.	mars	avr.	mai	juin	juil.	août	sept.	oct.	nov.	déc.	Moyenne
01-NICOX SA													
Absences subies	37,00	26,00	24,00	0,00	3,00	3,00	6,00	21,00	6,00	3,00	14,00	26,00	14,08
Nombre de jours ouvrés théorique	550,00	504,00	528,00	480,00	437,00	483,00	506,00	484,00	440,00	483,00	462,00	420,00	481,42
Taux absentéisme	6,73	5,16	4,55	0,00	0,69	0,62	1,19	4,34	1,36	0,62	3,03	6,19	2,87

L'absentéisme pour l'année 2012 s'est élevé à 2,87 %. Ce taux est calculé sur le périmètre de Nicox Sa. Ce taux est en très forte diminution par rapport à 2011. Il correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théorique dans l'année.

Rémunérations

Les rémunérations mensuelles moyennes brutes par niveau en 2012 et au niveau de Nicox SA sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

2012	Rémunération mensuelle moyenne
Non cadre	2 537,00 €
Cadre	3 018,00 €
Manager	5 101,00 €
Directeur	8 450,00 €
Vice Président	17 282,00 €

Cette rémunération moyenne mensuelle s'entend hors primes, avantages en nature et paiements en action pour les salariés présents au 31 décembre 2012.

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2012 se sont élevées à € 8 418 000.

Les charges salariales du Groupe, pour l'exercice 2011, se sont élevées à € 5 501 000 et à € 6 034 000 pour 2012. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2011, € 2 301 000 et € 2 384 000 pour 2012.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de € 418 000 pour 2012, dont € 199 000 au titre de l'attribution d'actions gratuites et € 186 000 au titre de l'attribution d'options et de bons de souscription d'actions. Compte-tenu du fait qu'elle ne dégage pas 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 63% de femmes et 37% d'hommes. Les femmes représentent 57% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 62% de femmes et 38% d'hommes, et les femmes représentent 58% de l'effectif cadre.

Relations professionnelles

La société a procédé en mars 2008 à la mise en place d'une délégation unique du personnel. Le mandat de cette délégation unique arrivait à son terme en mars 2012. La Société ayant connu, à la suite des deux restructurations intervenues en 2010 et 2011, une baisse très

significative de ses effectifs, passés de 60 personnes en novembre 2010 à 25 personnes en janvier 2012, a adressé à la Direccte, en février 2012, une demande d'autorisation de suppression du Comité d'entreprise. Cette demande ayant été refusée par la Direccte en avril 2012, la Société a formé un recours hiérarchique contre cette décision auprès du Ministère du travail en mai 2012. Pendant toute cette période, le mandat de la délégation unique du personnel a été prolongé dans l'attente de la décision de l'administration. Le Ministère du travail a confirmé la décision de la Direccte en octobre 2012. La Société n'a pas souhaité faire un recours contentieux auprès du Tribunal Administratif. Elle a donc organisé de nouvelles élections pour la délégation unique qui se sont déroulées en février 2013. La Société n'a pas de représentation syndicale.

Lors de l'organisation des élections pour le renouvellement du mandat des membres de la DUP la société a mis en place une Unité Economique et Sociale afin d'y intégrer la société Nicox pharma et de faire bénéficier aux salariés de cette dernière des mêmes avantages et accords que ceux en place au sein de Nicox SA.

La mise en place de l'unité économique et sociale a été possible et validée lors de la signature du protocole préélectoral signé avec les organisations syndicales représentatives le 11 janvier 2013.

De plus, suite au renouvellement de la DUP il a été décidé de maintenir la commission de suivi formée de 2 élus, de 2 responsables de Pôle Emploi, d'un membre de la direction (DRH) et d'un membre du cabinet Altédia (société spécialisée en reclassement).

Cette commission se réunit tous les mois pour faire le point sur la situation des employés partis dans le cadre des 2 dernières restructurations. Cette commission a pour objectif de veiller à la mise en œuvre des aides (formation, création d'entreprise, mobilité etc...) et d'aider au reclassement des employés.

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 également maintenu son 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.

Il est précisé que la société a mis en place un document d'évaluation des risques (DUER) pour anticiper et prévenir les éventuels risques existants au sein de l'entreprise. Ce document est mis à jour régulièrement en impliquant les élus du CHSCT en particulier. Il sera revu en 2013 suite au déménagement récent.

Le nombre d'accidents du travail en 2012 pour Nicox SA s'élève à 1 pour 5 jours d'arrêt.

Formation

Au cours de l'année 2012, la Société s'est acquittée de ses obligations légales concernant la formation de ses salariés.

18 stages ont été organisés pour 27 stagiaires-collaborateurs, représentant 293 heures de formation pour Nicox SA.

Les besoins en formation sont définis, soit dans le cadre de l'entretien annuel de fixation des objectifs individuels, soit dans le cadre de décision d'entreprise. Dans les deux cas, le stage de formation a pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel etc...) aux évolutions de l'organisation.

De manière général Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année.

Emploi et insertion des travailleurs handicapés

En 2012, la Société a employé un travailleur handicapé, et s'est donc acquittée de son obligation d'emploi de travailleurs handicapés.

Œuvres sociales

La Société a versé pour l'année 2012 à son Comité d'Entreprise un budget d'œuvres sociales de € 32 733 et un budget de fonctionnement de €7 039.

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 2012, 183 496 actions étaient détenues sous forme nominative par des salariés de la Société, soit 0,25% du capital social et des droits de vote, dont 72 246 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 :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 21 mars 2013
Michele Garufi	905 259
Madame Birgit Stattin Norinder	-
Vaughn Kailian	1
Jorgen Buus Lassen	13 853
Bengt Samuelsson	36 143
Jean-François Labbé	-
TOTAL	955 256

Au 28 février 2013, les organes d'administration et de direction générale (6 personnes) de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 955 256 actions, soit 1,30 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2013, 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 qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société a pris une participation de 11,8% au capital de la Société Britannique Altacor Ltd.

17.2.2 Bons de souscription d'actions

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 380 000 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 à l'augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenue le 23 décembre 2009, 416 680 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 0,57 % du capital de Nicox SA sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2013, 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 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 2012 ⁽¹⁾ :

Date de l'autorisation	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009	Juillet 2012
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
Date de souscription	mai 2007	mai 2008	juillet 2009	septembre 2012
Nombre de BSA souscrits	140 000	140 000	140 000	100 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009	(3)
Date d'expiration	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014	12 septembre 2017
Prix d'exercice par bon (en euros)	21,30	11,54	8,97	2,66
BSA exercés	-	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	100 000
Actions à émettre (2)	-	158 340	158 340	100 000

- (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 de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription 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.
- (3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs société 2012 et 2013 ont été atteints pour au moins 70%.

Au cours de l'exercice 2012, 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 632 120 options de souscription d'action en circulation au 21 mars 2012 s'élève à 638 508, 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 2012 sont soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2012 et 2013), étant précisé que le Conseil d'administration du 19 décembre 2012 a considéré que les objectifs société pour 2012 ont été atteints à hauteur de 80%.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 652 820 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2012 s'élevait à 659 208.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 21 mars 2012, détiendrait après cette émission potentielle de 638 508 actions nouvelles environ 0,9% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2013, 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 options ne pourront être exercées qu'à la condition que le Bénéficiaire ait la qualité de salarié ou de mandataire social d'une société du groupe à la date à laquelle il exerce ses options.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2012 :

Options en circulation au 31 décembre 2012

Options en circulation au 31/12/2012									
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)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :									
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	39 600	12 100	-	-	13 686
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	83 400	11 200	-	-	12 670
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	7 500	7 500	-	-	8 483
<i>Sous total</i>	<i>161 300</i>				<i>130 500</i>	<i>30 800</i>	-	-	<i>34 839</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :									
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	55 100	13 700	-	-	15 498
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	11 100	4 200	-	-	4 751
<i>Sous total</i>	<i>84 100</i>				<i>66 200</i>	<i>17 900</i>	-	-	<i>20 249</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :									
22/03/2012 (2)	360 600	22-mars-15	22-mars-18	2,25	56 200	304 400	-	-	304 400
02/04/2012 (2)	100 000	02-avr.-15	02-avr.-18	2,91	0	100 000	-	-	100 000
<i>Sous total</i>	<i>460 600</i>				<i>56 200</i>	<i>404 400</i>	-	-	<i>404 400</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :									
13/09/2012 (2)	104 720	13-sept-16	13-sept-18	2,62	0	104 720	-	-	104 720
24/10/2012 (2)	60 000	24-oct-16	24-oct-18	2,52	0	60 000	-	-	60 000
19/12/2012 (2)	35 000	19-déc-16	19-déc-18	2,31	0	35 000	-	-	35 000
<i>Sous total</i>	<i>199 720</i>				<i>0</i>	<i>199 720</i>	-	-	<i>199 720</i>
	905 720				252 900	652 820	-	-	659 208
(1)	après ajustement du 23/12/2009								
(2)	Attributions de l'exercice 2012								

(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.

Depuis le 1^{er} janvier 2013, des attributions d'options de souscription d'action sont intervenues, comme suit :

- Par décision du Conseil d'administration du 19 février 2013, il a été attribué, en vertu de l'autorisation de l'Assemblée générale du 27 juillet 2012, 148 200 options de souscription d'actions à un prix d'exercice de € 3,36. L'exercice de ces options est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à la fin de l'année 2014, que les objectifs société pour 2013 et 2014 (à fixer par le Conseil) ont été atteints pour au moins 70%.

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

Les attributions réalisées en 2012 sont soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2012 et 2013). Il est précisé que le Conseil d'administration du 19 décembre 2012 a considéré que les objectifs société pour 2012 ont été atteints à hauteur de 80%.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	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)	409 400	2,50	Assemblée Générale du 27 juillet 2012
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)	-	-	-

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.

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 31 décembre 2012 :

Actions gratuites en circulation au 31/12/2012											
Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions potentielles après ajustement de Dec 09	Cours du jour de l'attribution	Actions Acquis	Total à émettre	Autorisation AG	
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :											
22/01/2009	B	147 500	22-janv.-13		85 000	70 681 (2)	8,56	0	70 681	22/05/2007	
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	A	212 180	13-sept.-15		36 000	176 180	2,62	0	176 180	27/07/2012	
13/09/2012	B	245 970	13-sept.-16		11 060	234 910	2,62	0	234 910	27/07/2012	
TOTAL		605 650			132 060	481 771		0	481 771		

(1) Catégorie

(2) 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 2012, pour 297 410 droits donnant accès à 305 591 actions après ajustement, 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 2012. En 2012, il a été procédé, en vertu de l'autorisation du 27 juillet 2012, à l'attribution de 176 180 droits donnant accès à 176 180 actions gratuites soumises à une période d'acquisition de trois ans suivie d'une période de conservation de deux ans.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général, les 23 janvier 2009, 17 février 2010 (droits caduques faute d'atteinte des conditions de performance), 28 janvier 2011 (droits caduques faute d'atteinte des conditions de performance), 13 septembre 2012 et 19 février

2013, il a été attribué concomitamment des actions gratuites ou des options de souscription d'actions à l'ensemble des salariés du groupe (à l'exception, toutefois, des salariés liés par un contrat à durée déterminée), conformément aux dispositions du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF.

Depuis le 1^{er} janvier 2013, des attributions d'actions gratuites sont intervenues, comme suit :

- Par décision du Conseil d'administration du 19 février 2013, il a été attribué, en vertu de l'autorisation de l'Assemblée générale du 27 juillet 2012, 419 900 actions gratuites, dont 207 500 sont soumises à une période d'acquisition de 3 ans suivie d'une période de conservation de 2 ans et 212 400 sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans, sans période de conservation. L'acquisition de ces droits est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à la fin de l'année 2014, que les objectifs société pour 2013 et 2014 (à fixer par le Conseil) ont été atteints pour au moins 70%.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2012 :

Les attributions réalisées en 2012 sont soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2012 et 2013). Il est précisé que le Conseil d'administration du 19 décembre 2012 a considéré que les objectifs société pour 2012 ont été atteints à hauteur de 80%.

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)	214 800	Assemblée Générale du 27 juillet 2012
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	33 246	Assemblées Générales des 22 mai 2007 et 17 juin 2009

17.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.

Note méthodologique informations RSE (Grenelle II)

Table de correspondance Grenelle II : Dispositions sociales

Social	Présence	Commentaires
Emploi		
L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par zone géographique	section 17.1	
Les embauches et les licenciements	section 17.1	
Les rémunérations et leur évolution	section 17.1	
Organisation du travail		
L'organisation du temps de travail	section 17.1	
<hr/>		
L'absentéisme	section 17.1	
<hr/>		
Relations sociales		
L'organisation du dialogue social	section 17.1	
Le bilan des accords collectifs	section 17.1	
Santé et sécurité		
Les conditions de santé et de sécurité au travail	section 17.1	
Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales	*	La santé et la sécurité reposent, en particulier, sur les instances de représentation du personnel. Elles n'ont pas donné lieu à la conclusion d'accords sociaux.
Les accidents du travail (Tf, Tg,) et les maladies professionnelles	Section 17.1	Cet indicateur n'est pas pertinent au regard du nombre de salarié de Nicox
Formation		
Les politiques mises en œuvre	section 17.1	
Le nombre total d'heures de formation	section 17.1	
Diversité et égalité des chances / égalité de traitement		
Mesures mises en œuvre pour l'égalité homme / femme	section 17.1	
Mesures en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	section 17.1	
Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations		Le groupe n'a pas identifié d'enjeux associés à la discrimination
Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT relatives à		
Elimination des discriminations en matière d'emploi		
Liberté d'association et droit de négociation collective	*	Le groupe affirme son engagement aux principes fondamentaux
Elimination du travail forcé	*	

Abolition du travail des enfants

*

de l'OIT. Il s'agit d'une obligation légale dans les pays où nous opérons

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Actionnariat de la Société

A la meilleure connaissance de la Société, l'actionnariat de la Société est le suivant :

	Au 31 décembre 2012			Au 31 décembre 2011			Au 31 décembre 2010		
	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	5,42	5,42	3 952 574	5,45	5,45
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	(1)	-	-	1 350 135	1,85	1,85	1 350 135	1,86	1,86
Blom Bank (Switzerland) ⁽²⁾	1 172 000	1,60	1,60	1 228 292	1,66	1,66	1 268 340 ⁽⁴⁾	1,75	1,75
The Northern Trust Company	1 794 132	2,46	2,46						
Norges Bank Investment Management	-	-	-	-	-	-	2 002 949	2,76	2,76
Fortis Bank NV/SA	(1)	-	-	1 371 523	1,88	1,88	1 397 242	1,92	1,92
Mellon Bank	827 614	1,13	1,13						
JP Morgan Chase Bank	591 000	0,81	0,81						
Citibanl INTL	387 338	0,54	0,54						
Crédit Agricole Suisse S.A.	(1)	-	-	202 686	0,28	0,28	286 621	0,39	0,39
Banque de Luxembourg	215 213	0,29	0,29	239 119	0,33	0,33	302 165	0,42	0,42
State Street Bank	157 481	0,21	0,21						
Michele Garufi (PDG de Nicox SA)	863 412 (3)	1,18	1,20	863 412	1,18	1,18	761 057	1,05	1,05
Elizabeth Robinson (Président de Nicox Srl)	520 302	0,71	0,71	520 302	0,71	0,71	520 302	0,72	0,72
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Public	62 484 442	85,63	85,63	63 163 618	86,66	86,66	60 704 956	83,68	83,68
Total	72,965,508	100	100	72 891 661	100	100	72 546 341	100	100

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

(2) Actions détenues pour le compte de tiers.

