



Société anonyme au capital de 14 537 583,60 euros
Siège social : Taissounières HB4 - 1681, route des Dolines
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

RAPPORT DE GESTION

2010

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 25 février 2011, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

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

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

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

- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2009 figurant à la section 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2009 déposé auprès de l'AMF en date du 5 mars 2010 sous le numéro D.10-0090 ;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2008 figurant à la section 5.3 du document de référence de l'exercice 2008 déposé auprès de l'AMF en date du 27 février 2009 sous le numéro D.09-0085.
- les 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 2009 déposé auprès de l'AMF en date du 5 mars 2010 sous le numéro D.10-0090.

SOMMAIRE

1.	PERSONNE RESPONSABLE	6
1.1	Responsable du document de référence	6
1.2	Attestation du responsable du document de référence	6
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	7
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants	7
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années	8
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux.....	8
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	9
4.	FACTEURS DE RISQUES	11
4.1	Risques liés à l'activité.....	11
4.2	Risques de marché	24
4.3	Assurances et couverture des risques.....	24
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	28
5.1	Historique et évolution de la Société	28
5.2	Investissements	30
6.	APERCU DES ACTIVITES	32
6.1	Principales activités.....	32
6.2	Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle	47
6.3	Concurrence.....	50
7.	ORGANIGRAMME	52
7.1	Description du Groupe NicOx	52
7.2	Description des filiales du Groupe.....	52
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	54
8.1	Immobilisations corporelles	54
8.2	Conséquences de l'activité de la Société sur l'environnement.....	54
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	56
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	62
10.1	Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement	62
10.2	Flux de trésorerie	62
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	64
11.1	Recherche et développement	64
11.2	Brevets, propriété industrielle.....	65
11.3	Accords de licence	66
12.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	67
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	68
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	69
14.1	Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance	69
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale.....	82
15.	REMUNERATION ET AVANTAGES	83
15.1	Rémunération des mandataires sociaux	83

15.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	93
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	94
16.1	Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne	94
16.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne	133
17.	SALARIES.....	137
17.1	Rapport social	137
17.2	Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites	140
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.....	147
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	148
18.1	Actionnariat de la Société.....	148
18.2	Existence de droits de vote différents	149
18.3	Contrôle de la Société	149
18.4	Accord sur un changement de contrôle de la Société	149
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	150
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	158
20.1	Informations financières historiques	158
20.2	Informations financières pro-forma	158
20.3	Etats financiers consolidés au 31 décembre 2010	158
20.4	Vérification des informations historiques annuelles	206
20.5	Date des dernières informations financières.....	238
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	238
20.7	Politique de distribution des dividendes.....	238
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrages	238
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2011	238
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	239
21.1	Capital social	239
21.2	Actes constitutifs et statuts	243
21.3	Marché des titres de la Société	246
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	247
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	248
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	249
24.1	Responsable de la communication financière	249
24.2	Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières ..	249
24.3	Document d'information annuel 2010	249
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	254

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 2010	Paragraphe 21.1.3
8. TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES	Paragraphe 20.3.2
9. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET LE CONTROLE INTERNE	Paragraphe 16.1
10. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3	Paragraphe 16.1, 16.3
11. INFORMATIONS SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS	Chapitre 9

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 Responsable du document de référence

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

1.2 Attestation du responsable du document de référence

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

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

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

Les informations financières historiques présentées dans le Document de Référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux sur les comptes consolidés et annuels au 31 décembre 2010, 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) 408, avenue du Prado - BP116 13 267 Marseille Cedex 08 représenté par Monsieur Jérôme Magnan, Commissaire aux Comptes membres de la compagnie régionale de Versailles
---	--

Date de début du premier mandat

2008

1999

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

Commissaires aux Comptes suppléants

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

Date de début du premier mandat

2008

2008

Durée et date d'expiration du mandat en cours

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

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

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

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

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

Au titre des exercices 2009 et 2010, les honoraires engagés par NicOx SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009
Audit								
? Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur (1)	64 266	84 050	58,2	27,9	64 500	74 000	89	41,4
• Filiales intégrés globalement	44 036	41 214	39,9	13,7	-	-	-	-
? Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	2 060	175 971	1,9	58,4	8 000	104 600	11	58,6
• Filiales intégrés globalement	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous-total</i>	110 362	301 235	100	100	72 500	178 600	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
? Juridique, fiscal, social	-	-	-	-	-	-	-	-
? Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sous total</i>		-		-		-		-
TOTAL	110 362	301 235	100	100	72 500	178 600	100	100

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

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

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

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	7 423	1 119
Coût des ventes.....	-	(75)
Frais de recherche et développement.....	(35 161)	(51 673)
Frais administratifs.....	(5 364)	(6 415)
Frais commerciaux.....	(7 389)	(8 582)
Autres produits.....	2 157	3 641
Autres charges	(5 663)	-
Perte opérationnelle.....	(43 997)	(61 985)
Produits financiers	475	1 637
Charges financières.....	(95)	(159)
Perte avant impôts sur le résultat.....	(43 617)	(60 507)
Charge d'impôt sur le résultat.....	(334)	157
Perte nette de l'exercice.....	(43 951)	(60 350)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	23	(8)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	23	(8)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(43 928)	(60 358)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société	(43 928)	(60 358)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(0,61)	(1,20)

Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	107 335	148 275
Instruments financiers	-	-
TOTAL ACTIF	112 932	157 425
Total des capitaux propres	100 488	142 878
Total des passifs courants.....	7 717	10 381

4. FACTEURS DE RISQUES

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

4.1 Risques liés à l'activité

Risques liés à l'évaluation réglementaire du candidat-médicament le plus avancé de NicOx, le naproxcinod, et à ses perspectives commerciales en cas d'approbation

Le naproxcinod est à ce jour le candidat-médicament le plus avancé du portefeuille de NicOx, étant précisé que la FDA a refusé d'approuver le naproxcinod aux Etats-Unis en juillet 2010 et que NicOx prévoit de faire appel de cette décision au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée 'Formal Dispute Resolution'. Les autres composés de NicOx se trouvent à un stade de développement significativement moins avancé que le naproxcinod, de sorte que les perspectives de commercialisation de ces composés sont aujourd'hui incertaines et en tout état de cause, lointaines.

Le développement de la Société est actuellement dépendant du naproxcinod, situation à laquelle la Société tente de remédier en étudiant des opportunités de fusion-acquisition et d'acquisition ou de prise de licence de produits. De telles opérations, dont la mise en œuvre est incertaine, généreraient d'autres risques qui seront présentés ci-après. L'approbation du naproxcinod suivie de sa mise sur le marché constitue, en l'absence d'une opération de croissance externe, la seule perspective actuelle de la Société pour générer un chiffre d'affaires stable dans un futur proche. Par conséquent, si NicOx ne parvient pas à commercialiser le naproxcinod ou connaît des retards ou limitations significatifs dans sa commercialisation, cela pourrait avoir un effet négatif sur la Société.

La potentielle future commercialisation du naproxcinod dépend de l'obtention d'autorisations des autorités réglementaires compétentes dans chaque territoire concerné.

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

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

Les études recommandées par la FDA ne sont pas clairement définies dans la lettre de réponse (*Complete Response Letter*), mais la Société estime qu'elles seraient longues et coûteuses. Même si ces études étaient conduites, il n'existe aucune garantie quant à leur

résultat scientifique. De plus, il n'est pas certain que ces études, même si elles s'avéraient positives, conduiraient la FDA à revenir sur sa décision de refus (étant précisé qu'à ce jour la Société n'a pas décidé de conduire ces études).

NicOx prévoit de faire appel de la décision de la FDA au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée 'Formal Dispute Resolution'. Cette procédure est proposée par la FDA pour demander une réévaluation officielle de toute décision de l'autorité réglementaire au niveau hiérarchique supérieur. Il n'existe aucune garantie que cette procédure d'appel pourrait avoir une issue favorable. Il existe donc un risque significatif que la décision de refus de la FDA reste inchangée.

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

En Europe, la décision de l'EMA est incertaine et les perspectives commerciales du naproxcinod sont insuffisantes pour assurer la rentabilité de la Société

En Europe, NicOx a déposé un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en décembre 2009, et prévoit que le Comité des Médicament à Usage Humain (CHMP) devrait rendre son opinion d'ici mi-2011.

Il existe un risque que les autorités européennes refusent la mise sur le marché du naproxcinod et/ou demandent des études complémentaires avant ou après l'éventuelle mise sur le marché du médicament. Ces éventuelles études complémentaires pourraient être longues et coûteuses et pourraient, dès lors, ne jamais être conduites. Par conséquent, il existe un risque que le naproxcinod ne soit jamais approuvé et commercialisé en Europe.

De surcroît, même dans l'hypothèse où le naproxcinod serait approuvé puis mis sur le marché en Europe, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial. Le succès commercial du naproxcinod est 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,
- la signature d'accords de partenariats pour la commercialisation du naproxcinod,
- 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, l'EMA pourrait imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente du produit. De telles conditions pourraient limiter le marché potentiel pour le naproxcinod, augmenter les dépenses, retarder le lancement et/ou réduire le chiffre d'affaires et la rentabilité du produit.

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 ne permettrait pas

d'assurer la rentabilité de la Société. NicOx estime en effet que le chiffre d'affaires potentiel et les marges qui pourraient être réalisés en Europe, en cas d'approbation par l'EMA, seraient significativement plus faibles que le chiffre d'affaires et les marges précédemment anticipés en cas de commercialisation aux Etats-Unis.

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). Il existe donc un risque, en l'absence d'autorisation réglementaire d'ici 2014, que le naproxcinod ne soit plus protégé par brevet aux Etats-Unis et/ou en Europe au-delà de 2014, ce qui compromettrait largement le potentiel commercial du candidat médicament dans le ou les territoires concernés.

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

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

A ce jour, NicOx n'a pas soumis de dossier réglementaire dans des territoires autres que les Etats-Unis et l'Europe. En cas d'échec des demandes réglementaires aux Etats-Unis et/ou en Europe (étant rappelé que la FDA a rendu une décision de refus en juillet 2010 et que NicOx prévoit de faire appel de cette décision au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée 'Formal Dispute Resolution'), la Société estime qu'il est peu probable que le naproxcinod soit approuvé dans d'autres pays du monde.

Risques liés aux potentielles futures opérations de fusion-acquisition

Pour tenter de pallier à sa dépendance à l'égard du naproxcinod et pour devenir rentable, NicOx étudie des opérations potentielles de fusion-acquisition et/ou d'acquisition ou de prise de licence de produits. 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 de fusion-acquisition comprenant une rémunération en actions, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

La Société pourrait échouer à mettre en œuvre ses projets de croissance externe pour diverses raisons, par exemple si elle ne parvient pas à identifier une société ou des produits adéquats, si elle échoue à conclure un accord avec une société tierce ou 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).

Par ailleurs, la Société peut mesestimer les risques liés à ces opérations ou ne pas être en mesure de les apprécier pleinement. Ainsi, même si la Société parvient à réaliser une telle opération de fusion-acquisition et/ou d'acquisition ou de prise de licence de produits, la société cible et/ou les produits acquis pourraient se révéler inadaptés ou moins prometteurs

que prévu ; l'intégration des actifs acquis ou de la société cible pourrait échouer et cette intégration pourrait générer des coûts supérieurs aux attentes et ainsi consommer plus de trésorerie que ce qui avait été anticipé. L'échec d'une opération de fusion-acquisition pourrait avoir des conséquences graves, voire compromettre la viabilité de la Société.

NicOx n'a jamais réalisé d'opérations de fusion-acquisition ou d'acquisition de produits, et ne possède aucune expérience en matière d'intégration d'entités acquises ou de nouveaux produits.

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

Au 31 décembre 2010, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevait à € 107 335 000. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

Jusqu'à présent, les activités de NicOx sont largement financées par sa trésorerie. En effet, la Société n'a pas perçu à ce jour de revenus tirés de la vente de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments. De plus, les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles. NicOx a enregistré des pertes d'exploitation nettes depuis le début de ses activités en 1996 et son déficit cumulé s'élève à €318 661 millions d'euros au 31 décembre 2010.

La Société ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révéleront adéquats. En particulier, les programmes de recherche, de développement ou de commercialisation sélectionnés pourraient ne pas se révéler fructueux ou ne pas permettre à la Société de générer des revenus, soit via des accords de collaboration soit – à plus long terme – via la commercialisation potentielle de certains produits issus de ces programmes.

Les ressources actuelles de la Société pourraient se révéler insuffisantes pour lui permettre d'atteindre une autonomie financière. Dès lors, la Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les délais, les coûts et les risques élevés liés aux activités de recherche et développement,
- les délais, les coûts et les risques élevés liés aux procédures réglementaires ;
- les délais, les coûts et les risques élevés liés aux opérations envisagées de fusions-acquisitions ou d'acquisitions de produits ;
- le coût de fabrication et de commercialisation des produits ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration ;
- les coûts et risques liés aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

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

médicaments qu'elle aurait préféré développer ou produire elle-même, ce qui aurait pour conséquence de réduire la valeur que la Société pourrait retirer à terme de ses produits. De plus, en cas de financement par de nouvelles augmentations de capital, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

Manque de ressources dans les domaines de la vente et de la distribution

NicOx ne dispose pas, à ce jour, de ressources en matière de vente ou de distribution et n'a pas d'expérience dans la vente de produits pharmaceutiques. En l'absence d'accords de licence, la Société serait donc tributaire d'accords de sous traitance pour l'éventuelle commercialisation de ses produits et notamment du naproxinod. La Société pourrait ne pas être en mesure de conclure des accords de vente et de distribution avec des tiers dans des conditions acceptables, voire ne pas être en mesure de conclure quelque accord que ce soit. Si la Société devait conclure des accords de vente et de distribution avec d'autres sociétés, ses revenus éventuels dépendraient des conditions de ces accords et des performances de ces sociétés dans le marketing et la promotion des produits de la Société.

NicOx pourrait choisir de commercialiser certains de ses produits directement au travers de sa propre force de vente. Pour ce faire, la Société devrait développer une force de vente et mettre en place des capacités de distribution, ce qui pourrait s'avérer long et coûteux.

Risques liés au développement de candidats-médicaments en vue de leur future commercialisation

À la date du présent document, NicOx n'a mis aucun médicament sur le marché. Un produit pharmaceutique ne peut pas être commercialisé dans un territoire 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 (1) aux essais non-cliniques et cliniques, (2) aux contraintes réglementaires et (3) à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques, sont détaillés ci-après.

(1) Risques liés aux essais cliniques et précliniques

- Il ne peut être garanti que NicOx ou ses partenaires obtiendront les autorisations requises pour procéder à des essais cliniques ou précliniques.
- 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 NicOx pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, l'impact de ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques (voir section 4.3.1). NicOx, ses collaborateurs ou les autorités

réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

- La réalisation des essais cliniques dépend de différents facteurs, tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques suivis, la proximité entre les patients et les sites des essais cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence d'autres sociétés pharmaceutiques pour le recrutement de patients pour mener les essais cliniques, la disponibilité de quantités suffisantes d'un composé de qualité appropriée, la capacité à conclure des accords avec des sous-traitants appropriés (et l'exécution par ceux-ci de leurs engagements contractuels), ainsi que la conformité aux normes réglementaires.
- Les candidats-médicaments développés par la Société 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.

(2) Risques liés aux contraintes réglementaires

- Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou des rejets. Les autorités réglementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits.
- Même après leur approbation, les médicaments et leurs fabricants sont soumis à un examen continu et permanent, et la découverte de problèmes, ou l'incapacité de se conformer aux exigences de fabrication et de contrôle de la qualité peuvent entraîner des restrictions dans la distribution, la vente ou l'utilisation de ces produits, voire leur retrait du marché.
- Les autorités réglementaires ont le pouvoir, lorsqu'elles approuvent un produit, d'imposer des limitations significatives sur le produit sous la forme d'avertissements, précautions d'emploi et contre-indications, restrictions à l'usage indiqué, conditions d'utilisation, étiquetage, publicité, promotion, commercialisation, distribution et/ou production, qui peuvent impacter négativement la rentabilité d'un médicament.
- L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'EMA, la FDA et les organes réglementaires similaires peuvent également à tout moment mettre en place de nouveaux standards, ou modifier leur interprétation et leur mise en œuvre des standards et exigences existants pour la fabrication, le packaging ou les essais de produits. Si la Société n'est pas en mesure de s'y conformer, elle pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être amenée à payer des amendes.
- Compte tenu de la disparité des réglementations et des procédures qui varient d'un pays à l'autre, il est impossible de garantir que la Société obtiendra les autorisations dans un délai raisonnable dans chaque pays concerné.