(3) Au 21 mars 2013, Michele Garufi détient 905 259 actions.

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 propres.

Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice 2012

La Société n'a reçu aucun franchissement de seuil statutaire ou légal au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

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 2012 est reproduit ci-après :

NicOx

**Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2012**

**Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions et engagements réglementés**

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

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

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

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

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 soumis à l'approbation de l'assemblée générale

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.

Avec les sociétés NicOx Inc. et NicOx Pharma, filiales de votre société

Nature et objet

Votre société a signé en date du 21 juin 2012 un accord de licence avec la société Rapid Pathogen Screening, Inc. vous donnant l'accès aux tests diagnostiques innovants de RPS.

Suite à l'accord initial signé avec RPS, le conseil d'administration du 13 septembre 2012 a autorisé un accord de sous-licence et de distribution avec la société NicOx Inc., d'une part, et la société NicOx Pharma, d'autre part.

L'objet de ces accords est de sous-licencier à :

- NicOx Inc. certains droits pour le territoire des Etats-Unis et,
- NicOx Pharma certains droits pour le reste du monde.

La sous-licence porte sur les droits consentis à votre société en vertu de l'accord conclu avec RPS en date du 1^{er} juillet 2012.

Modalités

Au titre de cette convention, votre société a pris en produit un montant de € 3.117 pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 vis-à-vis de la société NicOx Inc. et a pris en produit un montant de € 710 pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 vis-à-vis de la société NicOx Pharma.

Conventions et engagements autorisés depuis la clôture

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Avec la société NicOx Research Institute Srl, filiale de votre société

a) Nature et objet

Le conseil d'administration du 21 mars 2013 a autorisé votre société à prendre en charge, le coût supplémentaire relatif aux 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 sa filiale).

Modalités

Cette convention précise que le plafond de prise en charge initialement autorisé lors du conseil d'administration du 21 décembre 2011 sera augmenté de € 550.000, soit dans la limite d'un montant maximal de M€ 2,05.

b) 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 M€ 1,5. Cet engagement annule et remplace un précédent engagement pris le 27 octobre 2011 selon les mêmes termes mais pour un montant de M€ 1,3.

Au titre de cette convention, votre société a pris en charge un montant de € 742.785 pour l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Le dépassement du plafond de M€ 1,5 initialement autorisé le 21 décembre 2011 a fait l'objet d'une nouvelle convention en date du 21 mars 2013.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

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, dont M. Jean-François Labbé est administrateur commun avec votre société

Nature et objet

Le conseil d'administration du 29 juillet 2010 a autorisé un accord de confidentialité conclu entre votre société et la société SpePharm Holding BV, société néerlandaise, en date du 5 octobre 2010, dans le contexte de discussions 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 2012.

2. Avec la société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc., dont M. Vaughn Kailian est administrateur commun avec votre société

Nature et objet

Le conseil d'administration du 17 décembre 2009 a autorisé un accord de confidentialité conclu entre votre société et la société 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 cette dernière 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 approuvé 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 2012.

3. Avec la société Relivia Srl, dont M. Michele Garuffi est président du conseil d'administration de la société Relivia Srl et président-directeur général de votre société

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 2012.

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

4. Avec la société Biolipox AB devenue Orexo AB, dont M. Bengt Samuelsson est administrateur commun avec votre société

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 1^{er} août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, pourrait être amenée à verser à votre société.

Modalités

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini 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 2012.

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 1^{er} août 2004, sur le NO-Cetirizine. L'objet de ce nouvel accord est :

- de donner acte à la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence ;
- de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence.

Modalités

Les termes du contrat du 15 janvier 2003 sont repris de manière plus détaillée mais 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 2012.

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

5. 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 six ans et neuf 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 2012.

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 2012.

Marseille et Nice, le 21 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Anis Nassif

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

20.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2010 et 2011 sont inclus par référence dans le présent Document de Référence comme indiqué en page 2 du présent document.

20.2 Informations financières pro-forma

Sans objet.

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2012

NicOx

Société Anonyme

Drakkar 2 – Bât. D

2405, route des Dolines - CS 10313

06560 Sophia-Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2012

Nicox S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

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

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02

NicOx

Société Anonyme

Drakkar 2 – Bât. D
2405, route des Dolines - CS 10313
06560 Sophia-Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2012

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 2012, 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.

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

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 actifs financiers, 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 votre société, à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la Direction et à vérifier que cette note de l'annexe donne une information appropriée sur les hypothèses retenues par votre 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 données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Nicox S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

Nice et Marseille, le 21 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	7 614	-
Coût des ventes.....		(13)	-
Frais de recherche et développement.....	5.3	(6 471)	(8 998)
Frais administratifs (1).....	5.4	(7 621)	(5 929)
Frais commerciaux.....	5.4	(2 630)	-
Autres produits.....	5.2	751	866
Autres charges.....	5.5	(377)	(3 569)
Perte opérationnelle.....		(8 747)	(17 630)
Produits financiers.....	5.7	401	1 055
Charges financières.....	5.7	(1 621)	(6)
Quote part dans le résultat des entreprises associées	5.7	(217)	-
Perte avant impôts sur le résultat.....		(10 184)	(16 581)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(63)	(54)
Perte nette de l'exercice.....		(10 247)	(16 635)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		58	(25)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts		58	(25)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts.....		(10 189)	(16 660)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société.....		(10 189)	(16 660)
- Aux participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(0.14)	(0.23)

(1) En 2011 les dépenses de « corporate development » liées aux activités de « business development » et communication étaient précédemment comprises dans les frais commerciaux.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012

ETAT CONSOLIDE DE SITUATION FINANCIERE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
		(en milliers d'€)	
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	791	843
Immobilisations incorporelles.....	9	1 801	117
Actifs financiers.....	13	2 550	263
Impôts différés.....	6	54	65
Total actif non courant.....		5 196	1 288
Actif courant			
Stocks.....		26	-
Clients.....		7	-
Subventions publiques à recevoir.....	10	531	866
Autres actifs courants.....	11	757	367
Charges constatées d'avance.....		154	172
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	12	77 477	93 136
Total actif courant.....		78 952	94 541
TOTAL ACTIF		84 147	95 829
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	14.1, 14.2	14 579	14 563
Autres réserves.....	14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5	59 975	69 761
Participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
Total des capitaux propres.....		74 554	84 324
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	16	4 618	4 592
Impôts différés.....	6	8	3
Location financement.....		114	58
Total des passifs non courants.....		4 740	4 653
Passifs courants			
Provision pour autres passifs.....	16	667	3 590
Location financement.....		43	24
Dettes fournisseurs.....		1 850	1 185
Impôt exigible.....		-	-
Dettes fiscales et sociales.....		2 145	1 890
Autres passifs.....		149	163
Total des passifs courants.....		4 853	6 852
TOTAL du PASSIF		84 147	95 829

COMPTES CONSOLIDÉS IFRS – 31 DÉCEMBRE 2012

ÉTAT CONSOLIDÉ DES FLUX DE TRÉSORERIE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
		(en milliers d'€)	
Perte nette ^(*)		(10 247)	(16 635)
Quote-part du résultat des entreprises associées		217	-
Résultat avant Quote-part des entreprises associées		(10 030)	(16 635)
Plus ou moins-value de cession d'actifs.....		-	(12)
Amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles	9	350	272
Amortissement des immobilisations corporelles	8	163	1 303
Mise au rebus d'immobilisations incorporelles.....	9	-	-
Mise au rebus d'immobilisations corporelles	8	-	-
Variation des provisions		(2 980)	908
Impôts différés	6	17	(120)
Trésorerie provenant des activités opérationnelles		(12 480)	(14 284)
Stocks		(26)	-
Créances clients		(7)	-
Dettes fournisseurs		672	(853)
Autres créances et autres dettes.....		(198)	(259)
Charges constatées d'avance		18	204
Subventions publiques	10	335	643
Variation du besoin en fonds de roulement		794	(265)
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	(a)	418	495
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		131	(106)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers.....	5.6	1 815	-
Autres opérations non monétaires.....		2 364	389
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles.....		(9 322)	(14 160)
Acquisition d'immobilisations corporelles	8	(375)	(65)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	9	(1 853)	(3)
Acquisitions d'actifs financiers.....		(4 025)	-
Acquisition d'autres actifs financiers.....		(81)	-
Besoin de trésorerie (investissement)		(6 334)	(68)
Cession d'immobilisations corporelles		-	44
Cession d'immobilisations incorporelles		-	(12)
Ressources liées aux investissements.....		-	32
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....		(6 334)	(36)
Produits d'émission d'actions.....		-	-
Remboursements d'emprunts		-	-
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières non courantes		-	-
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement		-	-
Ecart de conversion		(3)	(3)
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	12	(15 659)	(14 199)
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1 ^{er} janvier		9 3136	107 335
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre.....		77 477	93 136
Variation de trésorerie.....		(15 659)	(14 199)
^(*) dont impôt (payé) / reçu		(63)	54
^(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie		1 570	276

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

Nicox S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012

ETAT CONSOLIDE DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

	Capital apporté		Revenant aux actionnaires de la Société				
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	Ecart de conversion sur opérations étrangères	Total des capitaux propres
Nombre	Montant						
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)							
Au 1er Janvier 2011.....	72 546 341	14 509	390 518	14 106	(318 661)	16	100 488
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	(16 635)	(24)	(16 659)
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
Au 31 décembre 2011.....	72 815 666	14 563	393 847	11 218	(335 296)	(8)	84 324
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	(10 247)	59	(10 188)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	79 161	16	(16)	(606)	-	-	(606)
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	-	-	-	-	-
Paiement en actions.....	-	-	606	418	-	-	1 024
Au 31 décembre 2012.....	72 894 827	14 579	394 437	11 030	(345 543)	51	74 554

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 2405, route des Dolines 06560 Valbonne.

Le groupe Nicox (« le Groupe ») vise à devenir un nouvel acteur international du marché ophtalmique en constituant un portefeuille diversifié de produits thérapeutiques, d'outils diagnostiques et de dispositifs médicaux innovants par le biais de partenariats ciblés. Le Groupe se concentre sur le développement et la commercialisation de nouveaux produits pharmaceutiques et diagnostiques pouvant contribuer à l'amélioration de la vue des patients. Le Groupe dispose également de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique à visée thérapeutique. Ses activités de recherche ciblent les maladies oculaires où il a été démontré que l'oxyde nitrique joue un rôle important. Les activités commerciales du Groupe sont organisées par ses deux filiales : Nicox Inc. pour l'Amérique du Nord et Nicox Pharma pour le reste du monde.

Le portefeuille de produits ophtalmiques du Groupe inclut le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod a été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010. Bausch + Lomb a obtenu des résultats positifs dans une étude de phase 2b et a initié le 29 janvier 2013 un programme d'études cliniques de phase 3. Depuis juin 2012, le portefeuille de produits ophtalmiques inclut également des tests diagnostiques innovants pris en licence auprès de la société américaine Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®). Le premier d'entre eux est AdenoPlus™, un test diagnostique rapide réalisé en cabinet pour faciliter le diagnostic différentiel de la conjonctivite aigüe. Deux autres tests diagnostiques sont actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire.

Le portefeuille de produits du Groupe inclut également des composés donneurs d'oxyde nitrique dans des indications thérapeutiques non-ophtalmiques. Certains de ces composés sont développés en collaboration avec des partenaires tels que Merck (connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada) dans le domaine cardiovasculaire. 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), a été développé en interne pour le soulagement 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. Le 3 avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la Food and Drug Administration américaine (FDA) concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg deux fois par jour (bid) pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier de New Drug Application (NDA) qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission. Après avoir évalué les demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA et leur impact sur l'ensemble du programme de développement du naproxcinod, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod. En Europe,

Nicox a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxinod en avril 2011.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2012, le 21 mars 2013.

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 2012 et au 31 décembre 2011. 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 2012. Ce référentiel est disponible sur le site : 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^{er} janvier 2012 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 2012 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: amendement to Severe Hyperinflation and Removal of Fixed Dates for First-Time Adopters*
- *IFRS7: amendement 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: amendement 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*
- *IFRS1: Governements Loans*

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.

La participation du Groupe dans les entreprises associées est comptabilisée selon la méthode de la mise en équivalence. Une entreprise associée est une entreprise dans laquelle le Groupe a une influence notable, présumée et qui n'est ni une filiale ni une coentreprise (entreprise sous contrôle conjoint) du Groupe. Une participation dans une entreprise associée est comptabilisée au bilan au coût d'acquisition augmenté ou diminué des variations de la quote-part du Groupe dans l'actif net de l'entreprise détenue depuis l'acquisition, conformément à la méthode de la mise en équivalence. La participation du Groupe inclut le goodwill, Le compte de résultat reflète la quote-part du Groupe dans le résultat après impôt de l'entreprise associée.

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 ses filiales, française (Nicox Pharma) et italienne (Nicox SRL), 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, d'un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2012 (cf note 3.2 – *Actifs incorporels*), et de droits de licence mondiaux acquis au cours de l'exercice 2012 pour des tests diagnostiques ophtalmiques (cf note 4.2).

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. Cette dernière est revue chaque année et les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective. L'amortissement des immobilisations incorporelles est imputé aux rubriques de charges fonctionnelles respectives du compte de résultat.

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

Les durées d'utilité des immobilisations incorporelles sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3 à 5 ans
Droits de licence mondiaux	12 ans

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 :

- A des dépôts et cautionnements divers versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location
- A des actifs financiers disponibles à la vente comptabilisés à l'origine à leur coût et réévalués à chaque clôture à la juste valeur. Les profits et pertes sur investissements disponibles à la vente sont comptabilisés en capitaux propres, sur une ligne spécifique, jusqu'à ce que l'investissement soit vendu ou jusqu'à ce qu'il soit démontré que l'investissement a perdu de la valeur.
- A un compte séquestre relatif à la part remboursable de l'option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un produit prometteur en développement que Nicox a acquise auprès de la société RPS. (cf note 3.5 – Actifs financiers).

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 Société 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 à des salariés, à des consultants et à des membres du Conseil d'administration 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. 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 (c) du produit de ventes de tests diagnostiques ophtalmiques pour lesquels le Groupe a acheté une licence mondiale auprès d'une société américaine.

A ce jour, le chiffre d'affaires du Groupe correspond principalement 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.

Les revenus résultant des ventes de produits ophtalmiques sont présentés en Chiffre d'affaires dans le compte de résultat. Le chiffre d'affaires est reconnu dès lors que tous les critères suivants sont remplis : (a) les risques et avantages importants inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur ; (b) le Groupe n'est plus impliquée ni dans la gestion, telle qu'elle incombe normalement au propriétaire, ni dans le contrôle effectif des biens cédés ; (c) le montant des produits peut être évalué de façon fiable ; (d) il est probable que les avantages économiques associés à la transaction iront au Groupe ; et (e) les coûts engagés ou à engager concernant la transaction peuvent être évalués de façon fiable.

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'arrêté 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

Après deux années de restructurations importantes, le Groupe a procédé, en 2012, à une réorientation de ses activités visant à construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de candidats médicaments à un stade avancé et sur la commercialisation de produits thérapeutiques et diagnostiques ainsi que des dispositifs médicaux. Cette réorientation s'est notamment traduite en 2012 par la mise en place d'une organisation commerciale aux Etats Unis avec la reprise d'activité de Nicox Inc et en Europe avec la constitution d'une nouvelle filiale, Nicox Pharma ainsi qu'avec la signature d'un accord de licence sur des tests diagnostiques ophtalmiques, et le lancement commercial d'un de ces tests, le produit Adenoplus.

Malgré cette transformation débuté en 2012, le Groupe considère que pour le moment et jusqu'à ce que son périmètre de transformation se soit stabilisé, il continue d'opérer sur un seul segment d'activité : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Cette situation est transitoire et s'explique par le fait que :

- Les ressources financières disponibles de l'entreprise provenant des différentes augmentations de capital ont, en effet, été jusqu'à présent majoritairement affectées au candidat médicament phare développé par le Groupe, le naproxcinod.
- Les autres composés du portefeuille de Nicox évalués par les équipes de recherche et développement sont à un stade relativement précoce de développement et ne monopolisent pas de ressources significatives
- Le lancement commercial du produit Adenoplus fin 2012 n'a pas encore généré un chiffre d'affaire suffisamment significatif

Par conséquent, 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. Pour toutes ces raisons, la Direction n'a pas estimé opportun la constitution de secteurs d'activité distincts dans son reporting interne en 2012.

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

En 2010 suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation aux Etats-Unis de son candidat médicament naproxinod et en 2011, à l'issu du retrait du dossier d'enregistrement du naproxinod en Europe, la Direction a décidé de procéder à des restructurations du Groupe. Au 31 décembre 2011 Nicox comptabilisait dans ses comptes une provision d'un montant de 3 222 000 € afin de couvrir les mesures sociales pour les salariés concernés par ces restructurations jusqu'à l'échéance des mesures d'accompagnement. L'estimation des provisions pour les deux plans résultait d'hypothèses retenues par le Groupe en fonction des informations à sa disposition au moment du calcul, dans une approche prudente. Ces hypothèses sont revues à chaque clôture en fonction des éléments nouveaux mis à la disposition du Groupe jusqu'à l'échéance des mesures d'accompagnement. Au 31 décembre 2012, une reprise de provision devenue sans objet a été comptabilisée pour un montant de 505 000 € au titre des restructurations 2010 et 2011 du Groupe. Le solde provisionné au titre des restructurations s'élève à € 603 000 dont € 400 000 comptabilisés en 2012 afin de poursuivre la restructuration de la filiale italienne.

3.1.2 Coût de fermeture des bureaux américains de Warren (New Jersey)

Suite à l'arrêt des activités de Nicox Inc. en 2010, le Groupe (qui restait engagé sur deux baux pour ses anciens locaux à échéances en 2013 et 2017) a recherché activement un repreneur pour sous-louer ses anciens bureaux aux Etats-Unis. Au 31 décembre 2011, le Groupe avait 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. En accord avec le bailleur, le Groupe a mis fin par anticipation à ce bail au cours du mois de décembre 2012. La résiliation anticipée du bail à échéance en 2013 n'a pas eu d'impact significatif sur les comptes 2012. En 2010 Le Groupe avait également provisionné au titre du bail à échéance de 2017 le solde des loyers restant à payer déduction faite de produits de sous location résultant d'hypothèses fondées sur des discussions avec de potentiels repreneurs. Au cours du premier semestre 2012, le Groupe a signé un bail de sous location avec une société américaine pour le bail à échéance de 2017. Il n'y a pas eu d'impact significatif sur les comptes 2012 résultant de divergences entre les hypothèses de sous location retenues pour le calcul de la provision en 2010 et les termes du bail de sous location signé en 2012. Au 31 décembre 2012 la provision pour risques et charges relatives à ce bail s'élève à € 249 000.

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 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. Jusqu'en 2010, le Groupe a consacré l'essentiel de ces ressources financières au candidat médicament naproxcinod. Les avantages économiques futurs du naproxcinod sont étroitement liés à la conclusion d'un accord de licence avec un partenaire qui financerait et conduirait un programme de développement additionnel concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou». Depuis 2010, Nicox poursuit sa transformation en une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de candidats à un stade avancé et sur la commercialisation de produits thérapeutiques et diagnostiques ainsi que de dispositifs médicaux. Dans cette optique, Nicox concentre ses ressources sur l'évaluation de sociétés et de produits à acquérir ou à prendre en licence et l'établissement de son infrastructure commerciale aux Etats-Unis et dans les principaux marchés européens.

Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour les actifs achetés à la Société Nitromed dans le futur, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction les a dépréciés 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 2012, 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 € 3 927 000 actualisés au 31 décembre 2012.

3.3. Actifs Corporels

Compte tenu de la restructuration 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 résultait 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. Au cours de l'exercice 2012, suite à la fermeture du laboratoire de recherche en Italie, une partie de ces actifs a été cédée ou mise au rebus sans incidence significative sur les comptes 2012. Les actifs restant ont été valorisés en fonction des hypothèses les plus probables de cession ou de prêts à des universités. Ces hypothèses sont amenées à se dénouer au cours du premier semestre 2013. La valeur nette du matériel de laboratoire s'élève à € 282 000 au 31 décembre 2012.

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 2012.

3.5. Actifs financiers

Au cours de l'exercice 2012, Le Groupe a acheté des parts d'une société anglaise à hauteur de 11,8% du capital de cette société pour un montant de £ 2 000 000 équivalent à € 2 451 000 au cours de clôture du 31 décembre 2012.

A la clôture de l'exercice, la société Nicox SA ayant une participation inférieure à 20% et plus aucun représentant au conseil d'administration de la société anglaise, la Société a considéré à cette date, qu'elle n'exerçait aucune influence notable sur l'entité et a classé les parts qu'elle détient comme des actifs financiers disponibles à la vente. Ces titres ont fait l'objet d'une actualisation de leur valeur au 31 décembre 2012 en fonction des éléments d'information détenus par la Société à cette date ce qui a conduit la Société à les déprécier pour un montant de € 1 028 000 comptabilisés en résultat financier. Les hypothèses de valorisation seront revues à chaque clôture en fonction des éléments d'informations mis à la disposition de Nicox.

Au cours de l'exercice 2012 Nicox a acquis auprès de la société Rapid Pathogen Screening Inc (RPS), une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un produit prometteur en développement. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Le montant payé pour cette option s'élève à \$ 2 000 000, dont \$ 1 000 000 remboursable à Nicox si les négociations n'aboutissent pas à un accord. A la clôture 2012, considérant que les avantages futurs relatifs à cette option ne sont pas démontrés à ce stade du fait des incertitudes entourant l'issue du développement du produit, objet de l'option, le groupe a déprécié la portion non remboursable de l'option à savoir \$ 1 000 000 comptabilisés en charges financières. La valeur nette résiduelle de l'option s'élève à \$ 1 000 000 équivalents à € 787 000 au 31 décembre 2012.

4. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT ET DE LICENCES.

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué principalement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés dans le cadre de ces accords de licences et développement sont à un stade relativement précoce d'avancement. Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe ayant généré du chiffre d'affaires au cours de l'année 2012 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 latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X et NCX 116), un analogue de la prostaglandine F2 α 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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Le 13 mars 2012, Nicox a annoncé que le candidat-médicament de Nicox et Bausch + Lomb, le latanoprostène bunod ciblant le glaucome avait atteint le critère d'évaluation principal de l'étude de phase 2b. Cette étude avait pour objectif l'identification de la dose la plus efficace latanoprostène bunod, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire. A ce titre Bausch + Lomb a versé un paiement d'étape de \$ 10 000 000 à Nicox équivalents € 7 552 000 qui a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires sur le mois de mars 2012 dans la mesure où Nicox n'est pas impliqué dans le développement futur du composé objet de l'accord de collaboration signé en 2010 avec Bausch + Lomb. Le 29 janvier Bausch + Lomb a initié un programme de phase 3 à l'échelle mondiale..

Des paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total d'USD 162,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures pourront être dans le cadre de cet accord. Nicox pourrait également recevoir des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du latanoprostène bunod. Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

4.2 Rapid Pathogen Screening Inc.(RPS)

En Juin 2012 Nicox a acquis auprès de la société américaine RPS, des droits mondiaux pour des tests diagnostiques pour un montant de \$ 2 000 000 correspondants à € 1 574 000 ainsi qu'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur (cf note 3.5 actifs financiers et 18.1 - h Engagements donnés). Par cet accord, Nicox obtient les droits mondiaux de tests uniques réalisables en cabinet de consultation, dans le domaine oculaire. Le premier d'entre eux est AdenoPlus™ et est déjà autorisé à la vente aux Etats-Unis et en Europe. Ces tests utilisent la technologie brevetée de RPS® et permettent au praticien de diagnostiquer rapidement et précisément en cabinet de consultation des maladies et des troubles oculaires spécifiques. L'accord de licence mondial porte également sur deux autres tests diagnostiques actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire. Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Au cours de l'exercice 2012, les ventes de AdenoPlus™ ont généré un chiffre d'affaires d'un montant de € 62 000.

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1.Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Redevances de licences (Bausch + Lomb).....	7 552	
Ventes de tests diagnostiques ophtalmiques.....	62	-

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Total chiffre d'affaires	7 614	-
---------------------------------------	--------------	----------

5.2. Autres Produits

Les autres produits se décomposent comme suit :

	Période de 6 mois prenant fin au 30 juin	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Crédit d'impôt recherche de la période.....	524	866
Gains de change latents sur actifs et passifs exprimés en devises.....	227	-
Total des Autres produits.....	751	866

5.3. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2012 et 2011, les frais de recherche et de développement correspondent principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne et aux activités réglementaires en cours pour le naproxinod.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées ⁽¹⁾	(6 471)	(8 998)

5.4. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs se sont élevés à € 7 621 000 au 31 décembre 2012, contre € 5 929 000 au 31 décembre 2011. Ces frais correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif et financier, aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux, aux 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 2012, les frais administratifs incluent notamment 700 000 euros de coûts comptabilisés sur la période au titre de l'acquisition des 11,8% d'Altacor).

Les frais commerciaux s'élèvent à € 2 630 000 au 31 décembre 2012 et correspondent à la mise en place d'une structure commerciale aux Etats-Unis et en Europe à la suite de l'accord de licence

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

mondiale signé en Juin 2012 avec la société Rapid Pathogen Screening (cf note 4.2). Il n’y avait pas de frais commerciaux en 2011.

5.5. Autres charges

Les autres charges concernent principalement les frais de restructuration supportés par le Groupe au titre des Plans de réduction d’effectifs mis en place en décembre 2011 et en décembre 2010 à Sophia-Antipolis et en 2012, 2011 et 2010 dans la filiale italienne de Bresso. Au cours de l’année 2012, le Groupe a comptabilisé une charge de € 377 000 dans le poste « Autres charges » contre une charge de € 3 569 000 au 31 décembre 2011.

5.6. Charge 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	
	2012	2011
	(en milliers d’€)	
Charges salariales ⁽¹⁾	(5 839)	(5 304)
Charges sociales	(2 384)	(2 301)
Retraites ⁽²⁾	(54)	28
Autres avantages postérieurs à l’emploi (TFR)	(119)	(137)
Charges liées aux paiements en action ⁽³⁾	(418)	(495)
Autres frais de personnel	(22)	(88)
Total	(8 836)	(8 297)

(1) Dont € 1 254 000 versés en 2012 et € 641 000 versés en 2011 au titre d’indemnités de licenciement de certains salariés dans le cadre de la restructuration du Groupe.

(2) Voir note 16.1.

(3) Incluant les reprises de charges liées aux plans de restructuration survenus sur l’exercice 2011 (cf. Note 14.7 Paiement en actions).

Amortissements et dépréciations

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d’€)	
Amortissement des immobilisations incorporelles....	(257)	(174)
Dépréciation des immobilisations incorporelles.....	98	(98)

COMPTES CONSOLIDÉS IFRS – 31 DÉCEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDÉS IFRS

Amortissement des immobilisations corporelles	(480)	(1 178)
Dépréciation des immobilisations corporelles	105	(149)
Total	(535)	(1 599)

5.7. Résultat financier

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel des produits financiers des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des équivalents de trésorerie.....	(1 105)	669
Produits de cessions des équivalents de trésorerie réévalués à la juste valeur en résultat	1 570	276
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....	62	108
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement.....	(12)	(6)
Autres produits financiers et charges financières ⁽¹⁾	(1 735)	(2)
Quote part dans le résultat des entreprises associées ⁽²⁾	(217)	-
Total résultat financier.....	(1 437)	1 049

(1) cf note 3.5 - Actifs financiers.