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

(3) Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques

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

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

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

La capacité de NicOx à obtenir des prix commercialement rentables pour ses produits dépend de plusieurs facteurs, dont le profil de son produit par rapport aux produits de ses concurrents, le prix de produits concurrents, l'existence de produits génériques et la zone géographique ciblée. La Société ne peut garantir que ses produits obtiendront des prix permettant une commercialisation rentable dans le contexte général où la pression sur les prix et le remboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant de médicaments, tendance à promouvoir des médicaments génériques).

En effet, le succès commercial des produits de la Société dépend en partie de l'accord des autorités de réglementation chargées des assurances-maladie, des compagnies d'assurance privées et autres organismes similaires en matière de prix des produits et de taux de remboursement. Les gouvernements et les tiers-payants cherchent à contrôler les dépenses de santé en limitant le remboursement de nouveaux produits. La Société ne peut garantir que cette dernière, ses partenaires ou ses concessionnaires obtiendront un taux de remboursement

ou un prix suffisant pour les produits de la Société, et la rentabilité commerciale de ces produits sur le marché peut, par conséquent, en être affectée.

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

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

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

De plus, la fabrication de médicaments doit se conformer à la réglementation applicable et aux bonnes pratiques de fabrication, ce qui est complexe, long et onéreux. Les fabricants peuvent se voir soumis à des inspections préalables à l'approbation des autorités réglementaire avant d'obtenir les autorisations de mises sur le marché. Même après l'approbation des produits, les installations des fabricants avec lesquels la Société est en relation restent sujettes à des inspections périodiques des autorités réglementaires. La Société ne peut garantir que de telles inspections ne donneraient pas lieu à des problématiques de conformité susceptibles d'empêcher ou de retarder l'autorisation de mise sur le marché, d'impacter négativement la capacité de la Société à conserver l'autorisation du produit ou sa distribution, ou susceptibles d'obliger la Société à employer des ressources supplémentaires, financières ou non. L'activité de la Société serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux réglementations et recommandations applicables.

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

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

Pour atteindre avec succès la mise sur le marché de ses produits, il peut être préférable pour la Société de conclure des accords de collaboration avec des sociétés pharmaceutiques. La

Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés.

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

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

NicOx dépend également de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique) pour le développement de ses candidats-médicaments. Les accords de la Société avec de tels consultants et sous-traitants peuvent comporter des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice du cocontractant, de sorte que la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance du cocontractant. La concurrence en matière d'accès à ces sous-traitants est élevée, et la Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses relations actuelles dans des conditions acceptables sur le plan commercial. En général, les cocontractants peuvent résilier leur contrat à tout moment.

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

Le succès de NicOx dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Si le ou les brevets relatifs à un composé 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, 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 des 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 ses produits ne contreferaient pas, ou ne seraient pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de NicOx

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

Portée, validité et opposabilité des brevets

Bien que NicOx possède de nombreux brevets, la délivrance d'un brevet ne garantit ni sa validité ni son opposabilité et pourrait ne pas offrir de protection exclusive ou d'avantage concurrentiel contre des concurrents disposant de produits similaires. Pour s'assurer d'une exclusivité la plus longue possible, la Société entend solliciter l'extension de certains de ses brevets pour une durée pouvant atteindre 5 ans. Elle ne peut toutefois garantir que de telles extensions seront obtenues et la non-obtention de ces extensions est susceptible de nuire aux produits concernés.

Les demandes de brevets en Europe et aux Etats-Unis ne sont généralement pas publiées avant un délai de 18 mois à compter de la date des demandes de priorité. En outre, aux Etats-Unis, la priorité d'un brevet dépend de la date de conception de l'invention, à la différence d'autres pays où la priorité de base est accordée à celui qui a déposé la demande de brevet le premier. Par conséquent, NicOx ne peut être certaine que des tiers ne sont pas les premiers à avoir conçu l'invention couverte par ses brevets américains ainsi que par ses demandes de brevets en cours et cette règle leur donnerait un droit de priorité sur NicOx en cas de contestation. Ces procédures pourraient entraîner la perte du brevet, le rejet de la demande de brevet, ou la perte ou la réduction de l'étendue d'une ou plusieurs des revendications du brevet ou de la demande de brevet. De plus, de telles procédures de contestation, de réexamen ou de nouvelle délivrance pourraient s'avérer coûteuses. Tout brevet détenu par la Société ou pour lequel elle bénéficie de l'octroi d'une licence par un tiers pourrait donc ne procurer aucune protection vis-à-vis de ses concurrents. Enfin, une décision défavorable dans le cadre d'une procédure en contestation pourrait permettre à un tiers de recevoir les droits liés au brevet que NicOx cherchait à obtenir, ce qui pourrait en conséquence altérer sa capacité à commercialiser un produit potentiel couvert par cette demande de brevet.

Contentieux et défense des droits liés aux brevets

Des concurrents de NicOx peuvent ou pourraient contrefaire ses brevets ou tenter de les contourner. La Société peut se voir contrainte de recourir à des actions judiciaires afin de faire valoir ses droits sur ses brevets, protéger ses secrets commerciaux ou pour déterminer le domaine et la validité des droits exclusifs de tiers. De plus, la capacité de la Société à faire valoir ses droits découlant de brevets dépend de sa capacité à détecter les contrefaçons. Il est

difficile de détecter les contrefacteurs qui ne font pas de publicité relative aux composés utilisés dans leurs produits. Tout contentieux pour faire valoir ou défendre les droits de la Société découlant de brevets, même si les droits de la Société devaient prévaloir, pourrait s'avérer coûteux en moyens et en temps, et détournerait l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société.

Violations possibles des brevets de tiers

La capacité de commercialisation des candidats-médicaments de la Société dépend de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments sans enfreindre les droits exclusifs de tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par NicOx de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle. Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si NicOx a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses candidats-médicaments contreviennent à des brevets détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les brevets pertinents ont été identifiés, en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches.

Toute demande portant sur des contrefaçons de brevet dont l'issue serait défavorable à NicOx pourrait l'obliger à verser des dommages et intérêts significatifs ainsi qu'à payer des redevances. En conséquence des demandes de tiers, la Société pourrait être forcée de modifier ou renommer ses produits afin d'éviter la contrefaçon de droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait soit s'avérer impossible, soit se révéler coûteux en moyens et en temps.

Marques

NicOx est exposée à certains risques liés aux marques. NicOx a déposé des demandes dans de nombreux pays en vue de faire enregistrer plusieurs marques, dont la marque « NicOx ». Ces demandes de dépôt de marques peuvent ne pas aboutir à un enregistrement ou être annulées après leur enregistrement en cas de déchéance ou de contrefaçon. La Société peut se voir interdire l'utilisation du nom de marque. La Société a conclu en 2007 un accord de coexistence avec Aerocrine AB aux termes duquel la marque « NicOx » ne peut être utilisée seule pour désigner des biens ou des services. Certaines des demandes d'enregistrement de marque déposée par la Société rencontrent des oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des médicaments peuvent être rejetées par les autorités réglementaires compétentes.

Salariés, consultants et sous-traitants

La Société ne peut garantir que les engagements de confidentialité conclus avec ses salariés, consultants et sous-traitants seront respectés, que la Société 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, sa situation financière et son résultat d'exploitation.

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, le cas échéant. Le Groupe propose par conséquent des rémunérations attractives à ses dirigeants et scientifiques clés, lesquelles comportent notamment des options de souscription d'actions, des actions gratuites et/ou des indemnités de rupture de contrat de travail.

Risques liés aux nouvelles entités moléculaires

Les molécules synthétisées par NicOx sont conçues pour libérer dans le corps humain un groupement chimique donneur d'oxyde nitrique. Ces molécules sont de nouvelles entités moléculaires (NEMs) dont le profil chimique et pharmacologique est nouveau. Chaque nouvelle entité moléculaire doit faire l'objet d'études ou de tests approfondis afin que ses propriétés chimiques et pharmacologiques puissent être étudiées et explorées en détail. Par conséquent, il ne peut être garanti que ces composés s'avèrent posséder chez les patients les mêmes propriétés chimiques et pharmacologiques que celles ayant été démontrées par les études préalables en laboratoire, ni que ces composés n'interagissent de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance

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

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate en matière d'essais cliniques de ses candidats-médicaments, mais elle n'a pas encore obtenu de couverture d'assurance s'agissant de la responsabilité du fait des produits pour la vente commerciale de médicaments. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la couverture d'assurance additionnelle qui pourrait être adéquate pour couvrir les risques de responsabilité du fait des produits qui pourraient survenir si un candidat-médicament recevait une autorisation de mise sur le marché, et elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir cette couverture à un coût raisonnable.

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

Concurrence et évolution technologique rapide

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

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

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

Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement de NicOx impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (cf. paragraphe 8.2 du Document de Référence). Bien que ses activités soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles constituent un risque de contamination pour l'environnement. À ce jour, ces activités sont concentrées en Italie, dans le centre de recherche de Milan, et le Groupe a pris les mesures nécessaires pour prévenir tout risque de contamination. Le Groupe dépend de sociétés spécialisées dans les domaines de la conformité et de la sécurité environnementales pour former ses employés de laboratoire. En ce qui concerne les produits chimiques et biologiques, le Groupe utilise les services d'une société externe pour récupérer et détruire ces substances conformément à une procédure spécifique ayant été communiquée à tous les employés de son centre de recherche de Milan. S'agissant des produits radioactifs, la Société emploie également les services d'un expert qualifié qui est chargé du suivi des quantités stockées et utilisées, de leur traçabilité, ainsi que du suivi sanitaire des employés en contact avec ces substances. Le Groupe est soumis aux lois et

réglementations françaises et italiennes relatives au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs. Même si le Groupe estime que ses activités et procédures sont en conformité avec les normes juridiques et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelle lié au stockage, à l'utilisation et à l'élimination de ces produits dangereux ne peut être totalement éliminé. NicOx pourrait, par conséquent, être tenue pour responsable pour des montants supérieurs à ceux couverts par sa police d'assurance (voir section 4.3.1). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation du Groupe.

La Société n'a jamais versé de dividendes

NicOx n'a jamais versé de dividendes. La Société ne prévoit actuellement pas de verser des dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

Fluctuations des revenus et des taux de change, fiabilité des placements

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 20.3 de l'annexe aux comptes consolidés.

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

Assurances des locaux

La police d'assurance des locaux du siège de la Société prévoit une indemnisation maximale de 690 973 euros en cas d'incendie, de catastrophe naturelle, de vandalisme, d'émeutes, d'attentats, de dégât des eaux, de 12 988 euros en cas de dommages électriques, de 137 103 euros en cas de vol/détérioration, et de 27 732 euros en cas de bris de glace. L'échéance annuelle de cette police d'assurance est au 1^{er} avril. La prime au titre de 2010 s'élève à 5 399,84 euros TTC.

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

La police d'assurance des locaux de NicOx Srl à Bresso couvre les dommages incendie pour les bâtiments à hauteur de €772,000 ; les dommages incendie pour le mobilier à hauteur de €23,000 ; 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 2010 s'est élevée à €3 023,79. NicOx Srl a par ailleurs souscrit une police spécifique couvrant les risques

d'incendie dans son laboratoire à hauteur de €3,3 millions. La prime concernant cette assurance au titre de 2010 s'est élevée à €5 840. Une police couvrant le matériel électronique de NicOx Srl à hauteur de €30 000 a également été souscrite.

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

Une police d'assurance des locaux loués par NicOx Inc au 20 Independence Boulevard, WARREN, NJ 07059 prévoit la couverture des dommages occasionnés aux biens mobiliers pour un montant maximal de 330 000 dollars US et des installations électroniques à hauteur de 300 000 dollars US. Les locaux loués par NicOx Inc au 15 Independence Boulevard, WARREN, NJ 07059 sont couverts à hauteur de 25 000 USD pour les biens mobiliers et 75 000 USD pour les installations électroniques.

Une police locale d'assurance Responsabilité Civile garantit la Responsabilité Civile Exploitation et Produits/Professionnelle de NicOx Inc à hauteur de 1 000 000 USD par sinistre et par année d'assurance. Il est précisé que la police master Responsabilité Civile souscrite en France par NicOx intervient en complément de la police locale US souscrite par NicOx Inc.

Les polices d'assurance des locaux et responsabilité civile précitées remplacent une police unique couvrant les locaux et activités de NicOx Inc qui a été résiliée le 23 juillet 2010. Cette police prévoyait la couverture des dommages occasionnés aux matériels et équipements pour un montant maximal de 300 000 dollars US, la couverture de la responsabilité civile dans la limite de 2 000 000 de dollars US par évènement et de 4 000 000 de dollars US au total.

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 2010 s'élève à 1 738,42 euros TTC.

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 2010 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 2010 est fixé à 10 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers du fait de son activité (Responsabilité Civile Exploitation), et à 5 millions d'euros pour les dommages causés aux tiers par la fourniture d'une prestation immatérielle, et imputables à l'inexécution d'une obligation contractuelle (Responsabilité Civile Professionnelle). Au titre de 2010, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 90 000 euros HT. Cette police intervient également, au-delà de 2 millions d'euros et jusqu'à son plafond de 10 millions d'euros, en complément d'une police responsabilité civile spécifique souscrite pour NicOx Inc., dont le montant de garantie s'élève à 1 million d'euros.

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 2010 s'est élevée à €11 179,80.

Une police destinée à couvrir la responsabilité de NicOx Inc. au titre des accidents du travail ou maladies professionnelles de ses salariés est restée en vigueur jusqu'au 1^{er} octobre 2010, date à laquelle elle a été résiliée en conséquence de la fermeture des bureaux américains le 31 août 2010 et du départ du dernier salarié de NicOx Inc. le 30 septembre 2010.

Les primes relatives pour 2010 à la police responsabilité civile spécifique à NicOx Inc et à la police accidents du travail ou maladies professionnelles pour NicOx Inc se sont élevées respectivement à 975,70 dollars US et à 14 227 dollars US. Il est précisé que compte tenu de la résiliation avant l'échéance de la police couvrant la responsabilité de NicOx Inc. au titre des accidents du travail ou maladies professionnelles de ses salariés, la somme de 2 167 dollars US va être remboursée à NicOx.

Responsabilité civile liée aux rapports sociaux

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir la responsabilité civile pouvant incomber à l'une quelconque des entités du Groupe au titre de toute violation des règles relatives aux rapports sociaux, ainsi qu'à prendre en charge les frais de défense y afférent. Le montant de garantie est fixé à 3 millions d'euros par période de garantie et par sinistre.

Au titre de 2010, la prime annuelle au titre de cette police s'élève à 15 276,35 euros TTC.

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 2010, la prime au titre de cette police s'élève à 11 393.25 euros TTC.

Assurance responsabilité civile liée aux déplacements des salariés

La Société a souscrit une police d'assurance destinée à couvrir les déplacements professionnels de ses salariés lorsqu'ils utilisent occasionnellement leurs véhicules

personnels pour des missions ponctuelles dans le cadre de leur travail. La limite de garantie est fixée à 15 250 euros en cas d'incendie, de vol et de dommages accidentels, et à 7 625 euros en cas de recours.

La prime au titre de cette police s'élève à 1 889,47 euros TTC au titre de 2010.

Assurances concernant les essais cliniques

Pour les essais cliniques sur l'homme conduits par NicOx, la Société a 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. Certaines polices couvrent l'ensemble des études cliniques conduites sur un territoire géographique alors que d'autres sont, pour la zone géographique concernée, spécifiques à une étude clinique.

Ainsi, pour ce qui concerne l'ensemble des études cliniques conduites aux Etats-Unis et au Canada, la couverture s'élève à un montant global de 10 000 000 de dollars US sans sous-limitation par patient. Cette police d'assurance a été souscrite pour la période allant du 17 février 2008 jusqu'au 17 février 2009 et a ensuite été prolongée pour une durée de 3 ans, jusqu'au 17 février 2012. Le montant de la prime s'élève à 87 228 euros et a été payée intégralement en 2008.

La couverture maximale pour l'étude HCT 3012-X-114 en Suisse est de 10 000 000 de francs suisses par protocole, avec des sous-limitations par patient de 1 000 000 de francs suisses pour les dommages corporels et de 50 000 francs suisses pour les dommages matériels. Cette assurance couvre la période allant du 1^{er} mai 2009 jusqu'à la fin de l'étude clinique, au plus tard jusqu'au 31 mars 2010. Le montant de la prime s'élève à 23 625 francs suisses et a été payée intégralement en 2009.