(2) La Quote part dans le résultat des entreprises associées correspond à la quote part du résultat d'Altacor dans les comptes du Groupe au prorata de la participation de Nicox soit 11,8% de la perte estimée d'Altacor qui s'élève £ 1 479 000 sur la période de détention. La société Altacor est sortie du périmètre de consolidation au cours du mois de décembre 2012 (cf note 3.5 actifs financiers).

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2012 et 2011 est principalement composée de :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(46)	(175)
Produit (charge) d'impôt différé	(17)	121
Total de la charge d'impôt consolidée	(63)	(54)

Impôts différés

Nicox S.A. dispose de déficits à hauteur de 360 millions d'euros au 31 décembre 2012 contre 351 millions d'euros au 31 décembre 2011. 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 2012 et 2011.

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	
	2012	2011
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe.....	(10 247)	(16 635)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	72 892 735	72 771 479
Résultat de base par action (en €).....	(0,14)	(0,23)

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 2012 et 2011, les options de souscription d'actions, les bons de souscription 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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

	Equipements de laboratoire	Equipement informatique	Equipements et agencement de bureau	Mobilier	Véhicules	Total
(en milliers d'€)						
Valeur comptable brute au 1er janvier 2011	3 514	1 085	708	653	122	6 082
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
Valeur comptable brute au 31 décembre 2011	3 374	979	708	657	122	5 840
Amortissements cumulés au 1er janvier 2011	(2 201)	(827)	(398)	(511)	(15)	(3 952)
Dotations aux	(855)	(181)	(73)	(69)	-	(1 178)
Dotations aux dépréciations	-	-	(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 devises	-	(4)	-	(6)	-	(10)
Amortissements cumulés au 31 décembre 2011	(2 926)	(889)	(576)	(591)	(15)	(4 997)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2011	448	90	132	66	107	843
Valeur comptable brute au 1er janvier 2012	3 374	979	708	657	122	5 840
Acquisitions	-	84	184	13	94	375
Cessions ou mises au rebut	(742)	(317)	(410)	(131)	-	(1600)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	(3)	-	(4)	-	(7)
Valeur comptable brute au 31 décembre 2012	2 632	743	482	535	216	4 608
Amortissements cumulés au 1er janvier 2012	(2 926)	(889)	(576)	(591)	(15)	(4 997)
Reclassement des dotations 2011	-	(84)	39	45	-	-
Dotations aux	(381)	(125)	(81)	(142)	(55)	(784)
Dotations aux dépréciations						
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut (1)	957	274	303	103	10	1 647
Reprise de dotations aux dépréciations	-	197	12	103	-	312
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en	-	2	3	-		5

Nicox S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Amortissements cumulés au 31 décembre 2012	(2350)	(625)	(303)	(479)	(60)	(3 817)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2012	282	118	179	56	156	791

- (1) les immobilisations mises au rebus sur l'exercice résultent de la fermeture du laboratoire en Italie et du changement de locaux de Nicox SA suite à la restructuration de ses effectifs en 2010, 2011 et 2012.

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 2012 et au 31 décembre 2011 n'est pas significative.

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

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(168)	(362)
Dotations en frais administratifs et	(236)	(350)
Dotations en « autres charges »	29	(615)
Total des dotations aux amortissements et aux provisions des immobilisations corporelles.....	(375)	(1 327)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

	Brevets et droits de licences	Logiciels	Total
			(en milliers d'€)
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2011(1)	5 734	1 054	6 788
Acquisition.....	-	3	3
Cessions, mises au rebus et	-	-	-
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....	-	-	-
Valeur comptable brute au	5 734	1 057	6 791
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier 2011	(5 734)	(668)	(6 402)
Dotations aux amortissements ..		(174)	(174)
Dotations aux dépréciations.....		(98)	(98)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....			
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....			
Amortissements cumulés au 31 décembre	(5 734)	(940)	(6 674)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2011	-	117	117
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2012	5 734	1 057	6 791
Acquisition	1 574	279	1 853
Cessions, mises au rebus et		(78)	(78)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....		(6)	(6)
Valeur comptable brute au	7 308	(1 252)	8 560
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier	(5 734)	(940)	(6 674)
Dotations aux amortissements ..	(63)	(98)	(161)
Dotations aux			
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus.....		76	76
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises.....			
Amortissements cumulés au 31 décembre 2012.....	(5 797)	(962)	(6 759)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2012	1 511	290	1 801

(1) Les actifs incorporels au 31 décembre 2012 incluent € 5 734 000 d'acquisition de brevets de la société Nitromed réalisée en 2009 Ces actifs ont été intégralement dépréciés (cf. note 3.2. – actifs incorporels) en 2009.

(2) Cf note 4. 2 Accords de Recherche et Développement et de licences.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

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 :

	Produits	Indication / Domaine thérapeutique	Stade de développement / Commercialisation	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Ophthalmologie : outils diagnostiques	Test diagnostique non divulgué	Détection simultanée de la conjonctivite à adénovirus et de la conjonctivite allergique	Développement conduit par RPS® - Stade non divulgué	Evaluation réglementaire	Nicox ⁽¹⁾
	Test diagnostique non divulgué	Herpès Oculaire	Développement conduit par RPS® - Stade non divulgué	Evaluation réglementaire	Nicox ⁽¹⁾
Ophthalmologie : composés thérapeutiques	Latanoprostène bunod (BOL-303259- X)	Glaucome et hypertension oculaire	Programme d'études cliniques de phase 3 conduit par Bausch + Lomb	Résultats des premières études de phase 3.	Bausch + Lomb ⁽²⁾
	NO-donneurs (dont NCX 434 et NCX 422)	Indications ophtalmiques	Recherche	Recherche d'options alternatives de financement	Nicox
Autres domaines thérapeutiques	Naproxinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Europe : dossier de demande d'AMM retiré Etats-Unis : nouvelle voie réglementaire envisagée	Europe : évaluation de différentes options Etats-Unis : recherche d'un partenaire	Nicox ⁽³⁾
	NO-donneurs non divulgués	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat-médicament ⁽⁴⁾	Merck ⁽⁵⁾
	NCX 1047	Dermatologie	Stade pré-clinique	Recherche d'un partenaire pour les Etats-Unis	Ferrer ⁽⁶⁾

(1) Les tests diagnostiques oculaires, ont été pris en licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) en Juin 2012. L'accord de licence mondial alloue à Nicox les droits exclusifs pour commercialiser ces tests auprès des

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

professionnels de la santé oculaire aux Etats-Unis, ainsi que les droits exclusifs complets pour la commercialisation dans le reste du monde. RPS® conserve les droits de commercialisation auprès des médecins généralistes et urgentistes aux Etats-Unis.

- (2) Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le latanoprostène bunod aux Etats-Unis
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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. Aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510 et Orexo a indiqué en 2012 estimer que l'accord est résilié depuis 2009.

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

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(12)	(12)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(183)	(260)
Dotations en « Autres charges »	35	-
Total des dotations aux amortissements et aux provisions des	(160)	(272)

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

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit :

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Subventions publiques	Total
Au 1 ^{er} janvier 2012.....	866
Dotations de la période.....	525
Remboursement / utilisations sur la période.....	(860)
Au 31 décembre 2012.....	531

11. AUTRES ACTIFS (COURANTS)

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

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales.....	636	349
Autres créances.....	121	18
Total	757	367

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 € 75 067 000 d'équivalents de trésorerie détenus au 31 décembre 2012, € 52 453 000 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, € 15 309 000 sont notés au minimum BBB- dans les échelles de notation Standard & Poors et Fitch ou Baa3 dans celle de Moody's et € 7 305 000 ne font pas l'objet de notation s'agissant d'un compte à terme.

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse	2 410	936
Valeurs mobilières de placement.....	75 067	92 200
Total de la trésorerie et des équivalents de	77 477	93 136

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.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

13. ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Dépôts et cautionnements	340	263
Compte séquestre sur option RPS.....	787	-
Titres disponibles à la vente (1).....	1 423	-
Total des actifs financiers non courants	2 550	263

(1) cf note 3.5

14. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2012, le capital social de Nicox S.A. est composé de 72 894 827 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2, entièrement libérées.

14.1. Autorisé

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Actions ordinaires de € 0,2 chacune	72 894 827	72 815 666

14.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2011.....	72 546 341	14 509
Au 1 ^{er} janvier 2012.....	72 815 666	14 563
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice	79 161	16
Au 31 décembre 2012.....	72 894 827	14 579

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).

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Au cours de l'exercice, il n'y a eu aucun exercice d'options de souscription d'actions, 660 320 options de souscription d'actions ont été attribuées, 118 200 options ont été annulées et 178 967 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 652 820 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 659 208 actions.

Bons de souscription d'actions

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

Au cours de l'exercice, 100 000 bons de souscription d'actions ont été attribués et 140 000 bons de souscription d'actions ont expiré. Au 31 décembre 2012, le nombre total des bons de souscription d'actions en circulation s'élève à 380 000 au titre desquels 416 680 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, 458 150 actions gratuites ont été attribuées, 79 161 actions gratuites ont été livrées, 70 237 actions ont été annulées. Au 31 décembre 2012, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 481 771.

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:

	Primes d'émission
	(en milliers d'euros)
Au 1^{er} janvier 2012	393 847
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	(16)
Paiements en actions.....	606
Au 31 décembre 2012	394 437

14.5. Réserves et résultat consolidé

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

	Au 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'euros)	
Résultats antérieurs non distribués	(335 296)	(318 661)
Résultat de l'exercice.....	(10 247)	(16 635)
Total réserves et résultat consolidé.....	(345 543)	(335 296)

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 € 51 000 au 31 décembre 2012 contre € (8 000) au 31 décembre 2011.

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 € 11 030 000 et à € 11 218 000 respectivement au 31 décembre 2012 et au 31 décembre 2011.

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

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 27 juillet 2012, 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 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2, étant précisé que l'acquisition définitive de ces options sera soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. 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 11 juillet 2018.

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 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.

Les attributions de l'exercice 2012 sont mentionnées à la note (2) du tableau ci-dessous. Conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 27 juillet 2012, 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 2012 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2013 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2012 et 2013. Le 19 décembre 2012 le Conseil d'administration a acté que les objectifs 2012 de la Société avaient été atteints à la hauteur de 80%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Options en circulation au 31/12/2012									
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)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :									
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	39 600	12 100	-	-	13 686
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	83 400	11 200	-	-	12 670
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	7 500	7 500	-	-	8 483
<i>Sous total</i>	<i>161 300</i>				<i>130 500</i>	<i>30 800</i>	-	-	<i>34 839</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :									
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	55 100	13 700	-	-	15 498
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	11 100	4 200	-	-	4 751
<i>Sous total</i>	<i>84 100</i>				<i>66 200</i>	<i>17 900</i>	-	-	<i>20 249</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :									
22/03/2012 (2)	360 600	22-mars-15	22-mars-18	2,25	56 200	304 400	-	-	304 400
02/04/2012 (2)	100 000	02-avr.-15	02-avr.-18	2,91	0	100 000	-	-	100 000
<i>Sous total</i>	<i>460 600</i>				<i>56 200</i>	<i>404 400</i>	-	-	<i>404 400</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :									
13/09/2012 (2)	104 720	13-sept-16	13-sept-18	2,62	0	104 720	-	-	104 720
24/10/2012 (2)	60 000	24-oct-16	24-oct-18	2,52	0	60 000	-	-	60 000
19/12/2012 (2)	35 000	19-déc-16	19-déc-18	2,31	0	35 000	-	-	35 000
<i>Sous total</i>	<i>199 720</i>				<i>0</i>	<i>199 720</i>	-	-	<i>199 720</i>
	905 720				252 900	652 820	-	-	659 208

(1) Après ajustement du 23/12/2009

(2) Attributions 2012

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

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

	Au 31 décembre 2012	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	289 667	8,80
Attribuées pendant la période	660 320	2,44
Annulées pendant la période	118 200	9,35
Exercées pendant la période	-	-
Expirées pendant la période	178 967	4,56
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	652 820	3,44
Exercables à la fin de la période	48 700	15,63

- a. La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 5 ans au 31 décembre 2012 et de 9 mois au 31 décembre 2011.

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 € 5 528 000 et à € (186 000) au 31 décembre 2011 contre € 5 343 000 et € 15 000 au 31 décembre 2011.

15.2. Bons de souscription d'actions (BSA)

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée générale des actionnaire a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 100 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 € au bénéfice de 5 membres du conseil d'administration. Les bons devront être émis dans un délai maximum de un an à compter de la date de l'assemblée et exercées dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les bons de souscription d'actions circulation:

Date de l'autorisation	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009	Juillet 2012
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
Date de souscription	mai 2007	mai 2008	juillet 2009	Septembre 2012
Nombre de BSA souscrits	140 000	140 000	140 000	100 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009	(3)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Date de l'autorisation	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009	Juillet 2012
Date d'expiration	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014	12 septembre 2017
Prix d'exercice par bon (en euros)	21,30	11,54	8,97	2,66
BSA exercés	-	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	100 000
Actions à émettre (2)	-	158 340	158 340	100 000

- (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 de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription 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.
- (3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectives sociétés 2012 et 2013 ont été atteints pour au moins 70%.

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

	Au 31 décembre 2012	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	420 000	13,94
Attribuées pendant la période.....	100 000	2,66
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	140 000	21,30
En circulation à la fin de la période.....	380 000	8,26
Exercables à la fin de la période.....	280 000	10,25

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.

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 € 4 902 000 et à € (34 000) au 31 décembre 2012 contre € 4 868 000 et à € (0) au 31 décembre 2011.

15.3. Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société dans la limite de 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 € chacune, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions sera soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

hauteur de 70% au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions.

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 qui a expiré le 17 Août 2011. 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 13 septembre 2012, 458 150 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 27 juillet. Conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 27 juillet 2012, l'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la réalisation de critères de performance. Ainsi l'acquisition des actions attribuées en 2012 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2013 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2012 et 2013. Le 19 décembre 2012 le Conseil d'administration a acté que les objectifs 2012 de la Société avaient été atteints à la hauteur de 80%.

Nicox S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2012
NOTES ANNEXES AUX COMPTES CONSOLIDES IFRS

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation au 31/12/2012											
Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions potentielles après ajustement de Dec 09	Cours du jour de l'attribution	Actions Acquisées	Total à émettre	Autorisation AG	
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :											
22/01/2009	B	147 500	22-janv.-13		85 000	70 681 (2)	8,56	0	70 681	22/05/2007	
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	A	212 180	13-sept.-15		36 000	176 180	2,62	0	176 180	27/07/2012	
13/09/2012	B	245 970	13-sept.-16		11 060	234 910	2,62	0	234 910	27/07/2012	
TOTAL		605 650			132 060	481 771		0	481 771		

(1) Pour les actions de la catégorie A, la période d'acquisition est fixée à trois années suivie d'une période de conservation minimale de deux autres années. Pour les actions de la catégorie B, la période d'acquisition est fixée à quatre années et n'est suivie d'aucune période de conservation minimale.

(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 titre de l'attribution de 2011 car cette attribution a été annulée.

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 € 600 000 et € (199 000) au 31 décembre 2012 contre € 1 007 000 et € (510 000) au 31 décembre 2011. La valorisation des actions gratuites inclut une annulation de charge d'un montant de € 138 000 en 2011 comptabilisée sur la ligne « Autres charges » suite au départ des salariés concernés par la restructuration dans le Groupe.

16. PROVISIONS POUR AUTRES PASSIFS

En k€	Avantages postérieurs à l'emploi	Provisions pour charge	Litiges	Provisions pour restructuration	Total
Au 01 Janvier 2012	193	4 113	-	3 875	8 181
Dotations de l'exercice	84	-	-	400	484
Utilisations	-	-	-	(2 918)	(2 918)
Reprises de provisions devenues sans objet	(30)	-	-	(506)	(536)
Effets d'actualisation et de désactualisation	-	74	-	-	74
Au 31 décembre 2012 ⁽¹⁾	247	4 187	-	851	5 285
Courant au 1 ^{er} janvier 2012	-	-	-	3 590	3 590
Non courant au 1 ^{er} janvier 2012	193	4 113	-	285	4 591
Total	193	4113	-	3 875	8 181
Courant au 31 décembre 2012	-	-	-	667	667
Non courant au 31 décembre 2011.	247	4 187	-	184	4 618
Total	247	4 187	-	851	5 285

⁽¹⁾ Au 31 décembre 2012, les provisions pour autres passifs incluent un montant de € 3 927 000 actualisés à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par Nicox dans le futur ; ainsi qu'un montant de €603 000 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 2012 (cf. note 3.1.1 Coûts de restructuration liés au personnel).

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 € (54 000) au 31 décembre 2012 et à € 28 000 au 31 décembre 2011. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2012 s'élève à € 247 000 et à € 193 000 au 31 décembre 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	
	2012	2011
Taux d'actualisation (1).....	2.69%	4.60%
Augmentations futures des salaires	3 %	3 %
Tables de mortalité.....	INSEE 2012	INSEE 2011

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

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Engagement à l'ouverture	193	221
Coût des services rendus	26	35
Coût financier	9	10
Gains et pertes actuariels.....	19	(73)
Engagement à la clôture.....	247	193

La charge de retraite négative sur l'exercice 2011 s'explique par l'annulation des provisions pour les salariés impactés par les restructurations en France. Le coût des services rendus, coût financier, gains et pertes actuariels ont été comptabilisés en charge d'exploitation sur l'ensemble des périodes mentionnées.

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à € 783 000 au 31 décembre 2012 et à € 1 018 000 au 31 décembre 2011.

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 2012 s'élève à € 209 000 et à € 317 000 au 31 décembre 2011.

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 € 2 418 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2012.

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 € 1 141 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2012. 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 2012.

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 € 841 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 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 :

La Société a signé un bail effectif au 1er octobre 2012 pour une durée de neuf ans d'un montant total de € 941 000 pour une surface de 528 m². Le bail est résiliable à l'expiration de chaque période de trois ans sous réserve d'une notification préalable six mois avant la date d'échéance. Les échéances futures des loyers s'élèvent à € 89 000 à moins d'un an, € 393 484 de un à cinq ans et à € 458 164 au-delà de cinq ans.

En février 2012, Nicox Srl a résilié les baux de ses bureaux et laboratoires à échéance du 31 août 2012. Elle a conclu, à effet du 1er septembre 2012 et à échéance du 31 août 2018, un bail portant sur des bureaux de 293m² et un local de stockage de 41m². Ce bail est résiliable à tout moment moyennant un préavis de 6 mois. Le montant annuel du loyer charges incluses s'élève à € 53 364.

Nicox Inc avait conclu deux baux pour des bureaux à Warren dans le New Jersey avant sa mise en sommeil en août 2010 au 15 et au 20 Independence boulevard. Les bureaux du 20 Independence ont été sous-loués pour la durée restant à courir du bail (soit jusqu'au 30 avril 2017) à effet du 1er avril 2012, étant précisé que le sous loyer n'était dû qu'à compter du 1er octobre 2012. Les sommes restant à payer nettes des produits de sous location ont été provisionnées dans les comptes au 31 décembre 2012 et s'élèvent à \$ 328 000 soit € 249 000. Le bail des bureaux du 15 Independence a été résilié par anticipation avec l'accord du bailleur à effet du 31 décembre 2012 moyennant le paiement par Nicox de la moitié des loyers restant à courir.

Les loyers et charges locatives supportés au titre de ces baux s'élèvent respectivement au 31 décembre 2012 et 2011 à € 450 000 et à € 686 000.

Le Groupe loue certains véhicules de fonction auprès d'un organisme de location de véhicules en longue durée. Ces contrats sont généralement souscrits pour une période de cinq ans et sont résiliables par anticipation sous certaines conditions. Au 31 décembre 2012 les

échéances futures des loyers s'élèvent à € 197 000 et se décomposent de la façon suivante : € 59 000 à moins d'un an et € 138 000 de un à cinq ans.

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 2012.

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 2012, 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 € 547 000 (au taux de change du 31 décembre 2012 pour les montants en dollars US). 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 € 2 592 000 (au taux de change du 31 décembre 2012 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, résilié à effet du 31 décembre 2012, 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 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 composés brevetés 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 suivant l'expiration du contrat.

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).

Le 13 Janvier 2012 la Société a signé un contrat à effet du 1^{er} Janvier 2012 avec trois consultants américains pour la fourniture de services en matière réglementaire à échéance du 30 décembre 2014 (ou de la date d'une approbation réglementaire de la FDA pour le naproxinod si cet événement survenait avant le 30 décembre 2014). Ce contrat prévoit pour

seule rémunération des honoraires de résultat liés à la réalisation d'objectifs concernant diverses démarches réglementaires auprès de la FDA concernant le naproxinod. Le montant total susceptible d'être versé si tous les objectifs non-atteints étaient réalisés s'élève à \$ 2 150 000. Le premier des objectifs ayant été atteint au cours du premier semestre 2012, la société a versé au 30 juin 2012 à ces consultants un paiement d'étape de \$ 400 000 soit € 320 000 au taux de change du 30 juin 2012. Le 20 juin 2012, la Société a amendé ce contrat. La Société pourra mettre fin au contrat discrétionnairement à tout moment moyennant le paiement d'une somme de \$ 150 000, au lieu des \$ 600 000 initialement prévus au contrat. Par ailleurs, un nouveau paiement d'étape de \$ 300 000 pourrait être dû si certaines conditions définies sont remplies.

h. Accords 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 2012 au titre de cet accord.

Le 21 Juin 2012, Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris: COX) et Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) ont annoncé la signature d'un accord de licence donnant à Nicox l'accès aux tests diagnostiques innovants de RPS®. Par cet accord, Nicox a obtenu les droits mondiaux de tests uniques réalisables en cabinet de consultation, dans le domaine oculaire. Le premier d'entre eux est AdenoPlus™ et est déjà autorisé à la vente aux Etats-Unis et en Europe. Ces tests utilisent la technologie brevetée de RPS® et permettent au praticien de diagnostiquer rapidement et précisément en cabinet de consultation des maladies et des troubles oculaires spécifiques. L'accord de licence mondial porte également sur deux autres tests diagnostiques actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire. Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Selon les termes de l'accord, Nicox versera à RPS® un total de \$4 millions pour la licence et l'option. Les termes financiers incluent également des redevances à un chiffre et de potentiels paiements additionnels pouvant aller jusqu'à \$2 millions. Nicox financera également la moitié des coûts de développement des deux produits en phase de développement selon le budget agréé entre les sociétés.

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. Le Groupe a procédé, en 2012, à une réorientation de ses

activités visant à construire une société internationale spécialisée en ophtalmologie, centrée sur le développement de candidats médicaments à un stade avancé et sur la commercialisation de produits thérapeutiques et diagnostiques ainsi que des dispositifs médicaux. Cette réorientation s'est notamment traduite en 2012 par la mise en place d'une organisation commerciale aux Etats Unis avec la reprise d'activité de Nicox Inc et en Europe avec la constitution d'une nouvelle filiale, Nicox Pharma, la signature d'un accord de licence sur des tests diagnostiques ophtalmiques, et le lancement commercial de l'un de ces tests, le produit Adenoplus. Dans ce contexte de démarrage des activités commerciales, l'objectif du Groupe, à court terme, en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses ressources de trésorerie en suivant le développement de ces nouvelles activités opérationnelles avec attention, afin de préserver un niveau de trésorerie lui permettant de pouvoir investir dans de nouveaux projets. Dans ce cadre, 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 le domaine de l'ophtalmologie et identifiés comme pouvant présenter un potentiel de croissance. La réalisation d'une ou plusieurs de ces opportunités stratégiques pourrait avoir un impact significatif sur les ressources de trésorerie du Groupe selon le mode de financement retenu.

En mars 2010, Bausch + Lomb a conclu avec Nicox un accord de licence mondial portant sur le latanoprostène bunod, et a versé à Nicox un paiement initial de licence de \$10 millions. Dans le contexte des résultats positifs obtenus lors de la Phase 2b et suite à sa décision de poursuivre le développement du latanoprostène bunod, Bausch + Lomb a versé à Nicox un versement additionnel d'étape de \$10 millions en avril 2012. Nicox pourrait également recevoir des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$162,5 millions, conditionnés au franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes. Nicox recevrait également des redevances sur les ventes du latanoprostène bunod, en un pourcentage à deux chiffres fonction du niveau des ventes. Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits contenant du latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

Nicox cherche également à maximiser le potentiel de son portefeuille de produits issus de ses activités de recherche au travers de nouveaux partenariats qui pourraient assurer le financement du développement des dits produits.

Enfin, en ce qui concerne le naproxcinod, suite à l'échec réglementaire de 2010, Nicox a eu une réunion en avril 2012 avec la Food and Drug Administration américaine (FDA) concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg deux fois par jour pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier de New Drug Application (NDA) qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission. Après avoir évalué les demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA et leur impact sur l'ensemble du programme de développement du naproxcinod, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du naproxcinod. En Europe, Nicox a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod en avril 2011.

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 2012 environ 23% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, 75% en euros et 2% dans d'autres devises. Le chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice est intégralement libellé en dollars.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. Toutefois au 31 décembre 2012 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. Au 31 décembre 2012, la filiale américaine ne détient pas d'actifs et passifs significatifs exprimés en dollars par conséquent 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 constitués 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

Autres risques

En mars 2012, Nicox a acquis 11,8% des actions d'Altacor, une société à capitaux privés spécialisée en ophtalmologie et basée au Royaume-Uni. Le 31 mai 2012, le Conseil d'administration de Nicox a décidé de ne pas exercer l'option d'acquérir les 88,2% du capital d'Altacor restants. Nicox conserve sa participation au capital d'Altacor à hauteur de 11,8. La participation de Nicox au capital d'Altacor ne lui confère pas le contrôle d'Altacor. Nicox ayant décidé de ne pas exercer l'option d'acquisition, il existe un risque que cet investissement se révèle inutile.

Nicox a investi un montant de £2 millions (environ €2,4 millions) en numéraire pour acquérir cette participation. Il existe un risque que cette participation perde de sa valeur partiellement ou complètement et qu'ainsi Nicox ne parvienne pas à rentabiliser cette prise de participation. Ainsi, indépendamment d'une évolution défavorable des activités d'Altacor, cette participation pourrait perdre de sa valeur dans le cas où Altacor ne parvenait pas à se

refinancer, son activité actuelle ne lui permettant pas de faire face à ses coûts. Au 31 décembre 2012, Nicox a été amenée, sur la base des informations dont elle dispose, à déprécier la valorisation de sa participation au capital d'Altacor (cf note 3.5 – Actifs financiers). Avec cette participation, Nicox détient des titres d'une société à capitaux privés qui ne peuvent être échangés sur les marchés boursiers. Il existe un risque que Nicox ne puisse par revendre sa participation si elle décidait de le faire, où qu'elle soit contrainte d'accepter des conditions de cession défavorables. Dans l'hypothèse où Altacor serait rachetée par un tiers, il n'existe aucune garantie que Nicox pourra récupérer la totalité de son investissement initial.

Juste valeur

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

Au 31 décembre 2012

En milliers d'euros

	Titres disponibles à la vente	Prêts et créances	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Total Bilan
Actifs financiers non courants	1 423	340	787	2 550
Clients et autres débiteurs	-	1 295	-	1 295
Actifs financiers courants	-	-	-	-
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	77 477	77 477
Total	2 227	1 635	78 264	81 322

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 2012.

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 2012.

Accords de sous-licence et de distribution avec Nicox Inc d'une part et Nicox Pharma d'autre part, tous deux en date du 14 septembre 2012. L'objet de ces accords et de sous-licencier aux filiales de la Société certains droits consentis à Nicox SA en vertu de l'accord "Worldwide ocular products development, licensing and distribution agreement" conclu avec RPS en date du 1er juillet 2012. Nicox Inc a reçu certains droits pour le territoire des Etats-Unis et du Canada et Nicox Pharma a reçu certains droits pour le reste du monde.

21.2. Engagements soumis à l'approbation de précédentes assemblées générales ordinaires et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice.

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 annule 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, a été approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

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 ; elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

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.

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, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

Accord de confidentialité 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.

Accord de confidentialité du 4 février 2010 conclu 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.

Accord de confidentialité du 29 septembre 2008 entre Nicox et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de Nicox. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

Contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), du 28 mai 2006 qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue 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 recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

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 du 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 SA 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. Ces accords, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration le 12 décembre 2002, ont été approuvés par l'assemblée générale ordinaire du 5 juin 2003.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes en 2012 contre 5 personnes jusqu'au 23 Août 2011 puis 5 personnes au 31 décembre 2011 et les membres du comité de direction (6 personnes au 31 décembre 2012 contre 5 personnes au 31 décembre 2011) hors charges sociales se répartit comme suit :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(1 966)	(1250)
Indemnités de fin de contrat	(441)	-
Avantages postérieurs à l'emploi	(173)	(148)
Autres avantages à long terme	(25)	(3)
Paiements en actions	(228)	(294)
Total	(2 783)	(1 695)

(1) dont € 22 000 versés à un administrateur en 2011

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 21.2 ci-dessus s'appliquent à six personnes du Comité de Direction (cinq salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux quatre bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnées à la note 17.1- Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2012.