La couverture maximale pour l'étude HCT 3012-X-116 en Grande Bretagne est de 5 000 000 de livres Sterling par réclamation et au total pour l'étude. Cette assurance couvre la période allant du 1^{er} octobre 2010 jusqu'à la fin de l'étude clinique, au plus tard jusqu'au 31 décembre 2010.

Le montant de la prime s'élève à 10 290 euros et a été payée intégralement en 2010.

Au titre de 2010, le coût global des primes au titre des assurances cliniques s'est élevé à 10 290 euros.

4.3.2 Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites au paragraphe précédent, la Société a pris des précautions pour assurer le maintien de l'exploitation et pour éviter toute perte significative en cas de sinistre majeur. Les données informatiques de la Société sont stockées sur des serveurs centraux situés dans un local sécurisé. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. Tous les contrats signés par la Société depuis juin 2001 ont été scannés et sont conservés à l'extérieur, sous forme de copies informatiques. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières de son système SAP ainsi que des données relatives aux Ressources Humaines à une société spécialisée.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 Historique et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale et nom commercial

La dénomination sociale de la Société est NicOx SA.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

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

5.1.3 Date de constitution et durée de la Société

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

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

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

5.1.5 Evènements importants de l'année 2010 et depuis le 1er janvier 2011

Evènements importants de l'année 2010

- **Accord de Licence Mondial avec Bausch + Lomb pour le BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116) et initiation d'une étude de phase 2b.** En mars 2010, NicOx et Bausch + Lomb ont conclu un Accord de Licence Mondial allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs de développement et de commercialisation du BOL-303259-X, un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire. Selon les termes de l'accord, NicOx a reçu un paiement initial de licence de \$10 millions et pourrait recevoir des paiements potentiels d'un total de \$169,5 millions, de même que des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du BOL-303259-X.

En novembre 2010, Bausch + Lomb a initié une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X. Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO). Un ensemble d'approximativement 400 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire seront recrutés aux Etats-Unis et en Europe.

- **Réponse de la FDA dans le cadre de l'évaluation réglementaire du naproxinod aux Etats-Unis :** le 22 juillet 2010, NicOx a annoncé avoir reçu une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) relative au dossier de *New Drug Application* (NDA) du naproxinod. La FDA a informé NicOx que son évaluation était terminée et qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxinod.

Le 12 mai 2010, un Comité Consultatif conjoint de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA), réunissant le Comité Consultatif sur l'arthrose (*Arthritis Drugs Advisory Committee*) et le Comité Consultatif sur la sécurité des médicaments et la gestion des risques (*Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*), avait exprimé par un vote de 16 voix contre 1, avec 1 abstention, qu'il estimait ne pas disposer d'éléments suffisants à ce stade pour justifier l'approbation du naproxcinod pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

- **Evaluation réglementaire du naproxcinod en Europe :** en janvier 2010, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a validé la recevabilité du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxcinod, lequel a été soumis via la procédure centralisée en décembre 2009. NicOx demande l'approbation pour l'indication 'soulagement des signes et symptômes de l'arthrose primaire'. L'opinion du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est prévue d'ici mi-2011, la date exacte dépendant des interactions requises avec les autorités réglementaires au cours de la dernière phase du processus d'évaluation.
- **Restructuration des activités de la Société :** suite à la lettre de réponse de la FDA reçue en juillet 2010, NicOx a décidé de se concentrer sur la conservation de sa trésorerie et la redéfinition de ses priorités stratégiques. NicOx a mis en place un plan de restructuration dans le cadre duquel ses bureaux américains à Warren (New Jersey) ont été fermés fin août 2010. Ce plan de restructuration inclut également une réduction d'approximativement 50 % des effectifs du siège social de la Société, basé à Sophia Antipolis (France), et d'approximativement 35 % des effectifs de sa filiale italienne, basée à Bresso.
- **Présentation de résultats cliniques pour le naproxcinod et le NCX 6560 dans des conférences majeures.** Les données cliniques détaillées recueillies dans le programme de phase 3 du naproxcinod ont été publiées en 2010 dans des journaux scientifiques à comité de lecture : les résultats de l'étude 301 ont été publiés dans *Osteoarthritis and Cartilage*¹, ceux de l'étude 302 dans *Seminars in Arthritis and Rheumatism*² et ceux de l'étude 303 dans *Arthritis & Rheumatism*³. De plus, des données cliniques ont été présentées en mai à l'*American Society of Hypertension Annual Scientific Meeting and Exposition* à New York et en juin à l'*European Meeting on Hypertension* à Oslo et l'*Annual European Congress of Rheumatology* à Rome.

¹ 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.

² 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.

³ 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.

Des résultats de l'étude de phase 1b pour le NCX 6560 ont été présentés en novembre 2010 lors d'une session orale de la conférence 'American Heart Association (AHA) 2010 Scientific Sessions' à Chicago.

- **Présentation de résultats précliniques prometteurs :** des résultats précliniques obtenus avec deux des Nouvelles Entités Moléculaires de NicOx donneuses d'oxyde nitrique ont été présentés lors de congrès au cours du premier semestre 2010. En mai, des résultats précliniques obtenus avec le NCX 1236, un candidat tête de série pour le traitement potentiel de la Douleur Neuropathique, ont été présentés à l'*International Congress on Neuropathic Pain* à Athènes. Des résultats précliniques pour le NCX 434, un candidat préclinique potentiel pour l'Œdème Maculaire Diabétique, ont été présentés en mai à l'*Ocular Diseases & Drug Discovery Conference* à Boston et en juin au *Retina International World Congress* à Stresa.
- **Elargissement de l'accord avec Merck :** 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 leur accord de licence mondiale. Cette décision faisait suite à la découverte d'une nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique dans le cadre du programme de recherche conjoint.
- NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020 (alors appelé TPI 1020) suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis.

Evénements importants depuis le 1er janvier 2011

- NicOx prévoit de faire appel de la décision de la FDA au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée '*Formal Dispute Resolution*'.

5.2 Investissements

5.2.1 Investissements historiques

Jusqu'à présent, la Société a fait majoritairement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses candidats médicaments. De ce fait les immobilisations corporelles ont été historiquement faibles en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. L'essentiel des immobilisations se compose de machines et de matériel de laboratoire localisés à Bresso dans le laboratoire de recherche de la filiale italienne de la Société. La valeur brute de ces immobilisations s'élève au 31 décembre 2010 à €3 515 000.

Les immobilisations incorporelles de la société ne sont pas significatives à l'exception d'un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique. Selon les termes de l'accord, NicOx a versé à Nitromed €2 millions à la signature de l'accord et devra verser €4 millions supplémentaires si certains critères à venir sont remplis. Le traitement comptable de cette acquisition est exposé à la note 3 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 de ce document. Pour plus d'information concernant le contenu de ce portefeuille de brevets le lecteur est invité à se référer à la section 11.2 Brevets, propriété industrielle.

5.2.2 Investissements en cours

La Société n'a pas investissements en cours significatifs.

5.2.3 Investissements à venir

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

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

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 Principales activités

6.1.1 Résumé des principales activités de la Société

NicOx est une société pharmaceutique dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de candidats-médicaments donneurs d'oxyde nitrique, en particulier dans les domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques. NicOx dispose de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) libérant de l'oxyde nitrique.

Le candidat-médicament le plus avancé de NicOx est le naproxcinod, le premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs (*Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators*: Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) développé pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. NicOx a complété un programme clinique comprenant 37 études pour le naproxcinod, dont trois études pivotales de phase 3. Un dossier de *New Drug Application* (NDA) a été soumis à la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) en septembre 2009. En juillet 2010, NicOx a reçu une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) de la FDA dans laquelle la FDA a informé NicOx qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod. NicOx prévoit de faire appel de la décision de la FDA au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée 'Formal Dispute Resolution'. Cette procédure est proposée par la FDA pour demander une réévaluation officielle de toute décision de l'autorité réglementaire au niveau hiérarchique supérieur. Un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a également été soumis auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en décembre 2009. Une opinion du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est attendue d'ici mi-2011.

Outre le naproxcinod, NicOx développe d'autres candidats-médicaments en interne ou avec des partenaires :

- Le BOL-303259-X (précédemment appelé NCX 116), un candidat-médicament pour le traitement du glaucome, en phase 2b avec Bausch + Lomb (voir section 6.1.5.3).
- Le NCX 6560, une NEM donneuse d'oxyde nitrique innovante ciblant les patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA) et pour laquelle une étude de phase 1b a été finalisée en novembre 2009 (voir section 6.1.5.4).
- Le NCX 1047, en développement préclinique avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie (voir section 6.1.5.6).
- Des composés donneurs d'oxyde nitrique développés en partenariat avec Merck pour le traitement potentiel de certaines maladies cardiovasculaires, connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada (« Merck ») (voir section 6.1.5.5).
- Des composés donneurs d'oxyde nitrique au stade de la recherche dans les domaines de la douleur et de l'inflammation (en particulier pour la douleur neuropathique) et de l'ophtalmologie (œdème maculaire diabétique) (voir section 6.1.5.7).

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

6.1.2 Stratégie

Les priorités stratégiques de NicOx sont les suivantes :

- NicOx étudie des opportunités appropriées d'opérations de fusion-acquisition ou d'acquisition ou de prise de licence de produits.
- Les ressources internes de développement de NicOx sont concentrées sur la finalisation du processus d'enregistrement européen. NicOx a soumis en décembre 2009 un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxcinod auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Une opinion du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est attendue d'ici mi-2011.
- NicOx recherche des partenaires pour la potentielle future commercialisation du naproxcinod d'une part en Europe et d'autre part dans le reste du monde, en dehors des Etats-Unis.
- Les ressources internes de recherche de NicOx sont concentrées sur les programmes les plus prometteurs.
- La conduite de projets au stade du développement clinique est actuellement envisagée principalement via des accords de collaboration. NicOx recherche donc de nouvelles alliances sur les programmes de R&D existants, tels que le développement du NCX 6560 et les programmes de recherche sur la douleur neuropathique (incluant le NCX 1236) et l'Œdème Maculaire Diabétique (incluant le NCX 434) (voir section 6.1.5). Cette stratégie vise à permettre à la Société d'optimiser les opportunités pour sa plateforme de R&D en capitalisant sur l'expérience de son équipe de recherche et de partenaires externes.

6.1.3 Principaux atouts

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- ***Sa trésorerie solide : NicOx n'a pas de dette à long terme et dispose d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie s'élevant à €107,3 millions à la fin du mois de décembre 2010.***
- ***Des partenariats avec des leaders de l'industrie.*** NicOx a conclu des partenariats avec des leaders de l'industrie pour le développement de trois importants programmes de recherche et développement. Le partenariat avec Merck porte sur le développement de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de certaines pathologies cardiovasculaires. NicOx collabore également avec une société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, laquelle conduit une étude de phase 2b pour le BOL-303259-X (NCX 116). Enfin, NicOx a conclu un accord avec Ferrer pour le développement du NCX 1047 dans le domaine de la dermatologie.

- ***Le naproxinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire en phase d'évaluation réglementaire pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose*** (voir section 6.1.5.2)
- ***Leadership dans le développement des médicaments donneurs d'oxyde nitrique.*** NicOx considère que sa plate-forme de recherche et développement dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique offre un avantage concurrentiel important pour la découverte et le développement de nouveaux candidats-médicaments à profil novateur et différencié.
- ***Une équipe de direction possédant une expérience reconnue.*** L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances, du business development, des affaires commerciales et du marketing acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan telles que Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis.

6.1.4 L'approche de NicOx

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

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

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

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

6.1.5.1 Tableau récapitulatif

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Evaluation réglementaire en Europe	Opinion du CHMP attendue d'ici mi-2011 Initiation d'une procédure d'appel de la décision de la FDA prévue au 1 ^{er} trimestre 2011	NicOx
BOL-303259-X (précédemment NCX 116)	Glaucome et hypertension oculaire	Etude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb	Fin de l'étude de phase 2b prévue par Bausch + Lomb en juin 2011	Bausch + Lomb ⁽¹⁾
NCX 6560	Patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA)	Etude de phase 1b terminée	NicOx recherche actuellement des partenaires pour avancer le développement clinique du NCX 6560	NicOx
Non divulgué	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat-médicament ⁽²⁾	Merck ⁽³⁾
NCX 1047	Dermatologie	Développement préclinique conduit par Ferrer	Entrée en phase 1 (date non définie)	Ferrer ⁽⁴⁾
NCX 434	Œdème maculaire diabétique	Recherche	NicOx recherche un partenaire pour l'avancement de ce programme	NicOx
NCX 1236	Neuropathie diabétique	Recherche	NicOx recherche un partenaire pour l'avancement de ce programme	NicOx

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

(2) 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.

(3) 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.

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

Le portefeuille de produits de NicOx inclut également le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

Aucune étude n'est actuellement en cours pour le NCX 1020, précédemment évalué avec Topigen pour des pathologies respiratoires, et la Société ne prévoit pas de reprendre son

développement. NicOx et Topigen ont mutuellement mis fin à leur collaboration en janvier 2010 suite à l'acquisition de Topigen.

6.1.5.2 Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier composé de la classe des CINODs (*Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators* : Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique) pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINODs sont de nouveaux candidats-médicaments brevetés, ayant la propriété de se cliver dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) traditionnel non sélectif, inhibiteur de la cyclooxygénase, et un groupement donneur d'oxyde nitrique. D'autres CINODs ont été synthétisés par NicOx, mais leur développement est moins avancé que celui du naproxcinod.

Descriptif de la pathologie et du marché

L'arthrose, forme la plus courante de l'arthrite, est une maladie dégénérative répandue qui touche les articulations et provoque des douleurs modérées à sévères. L'arthrose apparaît principalement dans les articulations des hanches et des genoux, qui portent le poids du corps, et est associée à une détérioration du cartilage, matière recouvrant l'extrémité des os dans les articulations normales. L'arthrose est observée le plus couramment chez les personnes âgées, en particulier les femmes, et sa cause exacte est inconnue, mais des facteurs héréditaires, des antécédents de détérioration articulaire et l'obésité semblent jouer un rôle. Selon une estimation de Datamonitor, l'arthrose aurait touché plus de 81 millions de personnes dans les sept principaux marchés en 2009 (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), dont environ 29 millions aux Etats-Unis⁴.

Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie s'aggrave avec le vieillissement du patient. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque le poids anormal de ces personnes exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension⁵.

Les traitements symptomatiques couramment utilisés par les patients souffrant d'arthrose comprennent les AINS traditionnels et les inhibiteurs de COX-2. Le mode d'action des AINS est basé sur la suppression de l'activité de la cyclooxygénase⁶, l'une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Or il existe deux types de cyclooxygénase dans le corps humain :

- COX-1, présente à tout moment dans de nombreux tissus, dont l'estomac,

⁴ *Stakeholder Insight: Osteoarthritis*, Datamonitor, December 2009.

⁵ MattsonJack study dated May 2009, based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006, National Institute of Health.

⁶ Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **1998**, 38: 97-120.

- COX-2 qui semble être produite au niveau des sites inflammatoires. La COX-2 jouerait aussi un rôle dans le fonctionnement de nombreux tissus, principalement au niveau du rein.

Les AINS suppriment l'activité de la cyclooxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandine dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés. Les AINS traditionnels sont non-sélectifs et inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Ils ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique, aiguë, et constituent le principal traitement des douleurs musculo-squelettiques⁷. Ils sont couramment utilisés lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire, comme dans le cas de l'arthrose. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme ayant une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments est sous-optimal en cas d'utilisation prolongée et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'ulcères et d'hémorragies post-opératoires prolongées. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension^{8,9}.

Stade de développement

- Programme clinique

Un vaste programme clinique, comprenant 37 études chez plus de 6500 sujets, a été conduit pour le naproxcinod. Le naproxcinod est actuellement en phase d'évaluation réglementaire (voir ci-dessous).