Au 31 décembre 2012, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Actions gratuites	-	321 000	325 847	-
Options de souscription d'actions	2,25	199 700	199 700	21/03/17
Options de souscription d'actions	2,91	100 000	100 000	01/04/17
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
Bons de souscription d'actions.....	2,66	100 000	100 000	12/09/17

22. LISTE DES PRINCIPALES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2012

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Siège Social	Participation du Groupe	Méthode de Consolidation
Nicox S.r.l.	1999	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091, Italie	100 %	Intégration Globale
Nicox Inc.	2000	5956 Sherry Lane, #1000 Dallas, TX 75225, USA	100 %	Intégration Globale
Nicox Pharma	2012	2405 Route des Dolines 06560, Valbonne Sophia Antipolis	100%	Intégration Globale
Altacor Ltd	2012	Altacor Limited St John's Innovation Centre Cowley Road Cambridge CB4 0WS	11,8%	Influence notable jusqu'au 21 décembre 2012, date de sortie du

23. EVENEMENTS POST CLOTURE

Le 18 mars 2013, Nicox a annoncé la signature d'un accord exclusif d'approvisionnement et de distribution portant sur une gamme de produits de santé oculaire conclu avec une société pharmaceutique européenne non cotée dont le nom n'est pas divulgué. L'accord permettra à Nicox d'accroître rapidement son activité commerciale internationale et apporte de nouveaux produits pour les marchés ciblés par la Société. Nicox prévoit de lancer cette gamme de produits directement ou au travers de partenariats à partir de la fin 2013. Ces produits ont été développés pour une classe thérapeutique importante avec une formulation différenciée. Selon les termes de l'accord, Nicox bénéficiera de droits exclusifs pour commercialiser, vendre et distribuer ces produits en Europe, au Moyen Orient et en

Afrique. Le contrat ne prévoit pas de paiement initial à la charge de Nicox.

20.4 Vérification des informations historiques annuelles

NICOX

Société Anonyme

Drakkar 2 - Bât D

2405 route des Dolines - CS 10313

06560 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2012

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
Drakkar 2 - Bât D
2405 route des Dolines - CS 10313
06560 Sophia Antipolis Cedex

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2012

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 2012, 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 2.2 (« Immobilisations financières »), 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 financiers, 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.

Nice et Marseille, le 21 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Anis NASSIF

Hugues DESGRANGES

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278	-	-
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	8 377 334	6 845 119	1 532 215	101 221
Autres immobilisations incorporelles	2.1	55 933	-	55 933	1 687
Immobilisations incorporelles	2.1	8 491 545	6 903 397	1 588 148	102 908
Immobilisations corporelles	2.2	657 288	373 039	284 249	194 951
Participations	2.3	1 009 760	-	1 009 760	1 009 661
Autres titres immobilisés	2.3	2 450 726	1 814 854	635 872	-
Autres immobilisations financières	2.3	1 720 705	-	1 720 705	117 186
Immobilisations financières	2.3	5 181 192	1 814 854	3 366 338	1 126 847
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		14 330 025	9 091 290	5 238 735	1 424 706
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	33 200	-	33 200	242
Créances clients et comptes rattachés	2.4	2 194	-	2 194	386
Autres créances	2.4	6 463 015	2 320 886	4 144 115	3 758 890
Valeurs mobilières de placement	2.5	75 016 414	-	75 016 414	91 043 397
Disponibilités	2.5	2 265 515	-	2 265 515	883 375
Charges constatées d'avance	2.6	80 389	-	80 389	79 066
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		83 860 727	2 320 886	81 539 841	95 765 356
Ecarts de conversion actif	2.10	878		878	1 858
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	2.10	878		878	1 858
TOTAL DE L'ACTIF		98 191 630	11 412 176	86 779 454	97 191 919

PASSIF	Notes			Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Capital social	2.7			14 578 965	14 563 133
Primes d'émission	2.7			383 549 617	383 565 449
Réserves Réglementées				-	-
Report à nouveau	2.7			(316 101 767)	(300 173 142)
RESULTAT DE L'EXERCICE	2.7			(9 498 259)	(15 928 625)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	2.7			72 528 556	82 026 815
Provisions pour risques	2.8			878	1 859
Provisions pour charges	2.8			4 710 239	6 442 839
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			4 711 117	6 444 698
Avances conditionnées				-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					-
Emprunts et dettes financières divers					-
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			1 461 062	912 913
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 627 620	1 035 487
Autres dettes	2.9			6 104 559	6 650 477
Produits constatés d'avance					-
TOTAL DES DETTES				9 193 241	8 598 877
Ecart de conversion Passif	2.10			346 540	121 529
TOTAL DU PASSIF				86 779 454	97 191 919

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.13		34 745	3 181
Production vendue (services)	2.13		249 426	155 106
CHIFFRE D'AFFAIRES	2.13		284 171	158 287
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet				
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			346 148	88 136
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.13		7 674 217	20 239
PRODUITS D'EXPLOITATION			8 304 536	266 662
Achat de marchandises			(28 262)	(4 417)
Autres achats et charges externes			(8 989 271)	(9 369 268)
Impôts, taxes et versements assimilés			(249 157)	(209 462)
Salaires et traitements			(4 422 039)	(3 682 706)
Charges sociales			(1 984 205)	(1 891 849)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(339 415)	(313 621)
Dotations aux provisions sur immobilisations			-	(251 620)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(2 153 161)	(13 890)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(84 033)	(17 728)
Autres charges			(210 378)	(150 658)
CHARGES D'EXPLOITATION			(18 459 919)	(15 905 219)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(10 155 383)	(15 638 557)
Autres intérêts et produits assimilés			1 350	-
Reprises sur provisions et transferts de charges			980	-
Différences positives de change			53 545	860 279
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			1 570 717	275 572
Dotations financières aux amortissements et provisions			(1 814 852)	(1 585)
Intérêts et charges assimilées			(167 267)	(134 263)
Différences négatives de change			(116 813)	(176 609)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				-
RESULTAT FINANCIER			(472 340)	823 394
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(10 627 723)	(14 815 163)
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			21 761	
Reprises sur provision et transfert de charges			1 651 578	1 634 000
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		2.14	(921 885)	(1 586 104)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital		2.14	(15 145)	(2 638)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		2.14	(131 382)	(2 025 139)

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			604 927	(1 979 881)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			524 537	866 419
TOTAL DES PRODUITS			11 604 467	3 902 932
TOTAL DES CHARGES			(21 102 726)	(19 831 557)
PERTE			(9 498 259)	(15 928 625)

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 2405, route des Dolines 06560 Valbonne.

La Société vise à devenir un nouvel acteur international du marché ophtalmique en constituant un portefeuille diversifié de produits thérapeutiques, d'outils diagnostiques et de dispositifs médicaux innovants par le biais de partenariats ciblés. La Société se concentre sur le développement et la commercialisation de nouveaux produits pharmaceutiques et diagnostiques pouvant contribuer à l'amélioration de la vue des patients. La Société dispose également de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique à visée thérapeutique. Ses activités de recherche ciblent les maladies oculaires où il a été démontré que l'oxyde nitrique joue un rôle important. Les activités commerciales du Groupe sont organisées par deux des filiales de la Société : Nicox Inc. pour l'Amérique du Nord et Nicox Pharma pour le reste du monde.

Le portefeuille de produits ophtalmiques du Groupe inclut le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X, NCX 116 et PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod a été donné en licence à Bausch + Lomb en mars 2010. Bausch + Lomb a obtenu des résultats positifs dans une étude de phase 2b et a initié le 29 janvier 2013 un programme d'études cliniques de phase 3. Depuis juin 2012, le portefeuille de produits ophtalmiques inclut également des tests diagnostiques innovants pris en licence auprès de la société américaine Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®). Le premier d'entre eux est AdenoPlus™, un test diagnostique rapide réalisé en cabinet pour faciliter le diagnostic différentiel de la conjonctivite aiguë. Deux autres tests diagnostiques sont actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire.

Le portefeuille de produits de la Société inclut également des composés donneurs d'oxyde nitrique dans des indications thérapeutiques non-ophtalmiques. Certains de ces composés sont développés en collaboration avec des partenaires tels que Merck (connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada) dans le domaine cardiovasculaire. 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), a été développé en interne pour le soulagement 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. Le 3 avril 2012, Nicox a eu une réunion avec la Food and Drug Administration américaine (FDA) concernant l'utilisation potentielle du naproxcinod 375 mg deux fois par jour (bid) pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou, dans le cadre d'un éventuel nouveau dossier de New Drug Application (NDA) qui nécessiterait des données cliniques additionnelles préalables à sa soumission. Après avoir évalué les demandes de données cliniques supplémentaires qui ont fait l'objet de la discussion avec la FDA et leur impact sur l'ensemble du programme de développement du naproxcinod, Nicox a initié la recherche d'un partenaire pour le financement et la conduite de tout développement additionnel et de la commercialisation éventuelle du

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

naproxcinod. En Europe, Nicox a retiré le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du naproxcinod en avril 2011.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2012, le 21 Mars 2013. Ces comptes ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2. Principes comptables

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

Les états financiers ont été établis en conformité avec le principe de continuité d'exploitation. A la clôture de l'exercice 2012, 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

Les immobilisations incorporelles 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 :

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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2012 et des droits de licence mondiaux acquis au cours de l'exercice 2012 pour des tests diagnostiques ophtalmiques

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 durées d'utilité des immobilisations incorporelles sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3 à 5 ans
Droits de licence mondiaux	12 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

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

- Agencements et installations divers 10 ans
- Matériel informatique 3 à 5 ans
- Mobilier 10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers, par les titres de participation dans les filiales de la Société, par des titres immobilisés relatifs à des participations dans des sociétés non consolidées du fait de l'absence d'influence notable exercée par Nicox dans ces sociétés ainsi qu'à une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un produit prometteur.

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.

Les autres titres immobilisés sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition et font l'objet d'un inventaire à chaque clôture. Après avoir comparé la valeur d'inventaire et le coût d'entrée, il en résulte des plus et moins-values latentes. Les moins-values latentes font l'objet de dépréciation sans compensation avec les plus-values latentes.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

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

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

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 ou de dispositifs médicaux.

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond principalement 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

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 €	01.01.12	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	31.12.12
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-			
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (1) & (3)	6 875 697	1 578 635	76 998	8 377 334
Autres immobilisations incorporelles en cours	1 687	54 246	-	55 933
Total des immobilisations incorporelles	6 935 662	1 632 881	76 998	8 491 545

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles En €	01.01.12	Dotations	Reprises	31.12.12
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (2) & (3)	6 774 476	145 560	74 918	6 845 118
Total amortissement des immobilisations incorporelles	6 832 754	145 560	74 918	6 903 396

(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.

(2) Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour les actifs achetés à la Société Nitromed dans le futur, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

direction les a dépréciés 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 2012, le Groupe ne dispose pas d'éléments justifiant la reprise de cette provision.

- (3) Au cours de l'exercice 2012 Nicox a acquis auprès d'une société américaine, des droits mondiaux pour des tests diagnostiques ophtalmiques pour un montant de \$ 2 000 000 équivalents à 1 574 000 €. Ces droits sont amortis sur la durée d'utilité des brevets objets de ces droits, soit douze années à compter de la date d'acquisition.

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles En €	01.01.12	Acquisitions	Cessions et mises au rebus	31.12.12
Installations générales, agencements	409 816	163 035	409 815	163 036
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	694 153	131 074	353 915	471 312
Autres immobilisations corporelles en cours	70 544	-	47 604	22 940
Total des immobilisations corporelles	1 174 513	294 109	811 334	657 288

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles En €	01.01.12	Dotations	Reprises	31.12.12
Installations générales, agencements (1)	197 345	37 669	236 188	(1 174)
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules (1)	714 982	58 218	398 987	374 213
Immobilisations en cours	67 235	-	67 235	-
Total amortissement des immobilisations corporelles	979 562	95 887	702 410	373 039

(1) Au cours de l'exercice 2012 un certain nombre d'immobilisations ont été mises au rebus suite au changement de locaux de la Société.

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières courantes sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, aux titres de participation de la Société dans ses filiales, de titres immobilisés relatifs à des participations dans une société sur laquelle Nicox n'exerce aucune influence notable et à une option pour négocier des droits mondiaux exclusifs sur un produit prometteur en cours de développement.

Les titres immobilisés ont été dépréciés à la clôture de l'exercice en fonction de leur valeur d'inventaire. Les autres immobilisations financières constituées d'une option pour négocier les droits mondiaux sur un produit prometteur (dont une partie est remboursable si certaines conditions ne sont pas réalisées) ont été dépréciés à concurrence de la valeur non recouvrable de l'option car les avantages futurs relatifs à cette option ne sont pas démontrés à ce stade du fait des incertitudes entourant le développement du produit objet de cette option.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Immobilisations financières En €	01.01.12	Acquisitions	Cessions	31.12.12
Dépôts & cautionnements	117 186	29 213	-	146 398
Autres participations acquisitions	1 009 660	99	-	1 009 759
Autres titres immobilisés	-	2 450 726	-	2 450 726
Autres immobilisations financières	-	1 574 307	-	1 574 307
Prêt et intérêts sur prêts	-	-	-	-
Total des immobilisations financières	1 126 846	4 054 345	-	5 181 190

Dépréciation des immobilisations financières En €	01.01.12	Dotations	Reprises	31.12.12
Dépôts & cautionnements	-	-	-	-
Autres participations acquisitions	-	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	1 027 700	-	1 027 700
Autres immobilisations financières	-	787 154	-	787 154
Prêt et intérêts sur prêts	-	-	-	-
Total des immobilisations financières	-	1 814 854	-	1 814 854

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

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

Créances En €	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avances et acomptes	33 200	33 200	-
Créances clients	2 194	2 194	-
Autres créances	16 482	16 482	-
Personnel et comptes rattachés	3 773	3 773	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	432 149	432 149	-
Etat, crédit d'impôt recherche	531 266	531 266	-
Créances sur filiale	5 470 359	5 470 359	-
Débiteurs divers	8 985	8 985	-
Total créances	6 498 409	6 498 409	-

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 € 77 820 054 et à € 91 926 772 respectivement au 31 décembre 2012 et 2011. Les valeurs mobilières de placements s'élèvent à € 75 016 415 au 31 décembre 2012 et sont investies 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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à € 50 996 et à € 1 156 113 respectivement au 31 décembre 2012 et 2011. Au 31 décembre 2012, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

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 2012
Frais de recherche et développement	14 804
Assurances	2 736
Loyer à payer	14 113
Activité promotionnelle	1 365
Divers	40 103
Maintenance	7 268
Total charges constatées d'avance	80 389

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2012, le capital social est composé de 72 894 827 actions ordinaires de valeur nominale € 0,2 entièrement libérées.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Actions ordinaires de € 0,2 chacune	72 894 827	72 815 665

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En €
Au 1 ^{er} janvier 2011	72 546 341	14 509 268
Au 01 Janvier 2012	72 815 665	14 563 133
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice	79 161	15 832
Au 31 décembre 2012.....	72 894 827	14 578 965

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

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

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant			
Au 01 janvier 2012	72 815 665	14 563 133	383 565 449	(316 101 767)	82 026 815
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	79 161	15 832	(15 832)		-
Résultat de l'exercice				(9 498 259)	(9 498 259)
Au 31 décembre 2012	72 894 827	14 578 965	383 549 617	(325 600 026)	72 528 556

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 en totalité, après l'expiration d'un délai de trois années suivant la date de leur attribution si à cette date ils sont encore salariés ou mandataires sociaux de la Société. En tout état de cause, les options devront être levées par les bénéficiaires dans un délai maximum de 6 années suivant la date de leur attribution. Le Conseil d'administration peut réduire ce délai pour les bénéficiaires résidents de pays dans lesquels une durée inférieure est prévue par la loi. Les actions 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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Le 27 juillet 2012, 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 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2, étant précisé que l'acquisition définitive de ces options sera soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. 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 11 juillet 2018.

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 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.

Les attributions de l'exercice 2012 sont mentionnées à la note (2) du tableau ci-dessous. Conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 27 juillet 2012 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 2012 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2013 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2012 et 2013. Le 19 décembre 2012 le Conseil d'administration a acté que les objectifs 2012 de la Société avaient été atteints à la hauteur de 80%.

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31/12/2012									
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)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :									
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	39 600	12 100	-	-	13 686
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	83 400	11 200	-	-	12 670
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	7 500	7 500	-	-	8 483
<i>Sous total</i>	<i>161 300</i>				<i>130 500</i>	<i>30 800</i>	-	-	<i>34 839</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :									
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	55 100	13 700	-	-	15 498
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	11 100	4 200	-	-	4 751
<i>Sous total</i>	<i>84 100</i>				<i>66 200</i>	<i>17 900</i>	-	-	<i>20 249</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :									
22/03/2012 (2)	360 600	22-mars-15	22-mars-18	2,25	56 200	304 400	-	-	304 400
02/04/2012 (2)	100 000	02-avr.-15	02-avr.-18	2,91	0	100 000	-	-	100 000
<i>Sous total</i>	<i>460 600</i>				<i>56 200</i>	<i>404 400</i>	-	-	<i>404 400</i>
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :									
13/09/2012 (2)	104 720	13-sept-16	13-sept-18	2,62	0	104 720	-	-	104 720
24/10/2012 (2)	60 000	24-oct-16	24-oct-18	2,52	0	60 000	-	-	60 000
19/12/2012 (2)	35 000	19-déc-16	19-déc-18	2,31	0	35 000	-	-	35 000
<i>Sous total</i>	<i>199 720</i>				<i>0</i>	<i>199 720</i>	-	-	<i>199 720</i>
	905 720				252 900	652 820	-	-	659 208
(1)	après ajustement du 23/12/2009								
(2)	Attributions de l'exercice 2012								

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

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

	Au 31 décembre 2012	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	289 667	8,80
Attribuées pendant la période	660 320	2,44
Annulées pendant la période	118 200	9,35
Exercées pendant la période	-	-
Expirées pendant la période	178 967	4,56
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	658 820	3,44
Exerçables à la fin de la période	48 700	15,63

- (1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 5 ans au 31 décembre 2012 et de 9 mois au 31 décembre 2011.

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée générale des actionnaire a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 20 000 par émission à titre gratuit de 100 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 100 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 € au bénéfice de 5 membres du conseil d'administration. Les bons devront être émis dans un délai maximum de un an à compter de la date de l'Assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les bons de souscription d'actions en circulation:

Date de l'autorisation	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009	Juillet 2012
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
Date de souscription	mai 2007	mai 2008	juillet 2009	Septembre 2012
Nombre de BSA souscrits	140 000	140 000	140 000	100 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009	(3)
Date d'expiration	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014	12 septembre 2017
Prix d'exercice par bon (en euros)	21,30	11,54	8,97	2,66
BSA exercés	-	-	-	-
BSA en circulation	-	140 000	140 000	100 000
Actions à émettre (2)	-	158 340	158 340	100 000

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

- (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 de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription 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.
 (3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2013, que les objectifs sociétés 2012 et 2013 ont été atteints pour au moins 70%.

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

	Au 31 décembre 2012	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	420 000	13,94
Attribuées pendant la période.....	100 000	2,66
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	140 000	21,30
En circulation à la fin de la période.....	380 000	8,26
Exerçables à la fin de la période.....	280 000	10,25

2.7.4 - Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société dans la limite de 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de 0,2 € chacune, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions sera soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur de 70% au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions.

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 qui a expiré le 17 Août 2011. 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 19 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 13 septembre 2012, 458 150 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 27 juillet. Conformément à l'autorisation donnée par l'Assemblée générale du 27 juillet 2012, l'acquisition définitive des actions gratuites est conditionnée à la réalisation de critères de performance. Ainsi l'acquisition des actions attribuées en 2012 ne deviendra définitive qu'à l'issue de l'année 2013 si la Société a réalisé ses objectifs au minimum à hauteur de 70% en 2012 et 2013. Le 19 décembre 2012 le Conseil d'administration a acté que les objectifs 2012 de la Société avaient été atteints à la hauteur de 80%.

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2012, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Actions gratuites en circulation au 31/12/2012											
	Date du Conseil d'Administration	Catégorie (1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions potentielles après ajustement de Dec 09	Cours du jour de l'attribution	Actions Acquises	Total à émettre	Autorisation AG
	Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :										
	22/01/2009	B	147 500	22-janv.-13		85 000	70 681 (2)	8,56	0	70 681	22/05/2007
	Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :										
	13/09/2012	A	212 180	13-sept.-15		36 000	176 180	2,62	0	176 180	27/07/2012
	13/09/2012	B	245 970	13-sept.-16		11 060	234 910	2,62	0	234 910	27/07/2012
TOTAL			605 650			132 060	481 771		0	481 771	

(1) Pour les actions de la catégorie A, la période d'acquisition est fixée à trois années suivie d'une période de conservation minimale de deux autres années. Pour les actions de la catégorie B, la période d'acquisition est fixée à quatre années et n'est suivie d'aucune période de conservation minimale.

(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

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 2012.

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

Provisions inscrites au bilan	01.01.2012	Dotations	Reprises	31.12.12
En €				
<u>Provisions pour risques et charges</u>				
Provision pour litige	-	-	-	-
Provision pour perte de change sur dettes et créances	1 858		980	878
Provisions pour retraite	192 839	84 032	29 632	247 239
Provision pour restructuration	1 990 000		1 787 000	203 000
Autres provisions pour charges (1)	4 260 000			4 260 000
<u>Total des provisions pour risques et charges</u>	6 444 697	84 032	1 817 612	4 711 117
<u>Provisions pour actif circulant (2)</u>	167 726	2 153 161	-	2 320 887
Total des provisions inscrites au bilan	6 612 423	2 237 193	1 817 612	7 032 004

(1) Au 31 décembre 2012, les provisions pour risques et charges incluent (i) un montant de € 4 000 000 à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par Nicox dans le futur ; (ii) 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) Les provisions inscrites au bilan incluent également un montant de €2 320 887 au titre de la créance de la Nicox SA sur sa filiale Nicox Inc du fait de l'absence de profitabilité de la filiale à moyen terme

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

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

Dettes En €	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières diverses				
Fournisseurs & comptes rattachés	1 461 062	1 461 062		
Personnel, charges à payer	547 132	547 132		
Organismes sociaux	734 596	734 596		
Etat : Impôts et taxes à payer	345 891	345 891		
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	5 955 810	5 955 810		
Autres dettes	148 750	148 750		
Total des dettes	9 193 241	9 193 241		

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à € 530 915 et correspond pour l'essentiel à des frais de recherche et développement, des activités promotionnelles et des frais généraux divers.

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues En €	
Frais généraux et honoraires divers	319 438
Frais de recherche et développement	104 712
Maintenance	39 725
Activités promotionnelles	67 040
Total Fournisseurs factures non parvenues	530 915

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer En €	
Personnel, autres charges à payer	21 366
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	525 766
Charges sociales provisionnées	221 651
Charges sociales à payer	512 945
Etat autres charges à payer	345 891
Total des charges fiscales et sociales à payer	1 627 619

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 2012 s'élève à 1 738 heures (contre 2 789 heures cumulées au 31 décembre 2011).

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2012 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

Ecarts de conversion Actif :	
En €	
Créances sur filiale en devises	54 758
Trésorerie et disponibilités	196 697
Clients et compte rattachés	53 991
Autres	41 094
Total écarts de conversion Actif :	346 540

Au 31 décembre 2012, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

Ecarts de conversion Passif :	
En €	
Autres	878
Total écarts de conversion Passif :	878

2.11 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de € 7 051 071 au 31 décembre 2012 et € 9 442 846 au 31 décembre 2011.

En 2012 et 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 pour le candidat-médicament naproxinod, ainsi qu'à la refacturation à Nicox SA. des activités de recherche et développements conduites par la filiale italienne.

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 2012 et 2011 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 développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X et NCX 116), un analogue de la prostaglandine F2 α 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.

Le 13 mars 2012, Nicox a annoncé que le candidat-médicament de Nicox et Bausch + Lomb, le latanoprostène bunod ciblant le glaucome avait atteint le critère d'évaluation principal de l'étude de phase 2b. Cette étude avait pour objectif l'identification de la dose la plus efficace latanoprostène bunod,

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire. A ce titre Bausch + Lomb a versé un paiement d'étape de \$ 10 000 000 à Nicox qui a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires sur le mois de mars 2012 dans la mesure où Nicox n'est pas impliqué dans le développement futur du composé objet de l'accord de collaboration signé en 2010 avec Bausch + Lomb. Le 29 janvier Bausch + Lomb a initié un programme de phase 3 à l'échelle mondiale.

Des paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total d'USD 162,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures pourront être dans le cadre de cet accord. Nicox pourrait également recevoir des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du latanoprostène bunod. Nicox dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le latanoprostène bunod aux Etats-Unis.

2.12.2- Rapid Pathogen Screening Inc.(RPS)

En Juin 2012 Nicox a acquis auprès de la société américaine RPS, des droits mondiaux pour des tests diagnostiques ainsi qu'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Par cet accord, Nicox obtient les droits mondiaux de tests uniques réalisables en cabinet de consultation, dans le domaine oculaire. Le premier d'entre eux est AdenoPlus™ et est déjà autorisé à la vente aux Etats-Unis et en Europe. Ces tests utilisent la technologie brevetée de RPS® et permettent au praticien de diagnostiquer rapidement et précisément en cabinet de consultation des maladies et des troubles oculaires spécifiques. L'accord de licence mondial porte également sur deux autres tests diagnostiques actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire. Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Au cours de l'exercice 2012, les ventes de AdenoPlus™ ont généré un chiffre d'affaires d'un montant de € 13 802. Les droits mondiaux acquis auprès de la Société RPS ont été sous licenciés en septembre 2012 aux deux filiales de la Société Nicox SA et Nicox Pharma chargées d'organiser les activités commerciales du Groupe.

2.13 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2012, le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires	
En €	
Refacturation aux filiales	270 369
Ventes de AdenoPlus™	13 802
Total	284 171

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Autres produits

Au 31 décembre 2012, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits en €	
Autres produits	7 674 217
Total	7 674 217

2.14 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2012, les charges exceptionnelles de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles En €	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion (1)	(921 885)
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(15 145)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	(131 382)
Total des charges exceptionnelles	(1 068 412)

- (1) Les charges exceptionnelles sur opérations 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 - *i Garanties*)

Au 31 décembre 2012, les produits exceptionnels s'élèvent € 1 673 339 et concernent principalement des reprises de provisions relatives à la restructuration de 2012 et 2011.

2.15 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2012, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

Charges financières En €	
Dotations financières aux amortissements et aux provisions (1)	(1 814 852)
Intérêts et charges assimilés	(167 267)
Différences négatives de change	(116 813)
Total des charges financières	(2 098 932)

- (1) Les charges financières incluent un montant de € 1 027 700 au titre de la dépréciation des titres que la société Nicox SA détient dans la société anglaise Altacor et qui s'élève à 11,8% du capital de cette société. Ces titres ont été achetés au cours du premier trimestre 2012 et ont fait l'objet d'une dépréciation au cours du mois de décembre 2012 en fonction des éléments dont dispose la Société à la clôture 2012. Les charges financières incluent également un montant de € 787 154 au titre de la dépréciation d'une option que détient la société pour négocier un contrat de licence exclusive sur un produit prometteur actuellement en développement. A la clôture 2012, considérant que les avantages futurs relatifs à cette option ne sont pas démontrés à ce stade du fait des incertitudes entourant l'issue du développement du produit, objet de l'option, le Groupe a déprécié la portion non remboursable de l'option à savoir € 787 154.

Produits financiers En €	
Autres intérêts et produits assimilés	1 350
Reprises sur provisions et transferts de charges	980
Produits nets sur cession de VMP	1 570 717
Différences positives de change	53 545
Total des produits financiers	1 626 592

2.16 Autres engagements financiers

2.16.1 - 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.

2.16.2 - 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

La Société a signé un bail effectif au 1er octobre 2012 pour une durée de neuf ans d'un montant total de € 941 000 pour une surface de 528 m². Le bail est résiliable à l'expiration de chaque période de trois ans sous réserve d'une notification préalable six mois avant la date d'échéance. Les échéances futures des loyers s'élèvent à € 89 000 à moins d'un an, € 393 484 de un à cinq ans et à € 458 164 au-delà de cinq ans.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2012 et 2011 s'élèvent respectivement à € 234 758 et à € 302 194.