Le programme de phase 3 du naproxcinod incluait trois importantes études pivotales conduites chez plus de 2700 patients : les études 301^{10,11} et 302¹² chez des patients souffrant d'arthrose du genou et l'étude 303¹³ chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche. Les

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

données cliniques détaillées recueillies dans le programme de phase 3 du naproxcinod ont été publiées en 2010 dans des journaux scientifiques à comité de lecture. Ces trois études ont atteint des résultats hautement significatifs statistiquement sur les trois critères principaux d'efficacité : douleur et fonction physique sur l'échelle de WOMAC™ et évaluation générale de l'état de la maladie par le patient. L'échelle de WOMAC™ est un index standard de l'arthrose du genou et de la hanche, qui évalue les trois dimensions de la douleur, de l'invalidité et de la raideur des articulations à l'aide d'un ensemble de 24 questions.

La sécurité d'emploi du naproxcinod a également été évaluée attentivement, avec plus de 4000 sujets exposés au naproxcinod et une base de données de sécurité dépassant les recommandations de l'ICH. 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les inhibiteurs de COX-2 et les AINS traditionnels, tels que le naproxène, sont couramment utilisés pour le traitement symptomatique de l'arthrose mais peuvent conduire à l'apparition de pression artérielle élevée (hypertension) ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante. Dans ce contexte, les effets du naproxcinod sur la pression artérielle ont été étudiés avec attention, avec d'une part des mesures de la pression artérielle en cabinet (OBPM, *office blood pressure measurement*) effectuées au cours de chaque essai clinique de phase 3, 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 heures.

- Enregistrement réglementaire et commercialisation

Un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été soumis pour le naproxcinod en décembre 2009 auprès l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et sa recevabilité a été validée en janvier 2010. L'opinion du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) est prévue d'ici mi-2011, la date exacte dépendant des interactions requises avec les autorités réglementaires au cours de la dernière phase du processus d'évaluation.

En septembre 2009, un dossier de *New Drug Application* (NDA) a été soumis par NicOx pour le naproxcinod auprès de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA). En juillet 2010, NicOx a reçu une lettre de réponse (*Complete Response Letter*) de la FDA dans laquelle la FDA a informé NicOx que son évaluation était terminée et qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod. NicOx prévoit de faire appel de la décision de la FDA au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée 'Formal Dispute Resolution'. Cette procédure est proposée par la FDA pour demander une réévaluation officielle de toute décision de l'autorité réglementaire au niveau hiérarchique supérieur.

- 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). 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 annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod.

- Propriété intellectuelle

Le naproxcinod est protégé aux Etats-Unis, en Europe et dans un certain nombre d'autres pays, par un brevet principal expirant en décembre 2014. Des demandes d'extension de la protection jusqu'en 2019 pourraient être demandées en Europe d'une part (SPC : *Supplementary Protection Certificate*) et/ou aux Etats-Unis d'autre part (PTE : *Patent Term Extension*) si le naproxcinod est approuvé dans chacun de ses territoires avant la date d'expiration initiale des brevets (en 2014).

De plus, les nouveaux médicaments bénéficient d'une période d'exclusivité de marché après approbation. En Europe, cette période d'exclusivité a une durée de 10 ans à compter de l'autorisation de mise sur le marché ; elle est de 5 ans aux Etats-Unis.

6.1.5.3 BOL-303259-X (Précédemment appelé NCX 116)

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

Présentation de la maladie et du marché

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire une cécité totale à terme. En 2008, le glaucome a affecté plus de 14 millions de personnes dans les sept principaux marchés (Etats-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, et Japon) et était la plus importante maladie de l'œil en termes de ventes mondiales, celles-ci dépassant les 5 milliards de dollars¹⁴. Le latanoprost (Xalatan®) est un produit breveté par Pfizer, tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,7 milliard de dollars US de parts de marché en 2008.

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.

¹⁴ *The Ophthalmic Pharmaceutical Market Outlook to 2014*, Business Insight 2009.

Stade de développement

- Etude de phase 2b en cours

En novembre 2010, Bausch + Lomb a initié une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X. Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO). Deux études de phase 2 chez des patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire ont déjà été finalisées pour le BOL-303259-X avec des résultats prometteurs. Les données recueillies dans ces études ont indiqué que l'administration du BOL-303259-X le soir était plus efficace que l'administration le matin.

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

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

- Précédents résultats de phase 2

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

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

Dans les deux études, japonaise et américaine, le BOL-303259-X a montré une réduction de la PIO, 20h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le Xalatan® 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable.

6.1.5.4 NCX 6560

Le NCX 6560 est une nouvelle entité moléculaire (NEM) donneuse d'oxyde nitrique innovante ciblant les patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA). Au premier trimestre 2009, le NCX 6560 a été identifié comme l'un des cinq candidats-médicaments les plus prometteurs entrant en essais cliniques de phase 1, selon le rapport Pharma Matters 'The

Ones to Watch' de Thomson Reuters, basé sur les données stratégiques et les estimations de Thomson Pharma®.

Présentation de la maladie et du marché

Les statines, ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, constituent la classe de médicaments la plus utilisée pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés et prévenir les événements indésirables cardiaques majeurs, et sont les médicaments les plus vendus dans le monde, avec des ventes mondiales s'élevant à approximativement \$18 milliards en 2009 sur les sept marchés principaux (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), les ventes du produit leader sur le marché, Lipitor® (atorvastatin), représentant à elles seules \$10,5 milliards¹⁵. Les statines sont les médicaments les plus efficaces pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés. Cependant, il existe un net besoin pour de nouvelles options de traitement capables de réduire davantage les événements indésirables cardiaques majeurs et la mortalité.

En plus de la réduction du cholestérol, il a été démontré que les statines ont certains effets bénéfiques additionnels, considérés comme dérivant de leur tendance à accroître la biosynthèse de l'oxyde nitrique¹⁶. Une libération d'oxyde nitrique anormalement faible de la part des vaisseaux sanguins jouerait un rôle important dans les processus clés qui sous-tendent les troubles cardiovasculaires les plus courants, tels que le dysfonctionnement endothélial, l'athérosclérose et la thrombose. Le NCX 6560 est une NEM, une atorvastatine libérant de l'oxyde nitrique conçue pour apporter des effets bénéfiques accrus et élargis.

Stade de développement

Une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été finalisée en novembre 2009 pour le NCX 6560 et a atteint ses objectifs principaux et secondaires. En novembre 2010, des résultats détaillés ont été présentés dans une session orale de la conférence 'American Heart Association (AHA) 2010 Scientific Sessions' à Chicago, Illinois¹⁷. NicOx recherche actuellement des partenaires pour avancer le développement clinique du NCX 6560.

La libération d'oxyde nitrique du NCX 6560 devrait permettre d'améliorer les effets pléiotropiques des statines au-delà de la réduction des lipides. Des études précliniques avec le NCX 6560 ont montré des propriétés antithrombotiques et anti-inflammatoires supérieures et des effets plus importants sur la fonction endothéliale qu'une dose équivalente d'atorvastatine. Des résultats précliniques suggérant des effets anti-inflammatoires et antiathérogènes prometteurs ont également été présentés au cours de la conférence 'AHA 2010 Scientific Sessions'¹⁸.

¹⁵ *Forecast Insight: Antidyslipidemics*, Datamonitor, Août 2010.

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

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

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

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

L'étude a atteint ses objectifs principaux, le NCX 6560 présentant une bonne sécurité d'emploi et une bonne tolérabilité, la plus forte dose de NCX 6560 évaluée (144 mg) montrant un profil de sécurité d'emploi similaire à la dose commercialisée d'atorvastatine (40 mg). Les objectifs secondaires ont également été atteints, les doses uniques et répétées montrant un profil pharmacocinétique favorable.

L'évaluation préliminaire de la réduction du cholestérol chez des sujets présentant un taux de LDL élevé au début de l'étude, qui constituait l'objectif exploratoire le plus important, a montré une activité marquée pour le NCX 6560, avec une réduction dose-dépendante du taux de LDL. La plus forte dose de NCX 6560 évaluée (144 mg) a permis d'atteindre une réduction de 57% après deux semaines de traitement. Aucune augmentation significative des taux d'enzymes hépatiques n'a été observée, même avec la dose la plus élevée, qui ne s'est pas révélée différente de l'atorvastatine 40 mg. Il est intéressant de noter que le NCX 6560 48 mg a montré les mêmes effets que l'atorvastatine 40 mg en termes de réduction des lipides, malgré une exposition inférieure à l'atorvastatine et à ses métabolites actifs.

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

NicOx recherche actuellement des partenaires pour avancer le développement clinique du NCX 6560.

6.1.5.5 Développement de composés donneurs d'oxyde nitrique avec Merck

En septembre 2010, NicOx et Merck ont annoncé la découverte d'une nouvelle méthode de libération d'oxyde nitrique (NO) dans le cadre de leur programme de recherche conjoint. 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.

6.1.5.6 NCX 1047

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

En mai 2006, NicOx et Ferrer ont sélectionné NCX 1047 comme candidat au développement dans le cadre de leur collaboration dans le domaine de la dermatologie. La sélection du NCX 1047 marquait l'aboutissement réussi du programme de recherche en partenariat, annoncé en septembre 2005, qui visait à l'identification d'un puissant et nouvel agent anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique, à usage dermatologique, présentant le potentiel d'un ratio risque-bénéfice amélioré chez l'homme.

Le démarrage des études cliniques pour le NCX 1047 en dermatologie, initialement prévu pour début 2011, a été reporté par Ferrer, et Ferrer n'a pas à ce jour fixé la nouvelle date de soumission du dossier d'IND (Investigational New Drug). Des résultats précliniques encourageants ont été obtenus avec le NCX 1047 et les deux sociétés restent engagées dans leur collaboration. En octobre 2007, NicOx et Ferrer ont présenté des résultats cliniques et précliniques à l'occasion du 21^{ème} Congrès Mondial de Dermatologie à Buenos Aires (Argentine). Cette présentation incluait des résultats de phase 1 obtenus sur le NCX 1022, un composé prototype, et montrant son potentiel de sécurité d'emploi et de tolérabilité améliorées. De plus, des résultats précliniques obtenus sur un puissant et nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique ont été présentés, suggérant que l'activité anti-inflammatoire de ce composé pourrait être améliorée par rapport aux autres produits dermatologiques actuels.

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'amaigrissement de la peau qui peuvent être dans certains cas permanents et défigurant. Ces inconvénients obligent les médecins à examiner leurs patients fréquemment, à limiter la durée du traitement et la zone d'application de la pommade. Ces problèmes cutanés locaux sont liés à la tendance des corticostéroïdes topiques à diminuer le flux sanguin dans la peau, qui peut être visualisé par un blanchiment de la peau.

6.1.5.7 Programme de Recherche

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

Les principaux programmes de recherche de NicOx sont décrits ci-après.

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

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

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

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

NicOx recherche actuellement des partenaires pour ce programme portant sur la douleur neuropathique.

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

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

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

Outre la chirurgie au laser et les inhibiteurs du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), les stratégies thérapeutiques incluent l'injection de stéroïdes dans l'œil

(injections intravitréennes). Celles-ci ont tendance à augmenter la pression intraoculaire (PIO), ce qui présente un problème significatif de sécurité d'emploi.

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

Des résultats précliniques obtenus avec le NCX 434 ont été présentés lors d'une session orale de l'*Ocular Diseases & Drug Discovery Conference* à Boston en mai 2010. Les effets d'injections intravitréennes de NCX 434 ou de triamcinolone, un stéroïde de référence, sur la saturation en oxygène dans la tête du nerf optique et dans les artères et veines la recouvrant ont été mesurés dans des modèles précliniques. Le NCX 434, contrairement à la triamcinolone, a amélioré la saturation en oxygène ($p < 0,05$ par rapport aux valeurs de base) dans plusieurs structures de la tête du nerf optique aux différents points de mesures étudiés (avant et 7, 14, 21 et 31 jours après l'injection intravitréenne). Dans cette étude, aucune différence significative de la PIO n'a été observée, quel que soit le composé étudié.

De plus, d'autres résultats précliniques ont été présentés au *Retina International World Congress* à Stresa, Italie, en juin 2010. Ceux-ci ont montré l'efficacité du NCX 434 dans la réduction de plusieurs paramètres biochimiques et fonctionnels de la détérioration de la rétine, dans un modèle préclinique d'ischémie/reperfusion induits par l'injection d'ET-1. Le NCX 434 n'a pas modifié significativement la PIO dans ce modèle, alors que l'acétonide de triamcinolone, un stéroïde de référence, a conduit à une augmentation significative de la PIO.

NicOx recherche actuellement des partenaires pour ce programme de recherche.

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

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive, de formule chimique NO, qui agit à la fois comme messenger chimique intra- et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont démontré que l'oxyde nitrique jouait un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. NicOx a choisi d'exploiter des domaines dans lesquels la libération de l'oxyde nitrique pourrait avoir les propriétés les plus intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments, et ce dans les indications thérapeutiques principales de la Société :

- ***La réduction de l'inflammation.*** L'oxyde nitrique interagit avec de nombreux mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire. Lorsqu'il est délivré de manière contrôlée, en quantité limitée, il peut ainsi réduire l'inflammation du tissu. L'oxyde nitrique endothélial joue donc un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, elle-même impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.
- ***Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.*** Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. En effet, l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux) produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet de contrôler la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération et l'activité de

l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Ce processus, que l'on appelle généralement dysfonctionnement de l'endothélium, un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent en effet que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale et cancer.

- ***Traitement de maladies oculaires comme le glaucome.*** Il existe des preuves expérimentales indiquant que l'oxyde nitrique pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la pression intraoculaire par le biais de mécanismes spécifiques, y compris la relaxation des muscles ciliaires et d'autres structures qui permettent l'évacuation des fluides hors de l'œil. On sait que la pression intraculaire élevée constitue le plus important facteur de risque pour le glaucome.
- ***La prévention et la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.*** L'oxyde nitrique intervient également dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à réduire l'adhésion des leucocytes.

6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

6.2.1 Accords de collaboration

Merck, connu sous le nom de MSD en dehors des Etats-Unis et du Canada

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

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

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

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

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

Ferrer Grupo Internacional SA

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional S.A. un accord de licence et de développement, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées. NicOx recevra des paiements d'étape basés sur la réalisation d'objectifs commerciaux et recevra également des redevances sur les ventes de produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable des futures activités de développement, ainsi que de leur financement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont conclu un amendement à leur accord, en vertu duquel NicOx accorde à Ferrer une option pour obtenir les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de tout produit issu de leur collaboration aux Etats-Unis. Ferrer peut exercer cette option au début des études de phase 2. En contrepartie, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances en plus des paiements stipulés dans le contrat initial. Si

Ferrer décide de sous-licencier ses droits de commercialisation pour les Etats-Unis, NicOx recevra 50% de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, y compris des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances. Selon l'accord amendé, Ferrer possède les droits de commercialisation co-exclusifs pour l'UE (y compris l'Association Européenne de Libre-Echange, AELE) et les droits de commercialisation exclusifs pour l'Amérique Latine, certains pays d'Afrique (y compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), ainsi que l'option pour obtenir les droits de commercialisation exclusifs pour les Etats-Unis. NicOx conserve tous les droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que les droits de co-commercialisation directe pour l'UE et l'AELE. Cet accord n'a généré aucun revenu à ce jour.

NicOx était responsable de la synthèse des composés et coordonne conjointement avec Ferrer le développement préclinique. Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 un candidat au développement, le NCX 1047 (voir § 6.1.5.7). Ferrer conduira et financera l'ensemble du développement. Toutes les activités de recherche et de développement seront sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

Le démarrage des études cliniques pour le NCX 1047 en dermatologie, initialement prévu pour début 2011, a été reporté par Ferrer, et Ferrer n'a pas à ce jour fixé la nouvelle date de soumission du dossier d'IND (Investigational New Drug). Des résultats précliniques encourageants ont été obtenus avec le NCX 1047 et les deux sociétés restent engagées dans leur collaboration.

Bausch + Lomb

En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du BOL-303259-X (précédemment NCX 116), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb effectuera un paiement initial de licence de \$10 millions à NicOx, suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes. NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis.

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

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

Autres Partenariats

En janvier 2010, NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020 (précédemment TPI 1020) suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis. L'accord de licence et de développement entre NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. pour le NCX 1020, un nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde nitrique pour les pathologies respiratoires, avait été signé en octobre 2005. Aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1020.

En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB¹⁹, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites allergiques. La phase 2a de développement clinique d'une formulation sous forme de spray nasal de ce composé utilisant la technologie du NLA d'Orexo AB a été finalisée. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

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

6.2.2 Propriété Intellectuelle

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

6.2.3 Accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod

NicOx a conclu deux accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod.