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 2012.

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 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

naproxcinod. Au 31 décembre 2012, ces accords sont toujours en vigueur mais la société n'a aucun engagement financier en cours au titre de ces accords.

e. 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 Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à € 2 592 201 (au taux de change du 31 décembre 2012 pour les montants en dollar US).

f. 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, résilié à effet du 31 décembre 2012, 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 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 composés brevetés 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 suivant l'expiration du contrat.

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).

Le 13 Janvier 2012 la Société a signé un contrat à effet du 1er Janvier 2012 avec trois consultants américains pour la fourniture de services en matière règlementaire à échéance du 30 décembre 2014 (ou de la date d'une approbation règlementaire de la FDA pour le naproxcinod si cet événement survenait avant le 30 décembre 2014). Ce contrat prévoit pour seule rémunération des honoraires de résultat liés à la réalisation d'objectifs concernant diverses démarches règlementaires auprès de la FDA concernant le naproxcinod. Le montant total susceptible d'être versé si tous les objectifs non-atteints étaient réalisés

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

s'élève à \$ 2 150 000. Le premier des objectifs ayant été atteint au cours du premier semestre 2012, la société a versé au 30 juin 2012 à ces consultants un paiement d'étape de \$ 400 000 soit € 320 000 au taux de change du 30 juin 2012. Le 20 juin 2012, la Société a amendé ce contrat. La Société pourra mettre fin au contrat discrétionnairement à tout moment moyennant le paiement d'une somme de \$ 150 000, au lieu des \$ 600 000 initialement prévus au contrat. Par ailleurs, un nouveau paiement d'étape de \$ 300 000 pourrait être dû si certaines conditions définies sont remplies.

g. Accords 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 réacquiescer 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 2012 au titre de cet accord.

Le 21 Juin 2012, Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris: COX) et Rapid Pathogen Screening, Inc (RPS®) ont annoncé la signature d'un accord de licence donnant à Nicox l'accès aux tests diagnostiques innovants de RPS®. Par cet accord, Nicox a obtenu les droits mondiaux de tests uniques réalisables en cabinet de consultation, dans le domaine oculaire. Le premier d'entre eux est AdenoPlus™ et est déjà autorisé à la vente aux Etats-Unis et en Europe. Ces tests utilisent la technologie brevetée de RPS® et permettent au praticien de diagnostiquer rapidement et précisément en cabinet de consultation des maladies et des troubles oculaires spécifiques. L'accord de licence mondial porte également sur deux autres tests diagnostiques actuellement en phase de développement, le premier pour la détection simultanée des conjonctivites à adénovirus et des conjonctivites allergiques, le second pour le diagnostic de l'herpès oculaire. Nicox dispose, de plus, d'une option mondiale exclusive pour négocier un accord pour un autre produit prometteur. Cette option est conditionnée à la réalisation par RPS® de certains engagements incluant des discussions externes en cours. Selon les termes de l'accord, Nicox versera à RPS® un total de \$4 millions pour la licence et l'option. Les termes financiers incluent également des redevances à un chiffre et de potentiels paiements additionnels pouvant aller jusqu'à \$2 millions. Nicox financera également la moitié des coûts de développement des deux produits en phase de développement selon le budget agréé entre les sociétés

h. 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de € 2 183 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2012.

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 € 1 017 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2012. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2012.

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 € 841 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 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 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 2012.

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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes en 2012 contre 6 personnes jusqu'au 23 Août 2011 puis 5 personnes au 31 décembre 2011):

	2012	2011
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(677)	(553)
Avantages postérieurs à l'emploi	-	-
Total	(677)	(553)

(1) dont € 22 000 versés à un administrateur en 2011.

Au 31 décembre 2012, 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.....	2,25	55 000	55 000	22/03/2018
Actions gratuites	-	197 000	197 000	-
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
Bons de souscription d'actions.....	2,66	100 000	100 000	12/09/17

2.18 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

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

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Nicox SA								
	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2012	2011	2012	2011	2012	2011	2012	2011
Audit								
• Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur ⁽¹⁾	49 700	47 500	49,11%	67,40%	50 100	51 000	73,18%	100,00%
• Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	51 500	22 970	50,89%	32,60%	18 360	-	26,82%	0,00%
<i>Sous-total</i>	101 200	70 470	100,00%	100,00%	68 460	51000	100,00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal								
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)								
<i>Sous total</i>								
TOTAL	101 200	70 470	100,00%	100,00%	68 460	51 000	100,00%	100,00%

2.19 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 21 salariés, dont 14 personnes dans les services administratifs et corporate et 7 personnes dans les autres services.

2.20 Impôts et situation fiscale latente

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

- Crédit d'impôt recherche cumulé au 31 décembre 2012 : € 531 266
- Déficit ordinaire indéfiniment reportables : € 359 898 402

2.21 Filiales et participation

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

- Nicox Srl. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A. ;
- Nicox Inc. société de droit américain de l'Etat du Delaware créée en juillet 2000 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Pharma société en nom collectif créée en Août 2012 et détenue à 99% par Nicox SA et à 1% par Nicox SRL.

Tableau des filiales et participations :

En €	Nicox S.r.l.	Nicox Inc.	Nicox Inc. Pharma
Capital Social	1 000 000	1	100
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	1 262 438	(688 387)	-
Quote-part de capital détenue	100%	100%	99%
Valeur comptable des titres détenus	1 009 659	1	100
Valeur comptable des titres détenus nette	1 009 659	1	100
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	-	2 320 886	151 552
Cautions et avals donnés par la Société	-	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2012	3 571 887	230 780	9 490
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2012)	329 851	(1 732 926)	(128 590)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-

2.22 Relations avec les parties liées

2.22.1 - Engagements soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Accords de sous-licence et de distribution avec Nicox Inc d'une part et Nicox Pharma d'autre part, tous deux en date du 14 septembre 2012. L'objet de ces accords et de sous-licencier aux filiales de la Société certains droits consentis à Nicox SA en vertu de l'accord "Worldwide ocular products development, licensing and distribution agreement" conclu avec RPS en date du 1er juillet 2012. Nicox Inc a reçu certains droits pour le territoire des Etats-Unis et du Canada et Nicox Pharma a reçu certains droits pour le reste du monde.

2.22.2- Engagements soumis à l'approbation de précédentes assemblées générales ordinaires et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice.

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 annule 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, a été approuvé par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

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 ; elle a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

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.

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, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Accord de confidentialité 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.

Accord de confidentialité du 4 février 2010 conclu 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.

Accord de confidentialité du 29 septembre 2008 entre Nicox et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de Nicox. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

Contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), du 28 mai 2006 qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue 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 recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

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 du 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 SA 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. Ces accords, dont la conclusion a été autorisée par le Conseil d'administration le 12 décembre 2002, ont été approuvés par l'Assemblée générale ordinaire du 5 juin 2003.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2012

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2012 et 2011 est décrit en note 2.17.

2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2012. 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 ainsi que les comptes de Nicox Pharma détenue à 99%. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

2.24 Evènements postérieurs à la clôture

Le 18 mars 2013, Nicox SA a annoncé la signature d'un accord exclusif d'approvisionnement et de distribution portant sur une gamme de produits de santé oculaire conclu avec une société pharmaceutique européenne non cotée dont le nom n'est pas divulgué. L'accord permettra à Nicox SA d'accroître rapidement son activité commerciale internationale et apporte de nouveaux produits pour les marchés ciblés par la Société. Nicox SA prévoit de lancer cette gamme de produits directement ou au travers de partenariats à partir de la fin 2013. Ces produits ont été développés pour une classe thérapeutique importante avec une formulation différenciée. Selon les termes de l'accord, Nicox SA bénéficiera de droits exclusifs pour commercialiser, vendre et distribuer ces produits en Europe, au Moyen Orient et en Afrique. Le contrat ne prévoit pas de paiement initial à la charge de Nicox SA.

	31-déc-12	31-déc-11	31-déc-10	31-déc-09	€
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	14 578 965	14 563 133	14 509 268	14 433 657	€
-Nombre d'actions ordinaires	72 894 827	72 815 665	72 546 340	72 168 284	4
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	1 551 271	988 370	2 068 058	3 010 412	€
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	284 171	158 287	343 115	1 396 359	€
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-9 225 361	-16 286 321	-44 679 737	-50 999 210	-€
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-524 537	-866 419	2 123 406	2 014 864	€

	Participation des salariés					
	Dotations aux amortissements & provisions	-797 430	-508 723	-651 734	-6 440 415	
	Résultat net	-9 498 254	-15 928 625	-43 208 065	-55 424 761	-€
	Résultat distribué					
	RESULTAT PAR ACTION					
	Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0,12	-0,21	-0,59	-0,68	
	Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	-0,13	-0,22	-0,60	-0,77	
	Résultat net dilué	-0,13	-0,22	-0,58	-0,74	
	Dividende attribué	-	-	-	-	
	PERSONNEL					
	Effectif moyen	23	32	62	70	
	Masse salariale	4 422 039	3 682 706	6 588 836	6 343 255	€
	Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	1 924 861	1 834 455	2 390 715	2 899 363	€

Tableau des résultats des 5 derniers exercices

20.5 Date des dernières informations financières

Les dernières informations financières sont les comptes au 31 décembre 2012 inclus aux sections 20.3 et 20.4 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 naproxcinod 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 naproxcinod 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. A ce jour, deux jugements estimant que le motif économique du licenciement était avéré ont été rendus ; les anciens salariés concernés ont l'un et l'autre fait appel de ces décisions.

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 2012

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2012 sont indiqués à la section 5.1 du présent document.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation

Actions en circulation :

Nombre d'actions ordinaires au 28 février 2013 : 72 965 508

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 0,2

Au 31 décembre 2012, les données étaient les suivantes :

Nombre d'actions ordinaires : 72 894 827

Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 0,2

Capital statutaire (mis à jour au 22 janvier 2013):

€14 593 101, 60 divisé en 72 965 508 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 6 juin 2012 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, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- 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, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ;
- la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de Nicox ;
- l'annulation d'actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires ;
- l'animation du marché ou la liquidité de l'action Nicox, par un prestataire de services d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

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 2012, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 6 juin 2012, 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 2012, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 17.2 du présent document.

21.1.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2012
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	4 859 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
2. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires et par offre au public	2 915 000 ^{(2) (3)}	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
3. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du DPS des actionnaires par placement privé	2 915 000 ^{(2) (3)}	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
4. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. à 3. ci-dessus	15% de l'émission initiale ⁽⁴⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
5. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes	4 859 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
6. Augmentation de capital pour rémunérer des apports en nature constitués de titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
7. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du DPS des actionnaires au profit d'une catégorie d'investisseurs (investisseurs qualifiés)	2 915 000 ⁽⁵⁾	18 mois ⁽¹⁾	Non utilisée
8. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
9. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	300 000	38 mois ⁽¹⁾	Attribution de 347 920 options de souscription
10. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	300 000 ⁽⁶⁾	38 mois ⁽¹⁾	Attribution de 878 050 actions gratuites ⁽⁷⁾

(1) A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

(2) Dans la limite du plafond nominal global de € 4 859 000.

(3) Possibilité, dans la limite de 10% du capital par an, de fixer un prix d'émission selon les pratiques de marché (sans pouvoir être inférieur à la moyenne pondérée des cours de l'action des 10 séances de bourse précédant la fixation du prix éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10%).

(4) Dans la limite du plafond nominal global de € 4 859 000 pour la résolution 1. ci-dessus et également du plafond nominal global de € 2 915 000 pour les résolutions 2. et 3. ci-dessus

(5) Dans la limite du plafond nominal global de € 4 859 000 pour la résolution 1. ci-dessus et également du plafond nominal global de € 2 915 000 pour la résolution 7. ci-dessus

(6) Dans la limite de 10% du capital.

(7) 47 000 droits ont été annulés suite au départ de salariés.

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)
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	Augmentation de capital suite à la	4 260	4 814	962,80		14 563 133,20	72 815 660	0,20

17/06/2009)	livraison d'actions gratuites							
28/02/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	67 200	75 995	15 199		14 578 332, 20	72 891 661	0,20
26/07/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 000	1 131	226,20		14 578 558, 40	72 892 792	0,20
24/10/2012 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 800	2 035	407		14 578 965, 40	72 894 827	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, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.
- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.
- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

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 :

- se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint, par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou par toute autre personne physique ou morale de son choix, dans les conditions prévues par la loi et les règlements, ou
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la société sans indication de mandat, dans les conditions prévues par la loi et les règlements..

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

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

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

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

21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte ou d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012. Ces délégations sont présentées à la section 21.1.7.

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 biotechnologies.

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. La Société figurait au Compartiment C entre le 26 janvier et le 31 décembre 2012. Au 1^{er} janvier 2013, la Société a été transférée au compartiment B.

(Source : Euronext Paris)

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
Janvier 2012	1,000	1,785	1,184	27 196 473
Février 2012	1,439	2,010	1,716	49 616 138
Mars 2012	1,711	4,520	2,803	166 284 529
Avril 2012	2,212	4,229	3,089	97 041 619
Mai 2012	2,370	3,330	2,855	67 652 467
Juin 2012	2,366	3,091	2,784	36 987 879
Juillet 2012	2,122	2,938	2,608	24 035 300
Août 2012	2,361	2,800	2,599	20 668 691
Septembre 2012	2,486	2,844	2,629	13 710 306
Octobre 2012	2,370	2,700	2,498	14 353 613
Novembre 2012	2,150	2,469	2,308	10 312 590
Décembre 2012	2,240	2,440	2,304	7 692 444
Janvier 2013	2,332	3,750	2,854	74 466 503
Février 2013	2,910	3,630	3,306	33 288 479

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 6.2.

**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 (www.nicox.com). Les informations réglementées présentées dans le présent Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2012 ; 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
Executive Vice President Corporate Development

Nicox SA
Drakkar D
2405 route des Dolines
CS 10313 Sophia Antipolis
06560 Valbonne - France

Tel : +33.(0)4.97.24.53.00
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99
Site internet : www.nicox.com
E-mail : spencer@nicox.com

24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière trimestrielle 1 ^{er} trimestre 2013 :	14 mai 2013
Information financière semestrielle 1 ^{er} semestre 2013 :	31 juillet 2013
Information financière trimestrielle 3 ^{ème} trimestre 2013 :	31 octobre 2013
Résultats annuels 2013 :	27 février 2014

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.