En novembre 2008, un accord a été signé avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (active pharmaceutical ingredient, API). Selon les termes de cet accord, DSM fournit le principe actif du naproxcinod à des fins commerciales depuis son site de production de chimie fine à Linz, en Autriche. La fabrication de lots commerciaux avait démarré fin 2009, mais suite au refus de la FDA d'approuver la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis, en juillet 2010, des commandes ont été annulées. L'accord avec DSM reste en vigueur malgré ces annulations de commandes.

¹⁹ Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007

Le traitement comptable de l'accord avec DSM figure à la note 3 des comptes consolidés.

En septembre 2008, NicOx a signé un accord exclusif avec Capsugel pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxénod. Sous cet accord, Capsugel est responsable de la formulation et de l'encapsulation du principe actif du naproxénod, 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.

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

6.3 Concurrence

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

Si le naproxénod est approuvé puis commercialisé en Europe et/ou aux Etats-Unis (étant rappelé que la FDA a refusé d'approuver le naproxénod en juillet 2010 et que NicOx prévoit de faire appel de la décision de la FDA au cours du premier trimestre 2011, dans le cadre de la procédure de la FDA concernant le règlement des litiges appelée '*Formal Dispute Resolution*'), il sera 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. Les retraits du rofecoxib (Vioxx®, ventes estimées à \$2,7 milliards en 2004) et du valdecoxib (Bextra®, ventes estimées à \$1,3 milliards en 2004) ont conduit à une augmentation de l'utilisation des AINS traditionnels non-sélectifs.

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

De plus, la société POZEN a développé le VIMOVO™, une combinaison à dose fixe de naproxène et d'ésoméprazole (inhibiteur de la pompe à protons) également dans le but de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. En 2010, le VIMOVO™ a été approuvé par puis mis sur le marché aux Etats-Unis. En Europe, un accord pour son approbation dans le cadre d'une procédure décentralisée a été annoncé en octobre 2010.

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

- La société Horizon Therapeutics a également pour objectif la réduction des effets secondaires gastro-intestinaux des AINS, avec son candidat-médicament phare, le HZT-501. Il s'agit d'une combinaison à dose fixe d'ibuprofène et de famotidine

(antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine) pour lequel Horizon Therapeutics a déposé un dossier de NDA aux Etats-Unis en mars 2010. Une soumission réglementaire est également prévue en Europe. Cette société développe également le HZT-602, une combinaison de naproxène et de famotidine.

- Le CG100649 est un candidat-médicament de la société Crystal Genomics conçu pour inhiber à la fois la COX-2 et l'anhydrase carbonique, en phase 2 de développement clinique.

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

- Lacer (Espagne) développe entre autres le LA419, un composé donneur d'oxyde nitrique pour le traitement des troubles cardiovasculaires ischémiques, actuellement en phase 2.
- Piramal Life Science Ltd (Inde) étudie des dérivés d'AINS donneurs d'oxyde nitrique, avec pour objectif d'identifier des composés présentant une meilleure sécurité d'emploi.
- Renopharm Ltd. (Israël) développe des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de produits naturels.

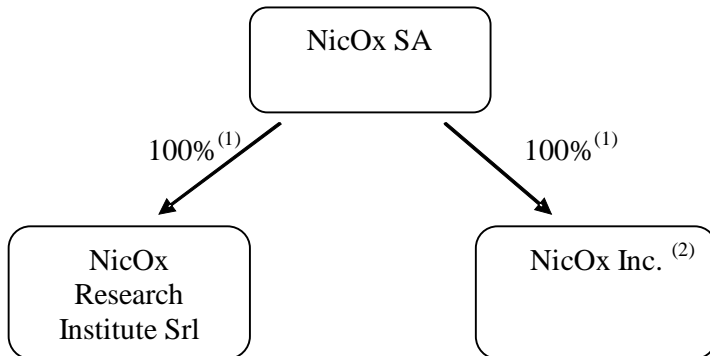
Par ailleurs, à la connaissance du Groupe, au moins trois sociétés ont axé leur activité de recherche et de développement de médicaments autour des rôles biologiques de l'oxyde nitrique : Medinox, Inc. (Etats-Unis), Nioxx (Etats-Unis, Chine) et Vasopharm Biotech GmbH (Allemagne). Cette liste n'est pas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

Enfin, la recherche menée dans l'industrie pharmaceutique et dans les instituts privés et publics va continuer à générer de nouvelles thérapies. On notera en particulier que l'Université d'Alberta conduit activement des programmes de recherche portant sur des dérivés d'AINS donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement potentiel de l'arthrite. Il est également possible que d'autres sociétés développent avec succès des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins chers que ceux de NicOx. De tels concurrents pourraient s'avérer plus efficaces que NicOx en termes de production et de commercialisation de médicaments.

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

7. ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe NicOx



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

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

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

7.2 Description des filiales du Groupe

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

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

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

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

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

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

Les baux des bureaux, qui ne sont pas résiliables par anticipation, resteront en vigueur jusqu'à leur terme (soit jusqu'au 30 avril 2013 pour les locaux du 15 Independence boulevard à Warren NJ et jusqu'au 30 avril 2017 pour les locaux du 20 Independence boulevard à Warren NJ) sauf accord de résiliation anticipée avec les bailleurs. NicOx cherche à conclure

des contrats de sous-location de ces bureaux afin de limiter l'impact financier de ces engagements.

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

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

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 Immobilisations corporelles

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

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

Consommation de ressources en eau et matières premières et énergie du Groupe

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

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

Les activités non sous-traitées de la Société génèrent une consommation en eau et matières premières et énergie standard dans la mesure où elles sont conduites exclusivement dans des bureaux. Il en allait de même des activités de NicOx Inc avant la fermeture de ses bureaux dans le New Jersey et sa mise en sommeil fin août 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Les états financiers consolidés de 2010, approuvés par le conseil d'administration le 23 février 2011, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de NicOx totalise €7,4 millions au 31 décembre 2010 contre €1,1 million au 31 décembre 2009.

Cette augmentation significative du chiffre d'affaires provient de la comptabilisation, au cours du premier trimestre 2010, de €7,4 millions correspondant au paiement initial de licence reçu de Bausch + Lomb suite à la signature d'un accord de licence en mars 2010 allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du BOL-303259-X (NCX 116). Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires dans la mesure où NicOx n'est pas impliquée dans le développement futur du composé objet de cet accord de collaboration. Aucun chiffre d'affaires n'a été reconnu au cours du quatrième trimestre 2010.

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

Les frais de recherche et développement et les frais généraux, administratifs et commerciaux totalisent €47,9 millions en 2010 contre €66,7 millions en 2009. Cette diminution de 28%, principalement intervenue au cours du second semestre 2010, résulte de la décision de la FDA de ne pas approuver le dossier de NDA du naproxcinod aux Etats-Unis en juillet 2010. En 2010, 73 % de ces charges sont imputables à des dépenses de recherche et développement, comparé à 78% en 2009, et 27 % à des frais administratifs et commerciaux, comparé à 22 % en 2009.

Les frais de recherche et de développement ont diminué de 32% et totalisent €35,2 millions en 2010 contre €51,7 millions en 2009. En 2010, les frais de recherche et développement correspondent principalement à (i) des dépenses de personnel en relation avec les dossiers réglementaires de New Drug Application (NDA) et de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxcinod soumis respectivement aux Etats-Unis et en Europe ; et (ii) des dépenses d'investissement concernant les installations du fournisseur DSM dédiées à la fabrication du principe actif du naproxcinod pour augmenter la capacité et la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement. Suite à la décision de la FDA, en juillet 2010, de ne pas approuver le dossier du naproxcinod, des indemnités d'un montant de €6,9 millions concernant l'annulation des commandes passées avec les fournisseurs impliqués dans la fabrication du naproxcinod ont été reconnues en frais de recherche et développement dans les comptes en 2010. NicOx employait 54 personnes en recherche et développement au 31 décembre 2010, contre 89 salariés au 31 décembre 2009. Cette diminution significative des effectifs en recherche et développement résulte de la restructuration des activités de la Société au second semestre 2010, notamment de son siège social en France et de sa filiale italienne.

Les frais généraux et administratifs sont de €5,4 millions en 2010 contre €6,4 millions en 2009 et incluent les dépenses de personnel administratif et financier ainsi que les rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux, y compris les attributions d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions. Les frais commerciaux

totalisent €7,4 millions en 2010 contre €8,6 millions en 2009 et correspondent aux activités de recherche et d'analyse de marché réalisées au cours du premier semestre 2010 pour le naproxinod et aux activités de business development et de communication. NicOx employait 23 personnes au sein de ses services généraux, administratifs et commerciaux au 31 décembre 2010, contre 39 salariés à la même date en 2009. La diminution des frais commerciaux et de l'effectif des services généraux, administratifs et commerciaux est directement liée à la fermeture des bureaux américains de NicOx en août 2010, suite à la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxinod.

Autres produits

Les autres produits s'élèvent à €2,2 millions en 2010 contre €3,6 millions en 2009. Les autres produits correspondent principalement aux subventions d'exploitation provenant du crédit d'impôt recherche en France et en Italie.

Autres charges

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

Résultat opérationnel

La perte opérationnelle s'établit à €44,0 millions en 2010 contre €62,0 millions en 2009.

Autres résultats

Le produit financier net s'élève à €0,4 million en 2010 contre €1,5 million en 2009 et résulte essentiellement de la rémunération des placements de trésorerie de la Société.

La charge d'impôt sur le résultat comptabilisée par NicOx en 2010 provient des impôts de ses filiales américaine et italienne et s'élève à €0,3 million, contre un produit d'impôt de €0,2 million en 2009.

Perte nette de la période

Le total de la perte nette de la période est de €44,0 millions en 2010 contre €60,4 millions en 2009. Malgré le paiement d'indemnités liées à l'annulation de certaines activités de fabrication du naproxinod, le coût de la fermeture des bureaux américains et les montants provisionnés pour la restructuration des entités françaises et italiennes ; la diminution de la perte nette en 2010 comparée à 2009 s'explique notamment par (i) une augmentation significative du chiffre d'affaires reconnu au cours de la période suite au paiement initial de licence reçu de Bausch + Lomb et (ii) la décision de ne pas engager certaines des dépenses

prévues en relation avec la préparation de la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis, suite à la décision de la FDA de ne pas approuver le naproxcinod.

Etat de la situation financière consolidée

Les dettes engagées par la Société sont principalement des dettes opérationnelles à court terme. Au 31 décembre 2010, ses dettes courantes ont atteint €7,7 millions, incluant €2,8 millions de provisions pour autres passifs au titre des coûts de restructuration provisionnés, €2,0 millions au titre de dettes payables aux fournisseurs et consultants externes, €1,2 million au titre des rémunérations des salariés, €1,5 million au titre des taxes et impôts dus et €0,2 million au titre des autres dettes.

Au 31 décembre 2010, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société sont de €107,3 millions, contre €148,3 millions au 31 décembre 2009. Fin 2009, la Société a réalisé une augmentation de capital en deux étapes et a reçu un total de €94,6 millions correspondant au produit total net des opérations suivantes : €29,4 millions d'un placement privé d'actions réalisé auprès d'investisseurs institutionnels le 23 novembre 2009 et de €65,2 millions d'une augmentation de capital avec droit préférentiel de souscription réalisée le 23 décembre 2009.

Principales données financières consolidés :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)		
Chiffre d'affaires	7 423	1 119
Coût des ventes.....	-	(75)
Frais de recherche et développement.....	(35 161)	(51 673)
Frais administratifs.....	(5 364)	(6 415)
Frais commerciaux.....	(7 389)	(8 582)
Autres produits.....	2 157	3 641
Autres charges.....	(5 663)	-
Perte opérationnelle.....	(43 997)	(61 985)
Produits financiers	475	1 637
Charges financières.....	(95)	(159)
Perte avant impôts sur le résultat.....	(43 617)	(60 507)
Charge d'impôt sur le résultat.....	(334)	157
Perte nette de l'exercice.....	(43 951)	(60 350)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....	23	(8)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts	23	(8)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(43 928)	(60 358)
Revenant :		
- Aux actionnaires de la société	(43 928)	(60 358)
- Aux intérêts minoritaires.....	-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	(0,61)	(1,20)

Principales données financières pour NicOx SA :

COMPTE DE RESULTAT	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	-	27 714	36 801
Production vendue (services)	-	315 401	1 359 558
CHIFFRE D'AFFAIRES		343 115	1 396 359
Subvention d'exploitation		-	-
Redevances pour concessions de brevet		-	-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		90 097	104 842
Autres produits - redevances pour concessions de brevet		7 590 188	380 271
PRODUITS D'EXPLOITATION		8 023 400	1 881 472
Achat de marchandises		(27 714)	(10 844 319)
Autres achats et charges externes		(30 849 494)	(33 471 540)
Impôts, taxes et versements assimilés		(374 627)	(329 072)
Salaires et traitements		(6 588 836)	(6 343 255)
Charges sociales		(2 390 715)	(2 899 364)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(403 592)	(381 713)
Dotations aux provisions sur immobilisations		(64 896)	(6 000 000)
Dotations aux provisions sur actif circulant		(153 836)	-
Dotations aux provisions pour risques & charges		(119 507)	(163 544)
Autres charges		(245 718)	(310 267)
CHARGES D'EXPLOITATION		(41 218 935)	(60 743 074)
RESULTAT D'EXPLOITATION		(33 195 535)	(58 861 602)
Autres intérêts et produits assimilés		-	34 086
Reprises sur provisions et transferts de charges		46 353	1 041 549
Différences positives de change		387 577	507 951
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement		304 560	664 316
Dotations financières aux amortissements et provisions		(274)	(46 353)
Intérêts et charges assimilées		(82 156)	(50 386)
Différences négatives de change		(677 318)	(567 803)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		-	(28 875)
RESULTAT FINANCIER		(21 258)	1 554 485
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(33 216 793)	(57 307 117)
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion		1 156	-
Produits exceptionnels sur opérations en Capital		736	-
Reprises sur provision et transfert de charges		-	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(10 234 003)	(132 508)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital		(4 699)	-
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		(1 877 868)	-

RESULTAT EXCEPTIONNEL	(12 114 678)	(132 508)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)	2 123 406	2 014 864
TOTAL DES PRODUITS	8 763 782	4 129 374
TOTAL DES CHARGES	(51 971 847)	(59 554 135)
PERTE	(43 208 065)	(55 424 761)

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 €7,4 millions en 2010 contre €1,1 millions en 2009.

La perte courante avant impôts au 31 décembre 2010 s'établit à €33,2 millions contre €57,3 millions au 31 décembre 2009. La perte nette de la Société au 31 décembre 2010 s'élève à €43,2 millions, contre €55,4 millions au 31 décembre 2009.

Affectation du résultat de l'exercice

Conformément à la loi et aux statuts de la Société, la perte de l'exercice de €43,2 millions devrait être affectée en totalité au compte « report à nouveau » qui présenterait ainsi un solde négatif de €300,2 millions.

Dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions de l'article 223 Quater du Code général des impôts, les comptes de l'exercice écoulé prennent en compte des charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés (amortissements excédentaires), visées par l'article 39-4 du Code général des impôts, pour un montant total de €39 350.

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 €245 000. A ce titre, €123 752 (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 2010, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Au 31 décembre 2010					Total
	(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	
Solde des dettes fournisseurs	612 848	139 631	5 385	10 869	14 317	783 050

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

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

10.1.1 Sources de financement

10.1.1.1 Financement par le capital

Voir également notes 2.9 et 12 en annexe aux comptes consolidés 2010 au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

Depuis son introduction en bourse, la Société s'est essentiellement financée par des levées de fonds dans le cadre de placements privés et publics sur Euronext. La Société n'a perçu à ce jour aucun revenu tiré de la vente de produits dans la mesure où elle n'a pas encore commercialisé de candidats-médicaments et les paiements qu'elle a reçus de partenaires stratégiques dans le cadre d'accords de collaboration ne suffisent pas à couvrir ses charges opérationnelles.

Au 31 décembre 2010 la trésorerie et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élèvent à €107 335 000 contre €148 275 000 au 31 décembre 2009. Ces fonds proviennent principalement des levées de fonds suivantes :

- Ø 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.
- Ø Une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription d'un montant de 129,7 millions d'euros bruts réalisée en février 2007

Ces deux opérations successives ont fourni des ressources significatives pour finaliser le développement du naproxcinod et pour constituer les dossiers d'enregistrement de ce candidat médicament auprès des autorités réglementaires américaine (FDA) et européenne (EMA). Ces fonds ont également permis à la Société de consolider son infrastructure de recherche et développement et de financer les activités de recherche et d'analyse de marché pour le naproxcinod.

La politique de gestion du capital de la Société est décrite en note 19 de annexe aux comptes consolidés 2010 au paragraphe 20.3 du présent document.

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 Flux de trésorerie

Voir également l'état consolidé des flux de trésorerie des comptes consolidés 2010 au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

En 2010, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à €(40 797 000) contre €(49 863 000) en 2009. La trésorerie provenant des activités opérationnelles s'est élevée à €(38 640 000) en 2010 (en tenant compte tenu des revenus versés par Baush + Lomb pour un montant de €7 423 000), contre €(54 089 000) en 2009. Cette diminution significative de la consommation de trésorerie en 2010 s'explique par l'arrêt des activités pré-commerciales au Etats-Unis en septembre 2010 suite à la décision de la FDA de ne pas autoriser la mise sur le marché du naproxcinod, et par l'arrêt de dépenses liées à la fabrication de principe actif de ce candidat médicament. La variation du besoin en fonds de roulement est restée stable en 2010 par rapport à 2009. La variation des autres opérations non monétaires est significativement moins importante en 2010 qu'en 2009, respectivement €1 002 000 contre €6 238 000, du fait :

- Ø de l'absence d'attribution de bons de souscription d'actions aux administrateurs de la Société en 2010,
- Ø de l'impact des annulations des paiements en actions pour les salariés concernées par la restructuration du Groupe.
- Ø de l'annulation des options de souscription d'actions et actions gratuites attribuées en 2010 aux salariés et à un administrateur de la Société. les attributions réalisées en 2010 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010 que les objectifs de la Société fixés pour 2010 n'avaient été atteints à hauteur de 20% seulement.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à €(762 000) contre €12 402 000. En 2010 les flux d'investissements concernent des acquisitions d'immobilisations. En 2009, les flux d'investissements sont essentiellement composés de plus values de cessions d'instruments financiers arrivés à échéance pour un montant de €14 975 000. La Société a cessé d'investir sur ce type de placements depuis 2009.

10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement

Les flux de trésorerie net liés aux activités de financement se sont élevés à €609 000 en 2010 contre €95 810 000 en 2009. En 2009, la Société a procédé à une levée de fonds d'un montant brut de 100 millions d'euros décrite dans le paragraphe 10.1.1.1 Financement par le capital du présent chapitre.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Recherche et développement

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

NicOx a organisé ses activités de Recherche et Développement avec pour objectif de permettre un développement efficace de candidats-médicaments avec un maximum de flexibilité et une utilisation rationnelle des ressources. En juillet 2007, le Dr. Pascal Pfister a été recruté en qualité de *Chief Scientific Officer*, responsable de l'ensemble des activités de Recherche et Développement (R&D) de NicOx, notamment des départements de la Recherche, des Affaires Réglementaires, du Développement Clinique et des Affaires Médicales. Le Dr. Pfister dispose d'une expérience de 19 ans au sein de Novartis & Sandoz en France, aux Etats-Unis et au siège social en Suisse. Ennio Ongini, Vice-président de la Recherche et Philippe Serrano, Vice-président des Affaires réglementaires et de la sécurité gèrent les opérations dans leurs domaines de responsabilités.

La Société a constitué des équipes de projet multi-compétences responsables de la conception de la stratégie et de l'exécution de tous les aspects des programmes pour les nouvelles entités moléculaires (NEMs) de son portefeuille. La Société externalise la majorité de la recherche préclinique, du développement et des essais cliniques auprès d'un réseau d'instituts de recherche, d'organismes de recherche clinique renommés et de *Contract Research Organizations* (CRO) spécialisées. Cette approche permet à la Société de travailler avec des instituts de recherche et de développement réputés, sans mettre en place une infrastructure interne trop lourde. La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2010 43,9% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

NicOx Srl, centre de recherche du Groupe au nord de Milan (Italie) dispose de capacités internes de Recherche et Développement préclinique (toxicologie, pharmacocinétique) et travaille en collaboration avec des réseaux extérieurs (universités et centres de recherche internationaux). Ces laboratoires permettent au Groupe d'optimiser la découverte et la caractérisation de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique et de mieux concevoir les candidats-médicaments. Les activités liées à la propriété intellectuelle (brevets) sont gérées par le centre de recherche de Milan.

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

	R&D (en millier d'euros)	Pourcentage des dépenses opérationnelles
2010	35 161	73,4 (1)
2009	51 673	77,5
2008	74 281	86

(1) 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 qui est dirigé depuis 2002 par un ancien conseil en propriété industrielle. 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-ulcèreux 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.

En avril 2009, NicOx a acquis le portefeuille de brevets non-licencié de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique concernant un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines principaux de NicOx, les maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques, étant précisé que NicOx n'a acquit aucun droit relatif au BiDiI (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 2010, le portefeuille de brevets du Groupe comprend plus de 530 brevets délivrés et plus de 400 demandes de brevets. Aux Etats Unis, le portefeuille de brevets de NicOx comprend au moins 44 brevets délivrés et au moins 46 demandes de brevets. Au moins 17 brevets européens ont été délivrés par l'OEB et ont été

validés dans les principaux pays européens. Au moins 35 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 1 046 000 euros en 2010.

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 2011 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 2010 ainsi que tout autre mandat exercé au cours des cinq dernières années figure en annexe au présent document de référence. Il est précisé que Monsieur Frank Baldino est décédé le 16 décembre 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'ACTION NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Michele GARUFI 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	PDG	Administrateur	Scharper	SpA	Italie	Administrateur de LICA AS	761,057
				Président du Conseil d'administration	Relivia	Srl	Italie	Administrateur de Novuspharma	
								Administrateur de Novexel SA (France) jusqu'en mars 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	Pays du siège social		
Göran ANDO 03/06/1949	20/12/2004	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Administrateur	EDBI Pte (Anciennement Bio One Capital Pte)	Ltd	République de Singapour	Administrateur de Decode Genetics Inc. (Islande) jusqu'en mars 2006	-
				Administrateur	Novo	A/S	Danemark	Administrateur de Elan Corporation Plc. (Irlande) de mai 2005 à décembre 2006	
				Administrateur	EUSA Pharma	Inc	Angleterre	Administrateur de ABio (République de Singapour) de 2003 à 2007	
				Conseiller Sénior	Essex Woodlands Health Ventures UK	Ltd	Royaume Uni	Président du Conseil d'administration de Trigen Ltd (Royaume-Uni) jusqu'en décembre 2006	
				Vice Président du Conseil d'administration	Novo Nordisk	A/S	Danemark	Membre du Conseil scientifique de CBio Pty (Australie) jusqu'en octobre 2006	
				Président du Conseil Scientifique	SWMF (South West Michigan First) Life Science Venture Fund GP	LLP	USA	Membre du Conseil scientifique de Healthcap AB (Suède) jusqu'en décembre 2006	
				Vice Président du Conseil d'administration	S*Bio	Ltd	République de Singapour	Président du Conseil d'administration de Inion Oy (Finlande)	
				Administrateur	CBio	Ltd	Australie	Administrateur de KDII, société suédoise	
				Membre du Conseil Scientifique	H. Lundbeck	A/S	Danemark	Membre du Conseil Scientifique - Schering Plough jusqu'en novembre 2009	
				Administrateur	Molecular Partners		Suisse	Administrateur de Enzon Pharmaceuticals jusqu'en août 2009	
				Administrateur	Chroma Therapeutics		Royaume Uni	Président du Conseil d'administration de Novexel (France) jusqu'en mars 2010	
				Administrateur	Archimedes Pharma		Royaume Uni		
Membre du Conseil Scientifique	Bausch & Lomb		Etats-Unis						

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		
Frank, Jr. BALDINO 10/05/1953 <u>M. Baldino est décédé le 16 décembre 2010</u>	07/03/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010	Administrateur	Président Directeur Général et Président du Conseil d'administration	Cephalon	Inc	USA	Administrateur de Biotechnology Industry Organization (BIO) – USA- jusqu'en 2007	1
				Administrateur et membre du Comité des rémunérations	Acusphere	Inc	USA	Administrateur et membre du Comité d'audit de Viropharma Inc (USA) jusqu'en 2007	
				Administrateur	Valeritas	Inc	USA	Administrateur de PhRMA (USA) jusqu'en 2010	
				Administrateur	ViroPharma	Inc	USA		
				Trustee	Franklin Institute	-	USA		
				Trustee	Temple University Board of Trustees	Université	USA		
				Administrateur	BioAdvance	-	USA		
				Administrateur	Quaker BioVentures, LP	-	USA		
				Trustee – Division du sommeil	Harvard Medical School	Université	USA		
				Consultant	HealthCap Fund / Odlander, Fredrikson & Co	Privée	Suède		
				Consultant	MPM Asset Management / MPM BioVentures IV	Privée	USA		
Administrateur	PA Biotechnology	Association	USA						

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

MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	MANDATS AU SEIN DE LA SOCIETE			MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS AU GROUPE EXERCES A LA DATE DU DOCUMENT DE REFERENCE				MANDATS ET FONCTIONS EXTERIEURS ECHUS EXERCES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	NOMBRE D' ACTIONS NICOX DETENUES
	Nom - Prénom / date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique		
Vaughn KAILIAN 10/07/1944	29/06/2001	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2012	Administrateur	Administrateur	Cephalon	Inc	USA	Président de Ikaria jusqu'en 2006	1
				Président	Cerimon	Inc	USA	Président de ViaCell jusqu'en 2007	
				Administrateur	Deerhaven Partners	-	USA	Administrateur de Windhover Information jusqu'en 2008	
				Administrateur	Xanodyne	Inc	USA	Administrateur de Memory Pharmaceutical jusqu'en janvier 2009	
				Administrateur	Bio Ventures for Global Health		USA	Président de Elixir Pharmaceuticals Inc (USA) jusqu'en 2010	
				Associé principal Président	MPM Capital Valeritas	LLC Inc.	USA USA	Administrateur de New England Healthcare Institute (USA) jusqu'en 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		
LABBE Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2015	Administrateur	Président Directeur Général	SpePharm Holdings	B.V.	Pays-Bas	Administrateur d'Unither SA (France) de 2005 à 2006	-
				Administrateur	Transgène	SA	France	Président du Conseil de Surveillance d'Agendia B.V. (Pays-Bas) de 2005 à 2006	
				Administrateur (mandat ayant pris fin en 2010)	Cavadis	B.V.	Pays-Bas	Administrateur de LTK Farma (France) de 2006 à 2007	
				Administrateur (mandat ayant pris fin en 2010)	Libragen	SA	France	<i>Chief Operating Officer</i> et membre du Conseil d'administration de Prostrakan Ltd (Royaume-Uni) de 2004 à 2005	
								Administrateur de Drug Abuse Sciences (France) de 2005 à 2009	

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 Administrateur de Bavarian Nordic A/S (Danemark) de 1997 à 2006 Directeur scientifique NeuroSearch A/S de 2006 à 2008 Président du Conseil d'administration NsGene A/S de 1999 à 2008 Administrateur de Pharmexa A/S (Danemark) de 1997 à 2009 Président du Conseil d'administration de Gudme Raaschou Healthcare Invest A/S de 2003 à 2010	13 853
				Administrateur	Effector A/S	A/S	Danemark		
				Administrateur	SPAGO Imaging	AB	Suède		
				Consultant Sénior	NeuroSearch	A/S	Danemark		

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

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

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

Comité de direction

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

<u>Nom (âge)</u>	<u>Date d'entrée en fonction</u>	<u>Fonctions occupées au sein du groupe NicOx</u>
Michele Garufi (57)	1996	Président Directeur Général
Pascal Pfister (52)	2007	Chief Scientific Officer
Eric Castaldi (46)	1998	Directeur Financier
Gavin Spencer (41)	2005	Vice President Business Development
Elizabeth Robinson (55)	2006	Président de NicOx Research Institute Srl.

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

Il est précisé que Sanjiv Sharma, qui occupait la fonction de Vice Président Commercial Affairs au sein de NicOx Inc, était membre du Comité de direction jusqu'au 31 août 2010, date à laquelle l'activité de NicOx Inc. à Warren dans le New Jersey a été mise en sommeil. Cette fermeture est intervenue après examen des besoins du Groupe à la suite de la décision de la FDA de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis.

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 » et du groupe « First Generation » en Italie. Elle est membre de la Commission Fulbright en Italie et administrateur de la Société Biogenera.

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

Pascal Pfister est Chief Scientific Officer et responsable global de la recherche et du développement. Il est Docteur en médecine, diplômé de la faculté de médecine Necker de l'Université René Descartes à Paris et diplômé de médecine pharmaceutique. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, le Dr. Pfister a effectué un post-doctorat au cours duquel il a étudié les médicaments affectant le métabolisme des lipides à l'Institut de Recherche Clinique de Montréal au Canada. La carrière de dirigeant du Dr. Pascal Pfister compte 19 années passées au sein des laboratoires pharmaceutiques Sandoz puis Novartis en France, en Suisse et aux Etats-Unis où il a occupé des postes à responsabilité croissante dans divers domaines thérapeutiques, notamment ceux des maladies inflammatoires et cardiométaboliques. Avant de rejoindre NicOx en juillet 2007, il était Vice-Président « Global Therapeutic Area Head for Respiratory & Dermatology, Clinical Development & Medical Affairs » et était chargé de diriger une équipe importante répartie à travers l'Europe et les Etats-Unis. Il a participé avec succès au développement puis à la mise sur le marché et aux activités de marketing de plusieurs médicaments dont Lescol (fluvastatine) pour le traitement de l'hypercholestérolémie et Foradil et Xolair pour le traitement de l'asthme. Le Dr. Pfister a par ailleurs été activement impliqué dans des procédures d'optimisation des dernières étapes des programmes de développement du Starlix, un médicament pour le traitement du diabète de type 2 et du Prexige, un inhibiteur de la COX-2 pour le traitement de l'arthrose. Il a dirigé les équipes de support médical du lancement d'Elidel pour la dermatite atopique, de Zelnorm pour le traitement du syndrome du colon irritable aux Etats-Unis et au niveau international de Myfortic et Certican pour la prévention du rejet de la greffe d'organe.

Gavin Spencer est Vice President Business Development. Le Dr. Spencer est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen en Ecosse. Il dispose de plus de 16 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, notamment dans le développement de produits, la recherche, l'évaluation et la concession de licences de nouvelles technologies, le management des alliances, les communications et l'évaluation des fusions et acquisitions. Avant de rejoindre NicOx en 2005, le Dr. Spencer était Senior Manager, New Technologies and Product Innovation au sein de Novartis Consumer Health, à Nyon, en Suisse, où il était responsable de la recherche, l'évaluation et la gestion de la faisabilité du développement de nouvelles technologies. Précédemment, il a travaillé 7 ans chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits.

Sanjiv Sharma a été Vice Président Senior des Affaires Commerciales et membre du Comité de direction de NicOx jusqu'au 31 août 2010, date à laquelle l'activité de NicOx Inc a été mise en sommeil suite à la décision de la FDA, en juillet 2010, de ne pas approuver la mise sur le marché du naproxénod. Sanjiv Sharma a obtenu un MBA en 1997 de la « Richard Ivey School of Business » à l'Université de Western Ontario au Canada et a été désigné en qualité de « Ivey Scholar for Scholastic Excellence ». Il a une solide expérience dans l'industrie pharmaceutique, particulièrement dans le lancement de nouveaux produits, le marketing et le management des ventes. Avant de rejoindre NicOx en avril 2007, M. Sharma dirigeait le « Strategic Marketing & Business Analysis » au sein de Biovail Pharmaceuticals Inc. aux Etats-Unis où il était responsable de la commercialisation des nouveaux produits et du management stratégique du cycle de vie des médicaments dans cinq domaines thérapeutiques. Il a notamment géré la franchise d'Ultram ER pour le traitement de la douleur chronique chez l'adulte et celle de Wellbutrin pour le traitement de la dépression. Auparavant, il avait travaillé pour Sanofi-Aventis et pour les sociétés desquelles elle est issue, à différents postes de responsabilité croissante jusqu'à sa nomination en qualité de Directeur Commercialisation des Nouveaux Produits ; Métabolisme & Cardiovasculaire ; Marketing Mondial. Il a joué un rôle significatif dans la mise sur le marché réussie, la commercialisation ou le management

du cycle de vie de nombreux produits aux Etats-Unis, au Canada et dans le monde, tels qu'Actonel pour le traitement de l'ostéoporose et Cardizem, Lovenx, Altace pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

Conseil Scientifique et Comités de consultation ad hoc

Conseil scientifique

Lors de sa séance du 21 décembre 2010, le Conseil d'administration a décidé de supprimer le Conseil scientifique de la Société et d'avoir recours à des réunions de comités *ad hoc* pour répondre au fur et à mesure aux besoins spécifiques de la Société.

Le Conseil scientifique avait pour fonction de conseiller la Société dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement pourrait être poursuivi et promouvoir les contacts avec les principaux centres et experts. Le Conseil scientifique était constitué des membres suivants : le Professeur Ménard, le Professeur Moncada, le Professeur FitzGerald, le Professeur Schnitzer et le Professeur Samuelsson. Il était présidé par le Professeur Samuelsson qui est par ailleurs administrateur de la Société.

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

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

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

Le Professeur Schnitzer est Professeur de Rhumatologie et Doyen assistant pour les études cliniques à l'Université Feinberg de Chicago (Etats-Unis). Auparavant, il a été, au sein du département de médecine interne du centre médical Rush-Presbyterian-St. Luke's à Chicago, Professeur et Directeur de la section Rumathologie, Directeur de la section de médecine gériatrique et co-directeur du Centre de Recherche sur la Santé et le Vieillissement. Il a également été Directeur médical et consultant de nombreuses institutions, notamment du Centre médical Johnston R. Bowman pour les Personnes Agées et du Centre de Réhabilitation Marianjoy. Il a obtenu des licences de lettres et de médecine respectivement des Universités de Princeton et de Harvard. Il a achevé son internat et sa période de spécialisation au Johns Hopkins Hospital à Baltimore, Maryland. Il a écrit plus de 100 articles, chapitres de livres et résumés relatifs à l'arthrose et à la gestion de la douleur. Il a été publié dans de nombreuses revues médicales, notamment *New England Journal of Medicine*, *American Journal of Medicine*, *Arthritis and Rheumatism*, *Journal of Rheumatology*, *Journal of Virology*, *Clinical Therapeutics*, etc. Il a également participé au *Cecil Textbook of Medicine*, manuel faisant autorité dans le cadre des études de médecine. Le Professeur Schnitzer intervient également pour la Société en qualité de consultant et, dans ce cadre, participe activement à l'élaboration de la stratégie de développement clinique des composés NicOx, notamment du développement en phase 3 du naproxcinod, et à la définition des profils produit des composés.

Au cours de l'année 2010, le Conseil scientifique de la Société s'est réuni une fois, le 10 juin 2010. Lors de cette réunion, le Comité scientifique a notamment examiné les programmes de recherche de la Société, notamment ceux connexes au naproxcinod ; les commentaires de nature scientifique émis par les autorités réglementaires sur le naproxcinod ; des problématiques liées aux activités précliniques et de recherche de la plateforme technologique.

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 2010, quinze réunions de Comités de consultation ad hoc ont été organisées concernant le naproxcinod, réunissant des experts dans les domaines de la rhumatologie, cardiologie, néphrologie, gastro-entérologie ainsi que des spécialistes de la douleur et des chirurgiens orthopédiques. Des médecins généralistes ainsi que des spécialistes de « Managed Care » (prestations de soins/assurance maladie aux Etats-Unis) ont également été consultés.

Les résultats émanant des études cliniques ont été présentés aux experts, et les thèmes suivants ont été abordés : discussions autour du mécanisme d'action des composés donneurs d'oxyde nitrique et les axes de communication correspondant pouvant être utilisés pour le naproxcinod, revue des recommandations (EULAR, ACR, OARSI...) concernant le traitement de l'arthrose, évaluation des pratiques de prescription, point de vue de médecins généralistes, discussions autour des caractéristiques du produit.

De plus, des experts ont été consultés lors de conférences scientifiques aux Etats-Unis et en Europe:

- pendant l'ACC (American College of Cardiology), l'ASH (American Society of Hypertension), l'ESH (European Society of Hypertension), et l'ISHIB (International Society on Hypertension in Blacks) concernant les domaines cardiovasculaires,
- pendant l'EULAR (European League Against Rheumatism) concernant le domaine de la rhumatologie,
- Pendant l'ACP (American College of Physicians) pour avoir le point de vue de médecins généralistes.

La décision de la FDA, fin juillet 2010, de ne pas approuver le dossier de NDA du naproxinod pour les Etats-Unis, a conduit la Société à limiter, depuis lors, sa participation à des conférences scientifiques.

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.

Il est précisé que Göran Ando, administrateur de NicOx, est membre du Comité scientifique de Bausch+Lomb, société à laquelle NicOx est liée par un accord de licence. Monsieur Ando a précisé à cet égard que le Comité scientifique de Bausch+Lomb est un organe consultatif qui n'a pas de pouvoir de décision quant aux programmes de Bausch+Lomb.

Le contrat de consultant conclu avec Bengt Samuelsson le 25 février 2009 portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société expire le 28 février 2011. Il ne sera pas renouvelé.

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

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

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

15.1 Rémunération des mandataires sociaux

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

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

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures hors paiement en actions versés par la Société au titre de 2010 aux mandataires sociaux de NicOx SA en fonction pendant l'année 2010 (8 personnes, étant précisé qu'un mandataire social, Monsieur Frank Baldino, est décédé le 16 décembre 2010) s'est élevé à environ € 1 062 615 (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 2009	Exercice 2010
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	483 788€	336 009€
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	74 452€	-
TOTAL	558 240€	336 009

<i>Tableau récapitulatif des rémunérations</i>				
Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2009		Exercice 2010	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
-rémunération fixe	330 000€	330 000€	330 000€	330 000 €
-rémunération variable	148 500€	148 500€ ⁽¹⁾	Néant	Néant
-rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
-jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
-avantages en nature ⁽²⁾	5 288€	5 288€	6 009 €	6 009 €
TOTAL	483 788€	483 788€	336 009€	336 009€

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

(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 01/06/2005 jusqu'à l'Assemblée statuant sur les comptes au 31/12/2010		X		X	X (cf. 16.1)			X

Le Conseil d'administration a par ailleurs décidé le 21 décembre 2010 de maintenir inchangée la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'année 2011, à €330 000, et a décidé qu'à cette rémunération fixe pourrait s'ajouter un bonus pouvant atteindre 50% du montant de la rémunération fixe, qui sera calculé en fonction de l'atteinte des objectifs pondérés de la Société pour 2011 tels qu'arrêtés par le Conseil d'administration. Par ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de renouveler en 2011 le bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction et d'un emplacement de parking à Milan. Ces avantages en nature ont représenté €6 009 en 2010, €5 288 en 2009.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le Conseil d'administration a décidé, en tenant compte du fait que Michele Garufi est un fondateur de la Société et qu'il a été Président Directeur Général de la Société depuis son immatriculation en 1996, que l'engagement actuellement en vigueur était approprié et raisonnable et qu'il ne serait dès lors pas apporté de modification à l'engagement en vigueur, nonobstant le fait que cet engagement 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 2010, le Conseil d'administration n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à des mandataires sociaux de la Société.

Le seul mandataire social de la Société ayant reçu, au cours des exercices précédents, des options de souscription d'actions est Michele Garufi, Président Directeur Général. Il n'a pas été attribué d'options d'achat d'actions. Le tableau ci-dessous présente les options de souscription d'actions en circulation au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

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

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

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

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

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

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le Conseil d'administration a attribué, le 17 février 2010, au profit de Michele Garufi, Président Directeur Général, un total de 55 000 actions gratuites, étant précisé que l'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2011, que les objectifs Société pour 2010 et 2011 aient été atteints pour au moins 70%.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010, ayant constaté que les objectifs Société pour 2010 n'ont été atteints qu'à hauteur de 20%, les droits portant sur les actions gratuites attribuées le 17 février 2010 au bénéfice du Président Directeur Général sont devenus caducs, et ce sans qu'il soit nécessaire d'attendre de savoir si les objectifs Société pour 2011 seront ou non atteints pour au moins 70%.

Il est précisé que les actions gratuites attribuées le 17 février 2010, droits aujourd'hui annulés, étaient soumises à une période d'acquisition de 4 ans et que 10% de ces actions auraient dû être conservées par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions. Il est par ailleurs précisé, que le Conseil d'administration avait décidé, Michele Garufi ne prenant pas part au vote, que l'attribution des dites 55 000 actions n'était pas conditionnée à l'achat d'actions supplémentaires compte tenu du nombre d'actions de la Société qu'il détient par ailleurs.

Actions gratuites attribuées à Michele Garufi au cours de l'exercice 2010						
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°4 17/02/2010	55 000	- ⁽¹⁾	- ⁽¹⁾	- ⁽¹⁾	Attribution qui 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%
TOTAL		55 000				

(1) Le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 a constaté que les droits portant sur les actions gratuites attribuées 17 février 2010 au bénéfice du Président Directeur Général 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%.

HISTORIQUE AU 31 DECEMBRE 2010 DES ATTRIBUTIONS D' ACTIONS GRATUITES AUX MANDATAIRES SOCIAUX (MICHELE GARUFI, PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL)				
	Plan n°1	Plan n°2 ⁽¹⁾	Plan n°3 ⁽²⁾	Plan n°4 ⁽⁴⁾
Date d'assemblée	22 mai 2007	22 mai 2007	22 mai 2007	17 juin 2009
Date du conseil d'administration	23 mai 2007	23 janvier 2008	22 janvier 2009	17 février 2010
Nombre total d'actions gratuites attribuées	53 500	37 000	37 000	55 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	22 mai 2011	23 janvier 2012	22 janvier 2013	- (4)
Date de disponibilité	23 mai 2011 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	23 janvier 2012 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	22 janvier 2013 pour 90% des actions, et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	-
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2010	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées	0	0	0	0
Actions gratuites restantes en fin d'exercice	60 508 ⁽³⁾	41 847 ⁽³⁾	41 847 ⁽³⁾	0

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

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

(3) Dans le contexte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 23 décembre 2009, conformément aux dispositions du règlement du plan d'actions gratuite, les actions gratuites 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%.

15.1.2 Autres mandataires sociaux

Rémunération des autres mandataires sociaux

Les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices 2009 et 2010 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 2009	Montants versés au cours de l'exercice 2010
Jean-Luc Bélingard		
Jetons de présence	60 000 € ⁽²⁾	60 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Bengt Samuelsson		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	30 000 € ⁽¹⁾	30 000 € ⁽⁴⁾
Frank Baldino		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Jörgen Buus Lassen		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Vaughn Kailian		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
Göran Ando		
Jetons de présence	50 000 € ⁽²⁾	50 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	340 000 €	340 000 €

(1) 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 31 janvier 2008.

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

(3) Jetons de présence attribués au titre de l'exercice 2009 et versés en 2010.

(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.

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa séance du 21 décembre 2010, a fixé à € 35 000 le montant des jetons de présence au titre de l'année 2010 à verser à Bengt Samuelsson, Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen, Vaughn Kailian, Göran Ando, Jean-François Labbé et à la succession de Frank Baldino, décédé le 16 décembre 2010.

Par ailleurs, le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €69 723 en 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(6) 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.

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 2010 attribué aux membres du comité de direction (5 personnes dont 1 administrateur), s'est élevé à €2 127 000 sur l'exercice 2010, incluant la valorisation d'actions gratuites pour un montant de €721 000, étant toutefois précisé que ces actions gratuites, attribuées en 2010, ont été annulées en fin d'exercice, le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 ayant constaté que ces droits sont devenus caducs dans la mesure où les objectifs de performance qu'il avait fixé n'avaient pas été atteints.

Au 31 décembre 2010, les membres du Comité de Direction détenaient 267 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 321 036 actions, ce nombre d'actions étant ajusté pour tenir compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenues les 16 février 2007 et 23 décembre 2009.

Au 31 décembre 2010, les membres du Comité de Direction détenaient un total de 174 750 actions gratuites, étant précisé que ce chiffre ne tient pas compte des 147 700 actions gratuites qui avaient été attribuées aux membres du Comité de direction le 17 février 2010 et pour lesquelles le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 a constaté qu'elles sont devenues caduques dans la mesure où les objectifs de performance qu'il avait fixé n'avaient pas été atteints.

S'agissant des actions gratuites, le Conseil a fixé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation.

S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

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

15.1.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

En application de l'article L. 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (l'« AMF »), est présenté ci-dessous un état récapitulatif des opérations réalisées par les administrateurs et dirigeants au cours de la période du 1er janvier au 31 décembre 2010, telles qu'elles ont été publiées par l'AMF :

Date de l'opération	Administrateur et dirigeants	Nature de l'opération	Prix unitaire (en €)	Montant brut (en €)
12 mars 2010	Philippe Serrano	Souscription d'autres types d'instruments financiers	2,99955	21 602,759
12 mars 2010	Philippe Serrano	Cession d'actions	6,0538	43 599,47
17 mars 2010	Philippe Serrano	Souscription d'autres types d'instruments financiers	3,399630	32 643,247
17 mars 2010	Philippe Serrano	Cession d'actions	6,1068	58 637,49
7 avril 2010	Philippe Serrano	Souscription d'autres types d'instruments financiers	3,416290	65 603,017
7 avril 2010	Philippe Serrano	Cession d'actions	6,4929	124 683,16
14 avril 2010	Philippe Serrano	Souscription d'autres types d'instruments financiers	2,908010	27 922,712
14 avril 2010	Philippe Serrano	Cession d'actions	6,50	62 413
15 avril 2010	Philippe Serrano	Cession d'autres types d'instruments financiers	6,511	34 547,36

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 14 537 583,60 euros

Siège social :

1681 Route des Dolines BP 313 Les Taissounières HB4

06560 - VALBONNE

R.C.S. GRASSE 403.942.642

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

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 23 février 2011 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 2010 dans lequel figurent notamment les informations prévues à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce.

En matière de gouvernement d'entreprise, la Société se réfère aux recommandations du « Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées » de l'AFEP-MEDEF d'avril 2010 (ci-après le « Code »), disponible sur le site Internet du MEDEF (www.medef.fr). Les dispositions du Code que la Société n'applique pas font l'objet d'une mention spécifique dans le présent rapport.

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

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

I.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de NicOx SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 7 membres, étant précisé que Monsieur Frank Baldino, administrateur de la Société depuis 2001, est décédé le 16 décembre 2010.

Biographies des administrateurs

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Michele Garufi a obtenu son diplôme en chimie pharmaceutique avec mention de l'Université de Milan en 1977. Michele Garufi est de nationalité italienne et agé de 57 ans. Il a une grande expérience du développement des

affaires, des licences et du marketing international dans l'industrie pharmaceutique européenne. Il a été responsable de la création et de la gestion d'entreprises pharmaceutiques en Espagne et en Allemagne. Jusqu'en mars 1996, il était vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences chez Recordati Italie ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Il est également cofondateur et membre du Conseil d'Administration de Scharper (société privée pharmaceutique italienne basée à Milan), cofondateur et membre du Conseil d'Administration de Delife Srl, une start up italienne dans le domaine dermatologique. Il a été membre du Conseil d'Administration de Novuspharma de 2000 à 2005 et de Novoxel SA de 2007 à 2010. Michele Garufi peut être contacté au 1681, route des Dolines, Taissounières HB4, BP 313, 06560 Valbonne (NicOx SA).

Jean-Luc Bélingard est administrateur de NicOx SA depuis 2002. Le mandat de Jean-Luc Bélingard viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Jean-Luc Bélingard est de nationalité française et âgé de 63 ans. Jean-Luc Bélingard est actuellement Président Directeur Général de BioMérieux SA. Il a été, de 2005 à 2010, Président Directeur Général de Ipsen, groupe pharmaceutique européen présent sur plusieurs axes thérapeutiques dont l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Jean-Luc Bélingard est diplômé de HEC et titulaire d'un MBA de l'Université de Cornell, aux Etats-Unis. Il compte près de 30 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment chez Merck et Roche où il était en charge de la division Diagnostic. M. Bélingard a été Vice-Président de Pierre Fabre et Président Directeur Général de bioMérieux Pierre Fabre. Jean-Luc Bélingard est également administrateur de Celera Corporation (société américaine), de Laboratory Corporation of America Holdings (société américaine) et de bioMérieux (France). Jean-Luc Bélingard peut être contacté au chemin de l'Orme - 69280 Marcy l'Etoile, France (BioMérieux SA).

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 77 ans. Le Dr Lassen a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la neuro-pharmacologie et a rédigé ou est co-auteur de plus de 30 publications comme la première publication sur la paroxétine (Paxil®, Seroxat®), un anti-dépresseur commercialisé dans le monde. De 1980 à 1988, le Dr. Lassen a été Directeur Général de la division Recherche et Développement de Ferrosan A/S. En 1989, il a été cofondateur 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. Il a également été Président du Conseil de NsGene A/S de 1999 à 2008, et administrateur de NeuroSearch A/S de 1989 à 2008. Il est administrateur de la société danoise Effector A/S et de la Société suédoise SPAGO Imaging AB. Il est diplômé en médecine vétérinaire de la *Royal School of Veterinary and Agriculture Science* de Copenhague. Il est membre du *Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum* et de l'*European College of Neuropsychopharmacology*. Jorgen Buus Lassen peut être contacté au 93 Pederstrupvej - DK 2750 Ballerup - Danemark (NeuroSearch).

Bengt Samuelsson est administrateur de NicOx SA depuis 1998. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice

clos le 31 décembre 2012, date à laquelle il aura atteint la limite d'âge fixée par les statuts. Bengt Samuelsson est de nationalité suédoise et âgé de 77 ans. Le Pr. Samuelsson est Professeur de chimie médicale et physiologique au Karolinska Institute (Suède) dont il a été Président. Il a concentré ses recherches sur les prostaglandines et les leukotriènes. En 1982, il a obtenu le Prix Nobel de Physiologie ou de Médecine pour ses travaux. Il est actuellement administrateur de Biotage AB (société suédoise), de LTB4 Sweden AB (société suédoise), d'Orexo AB (société suédoise), et de Cardoz AB (société suédoise). Il est également membre du Comité Scientifique de Odlander, Fredrikson & Co. AB. Bengt Samuelsson peut être contacté au Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Physiological Chemistry, Karolinska Institutet, S-171 77 Stockholm - Sweden.

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 67 ans. Il est également Président de Cerimon, Inc. et de Valéritas, Inc. (sociétés américaines), administrateur de Cephalon, Inc. (société américaine), de Xanodyne Pharmaceuticals (société américaine), de Bio Ventures for Global Health (société américaine) et Directeur Associé de Deerhaven Partners (société américaine). Diplômé de l'Université de Tufts, Vaughn Kailian a, entre 1967 et 1990, occupé différentes fonctions de management, de marketing et vente à la fois à l'international et aux Etats-Unis au sein du groupe pharmaceutique Marion Merrell Dow, Inc. De 1990 à 2002, Mr. Kailian a été Président et Président Directeur Général de COR Therapeutics, une société cotée de biotechnologies basée aux Etats-Unis. Vaughn Kailian peut être contacté à l'adresse suivante : MPM Capital, 200 Clarendon Street, 54ème étage, Boston MA 02116 – Etats-Unis.

Göran Ando est administrateur de NicOx depuis 2004. Le mandat de Göran Ando viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Göran Ando est de nationalité suédoise et âgé de 62 ans. Le Dr Ando a été Vice Président Exécutif et Président de la Recherche et du Développement chez Pharmacia Corporation, société acquise en 2003 par Pfizer Inc. En avril 2003, il a accepté la nomination au poste de Président Directeur Général de Celltech Group PLC au Royaume-Uni, jusqu'au rachat de cette société par UCB en 2004. Antérieurement, le Dr. Ando a passé six années au sein du groupe Glaxo en qualité de Directeur Médical, à compter de 1989, puis de Directeur Adjoint des activités de recherche et développement et finalement de Directeur des activités de recherche et développement. Le Dr. Ando a également été membre du Comité de direction du groupe Glaxo. Le Dr. Ando est Vice Président du Conseil d'administration de Novo Nordisk A/S (société danoise) et de S*Bio Pte Ltd (société Singapourienne). Le Dr Ando est également membre du Conseil d'administration des sociétés suivantes : Novo A/S (Copenhague), EUSA Pharma (Royaume Uni), EDB Investments Pte Ltd (Singapour), CBio Pte (Brisbane), Molecular Partners (Zurich), Chroma Therapeutics (Royaume Uni) et Archimedes Pharma (Royaume Uni). Le Dr Ando est Conseiller Senior chez Essex Woodlands Health Ventures UK Ltd. De plus, le Dr Ando est Président du Conseil Consultatif Scientifique de Southwest Michigan First (SWMF) et membre du Conseil Consultatif Scientifique de H. Lundbeck A/S (Copenhague) et Bausch & Lomb (Etats-Unis). Le Dr Ando, physicien et spécialiste en médecine générale, est membre fondateur de l'« *American College of Rheumatology* » aux Etats-Unis. Göran Ando peut être contacté au Essex Woodlands Health Ventures Ltd – Berkeley Square House, Berkeley Square – London W1J 6BR– UK.

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

Frank Baldino, Jr. a été administrateur de NicOx de 2001 jusqu'au 16 décembre 2010, date de son décès. Son mandat aurait du venir à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Frank Baldino était de nationalité américaine et était âgé de 57 ans. Le Dr. Baldino a fondé la société Cephalon. Il a été Directeur Général de Céphalon depuis 1987 et Président du Conseil d'administration depuis 1999 jusqu'à son décès. Il a obtenu un PhD de Temple University (États-Unis). Il était au moment de son décès administrateur d'Acusphere, Inc., une société centrée sur la vectorisation de médicaments, et ViroPharma Inc., une société biopharmaceutique internationale spécialisée dans des composés anti-viraux brevetés et de Valeritas Inc, une société de technologie médicale. Il était aussi administrateur de BioAdvance (société américaine), de Franklin Institute, de Quaker BioVentures LP et de Harvard Sleep Division. Il était également Administrateur de l'association PA Biotechnology et consultant pour les sociétés HealthCap Fund/ Odlander Fredrikson & Co et MPM Asset Management/MPM Bioventures IV. Le Dr. Baldino occupait également plusieurs postes académiques en parallèle et était administrateur des universités américaines suivantes : The University of the Sciences et Temple University.

Absence de condamnation pénale

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2010 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 règlementaires 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 2010 n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Indépendance des administrateurs

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

Au cours de l'exercice, un mandataire social était lié à la Société ou à l'une de ses filiales par un contrat de services :

- Bengt Samuelsson avec lequel il a été conclu le 25 février 2009, un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat a pour échéance le 28 février 2011 et ne sera pas renouvelé. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009 et notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009. Elle a été soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.

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

Le Conseil, qui se réfère au Code AFEP-MEDEF, s'est accordé sur les critères suivants d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration :

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

Lors de sa délibération du 29 juillet 2010, le Conseil a décidé que trois administrateurs doivent être considérés comme non indépendants au regard des critères qu'il a arrêtés :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité de Président du Conseil scientifique de NicOx (organe supprimé par décision du Conseil d'administration le 21 décembre 2010) et de mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB), société à laquelle la Société a consenti une licence ;

- Jean-François Labbé, administrateur nommé à la demande d'un actionnaire, le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI).

alors que Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen, Vaughn Kailian et Göran Ando doivent être considérés comme indépendants. Il est précisé que le Conseil avait également considéré que Frank Baldino, aujourd'hui décédé, devait être considéré comme indépendant.

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 2010, trois administrateurs, à savoir Jean-Luc Bélingard, Jörgen Buus Lassen et Jean-François Labbé ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux. Cinq administrateurs ont déclaré qu'ils étaient liés comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux :

- Michele Garufi en qualité de Président Directeur Général ;
- Bengt Samuelsson en qualité de Président du Comité Scientifique de NicOx SA (organe supprimé par décision du Conseil d'administration le 21 décembre 2010) ;
- Vaughn Kailian et Frank Baldino étaient liés comme suit : Vaughn Kailian est administrateur de Cephalon Inc et Franck Baldino était Président Directeur Général de Cephalon Inc. Par ailleurs, Vaughn Kailian et Frank Baldino étaient l'un et l'autre administrateur de Valéritas, Inc ;
- Bengt Samuelsson et Frank Baldino étaient liés en qualité, respectivement, de membre du Comité consultatif et de consultant d'Odlander, Fredriksson & Co AB (HealthCap).

Lors de sa séance du 21 décembre 2010, le Conseil a pris acte de la disparition des liens entre Vaughn Kailian, Bengt Samuelsson et Frank Baldino suite au décès de Frank Baldino, intervenu le 16 décembre 2010.

Il est par ailleurs précisé que jusqu'en mars 2010, date d'absorption de Novexel par AstraZeneca, Göran Ando était Président du Conseil d'administration de Novexel et Michele Garufi était administrateur de Novexel.

Censeurs

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

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

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23

du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2010.

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 compte des recommandations du code AFEP-MEDEF.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit être composé, autant que possible pour moitié au moins, d'administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base de critères proposés par le Comité de gouvernance d'entreprise.
- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.
- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société, notamment les articles de presse et les rapports des analystes financiers, y compris les informations critiques diffusées par des organismes extérieurs. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration.
- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant €150 000.

- les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.
- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du contrôle interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de contrôle interne (évaluation des procédures, examen des projets d'audit interne, suivi de la mise en œuvre des recommandations résultant de l'audit interne, suivi des risques), du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.
- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible aux deux-tiers, d'administrateurs considérés indépendants et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne. Il doit recevoir une synthèse des rapports de l'audit interne. Il peut décider de recourir à des experts extérieurs.
- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des jetons de présence et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, Directeur Financier) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités

applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.

- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.
- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.
- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.
- un rappel des obligations de confidentialité ;
- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;
- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;
- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

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

d'actions, auquel cas il est recommandé d'en avertir le Directeur Financier au préalable et par écrit.

Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2010, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni neuf fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
17/02/2010	6	7
04/03/2010	6	7
07/04/2010	6	7
17/05/2010	7	7
29/07/2010	8	8
29/10/2010	6	8
24/11/2010	4	8
21/12/2010	7	7 ⁽¹⁾
Pourcentage	84,75%	-

(1) Frank Baldino est décédé le 16 décembre 2010.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2010, notamment délibéré sur les points suivants :

- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- discussion sur les activités de la Société ;
- objectifs de la Société pour 2010 et pour 2011 ;
- discussion sur les risques auxquels la Société est exposée ;
- budget prévisionnel ;
- rémunération du Président Directeur Général et répartition des jetons de présence ;
- convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général ;
- document de référence pour 2009, rapports sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne, sur les options de souscription d'actions, sur les actions gratuites, sur les résolutions soumises aux assemblées ;
- examen des conventions visées aux articles L.225-38 et L.225-39 du Code de commerce ;
- approbation préalable de trois conventions règlementées (contrats de confidentialité avec Xanodyne et SpePharm, sociétés ayant un mandataire social commun avec NicOx, à savoir respectivement Vaughn Kailian et Jean-François Labbé, engagement de NicOx SA de prendre en charge pendant une durée d'une année expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc dans la limite d'un montant maximum de €3 millions et de NicOx Research Institute Srl dans la limite d'un montant maximum de €2 millions) ;

- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ;
- émission de bons de souscription d'actions, attribution gratuite d'actions ;
- mise à jour du règlement intérieur de la Société ;
- licenciement collectif pour motif économique.

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

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

Dispositions statutaires

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois à dix-huit membres nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires. En cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion. Le Conseil d'administration comprenait 7 administrateurs jusqu'au 16 juin 2009, 8 administrateurs du 16 juin 2009 au 16 décembre 2010 à la suite de la nomination d'un nouvel administrateur, Jean-François Labbé, puis de nouveau 7 membres à compter du 16 décembre 2010, date du décès de Frank Baldino.

La durée des fonctions des administrateurs est de six années. Cette durée est prévue aux statuts depuis la constitution de la Société. Le Conseil a proposé à l'assemblée extraordinaire des actionnaires convoquée pour le 19 mai 2010 puis, sur seconde convocation, pour le 16 juin 2010 de réduire la durée des fonctions des administrateurs à la durée de quatre ans préconisée par le code AFEP MEDEF, mais cette assemblée n'a pu se tenir faute de quorum. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

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

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

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé

démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau président.

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

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

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

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

Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement. Il prévoit également que tous les trois ans, un administrateur considéré comme indépendant au regard des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, devra conduire une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil, le cas échéant avec l'aide d'un consultant extérieur. Une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée en décembre 2007 par Vaughn Kailian.

Le 24 novembre 2010, le Conseil a confié à Vaughn Kailian, président du Comité de gouvernance d'entreprise et administrateur considéré comme indépendant par le Conseil sur la base des critères fixés par le Comité de gouvernance d'entreprise, la conduite d'une évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil d'administration.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2010 est fixée au 23 février 2011, date à laquelle le Conseil doit examiner le résultat de l'évaluation formalisée du fonctionnement du Conseil confiée le 24 novembre 2010 à Vaughn Kailian, administrateur présidant le Comité de gouvernance d'entreprise.

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 2010, le Comité d'audit était composé de membres du Conseil en fonctions, Messieurs Jean-Luc Bélingard, Jorgen Buus Lassen et Vaughn Kailian et présidé par Jean-Luc Bélingard. Il est précisé que Monsieur Bélingard, diplômé d'HEC, possède des compétences en matière financière et comptable et qu'il est considéré comme indépendant au regard des critères rendus publics par la Société. Statuant sur la composition du Comité lors de sa délibération du 21 décembre 2010, le Conseil d'administration a décidé de la laisser inchangée. Les trois administrateurs composant ce Comité ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 29 juillet 2010, considérés comme indépendants au sens des critères fixés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité de gouvernance d'entreprise. Il est précisé que ces trois administrateurs avaient précédemment été également considérés indépendants par le Conseil d'administration le 28 juillet 2009.

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 2010, le Comité d'audit s'est réuni à quatre reprises. Le taux de présence était de 100% à trois de ces quatre réunions et de 66% à la quatrième réunion. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2009, y compris l'examen des engagements hors bilan ; la revue de l'information financière trimestrielle consolidée ; le rapport financier semestriel ; l'examen

de la mise en œuvre et des objectifs du contrôle interne, le budget prévisionnel révisé pour 2010, 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 2010. Les Commissaires aux comptes ont participé à deux des quatre réunions du Comité d'audit.

Comité des rémunérations

Jusqu'au 24 novembre 2010, le Comité des rémunérations était composé de Göran Ando, Frank Baldino et Bengt Samuelsson et présidé par Frank Baldino. A compter du 24 novembre 2010, en raison de l'indisponibilité de Frank Baldino pour raison de santé, le Conseil a fixé comme suit, à titre temporaire, la composition du comité des rémunérations : Göran Ando, Jean-François Labbé, Bengt Samuelsson et a décidé de confier la présidence de ce comité à Göran Ando. Le 21 décembre 2010, suite au décès de Frank Baldino intervenu le 16 décembre 2010, le Conseil a confirmé la composition arrêtée le 24 novembre 2010.

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa délibération du 29 juillet 2010 a considéré que Bengt Samuelsson devait être considéré comme non-indépendant au regard des critères d'indépendance qu'il a arrêtés, compte tenu du fait que Bengt Samuelsson est mandataire social d'Orexo AB (société venant aux droits de Biolipox AB, société à laquelle NicOx a consenti une licence) et qu'il présidait le Comité scientifique de la Société (organe qui a été supprimé par décision du Conseil d'administration du 21 décembre 2010). Dès lors, conformément au Code AFEP- MEDEF, le Comité des rémunérations est composé en majorité d'administrateurs indépendants.

Au cours de l'exercice 2010, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100% à ces deux réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont consisté, notamment, en la formulation de recommandations concernant les rémunérations fixe et variable des salariés du Groupe et du PDG pour 2010 et pour 2011, la situation quant aux objectifs société pour 2010, la rémunération variable du PDG pour 2010 et la rémunération fixe et variable du PDG pour 2011, les conditions des attributions d'actions gratuites et des options de souscription d'actions pour 2011, les attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions pour 2011, la répartition des jetons de présence pour 2010.

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.

Comité de gouvernance d'entreprise

Jusqu'au 24 novembre 2010, le Comité de gouvernance d'entreprise était composé de Frank Baldino, Jean-Luc Bélingard et Vaughn Kailian et présidé par Vaughn Kailian. A compter du 24 novembre 2010, en raison de l'indisponibilité de Frank Baldino pour raison de santé, le Conseil a fixé comme suit, à titre temporaire, la composition du Comité des rémunérations,

Göran Ando, Jean-Luc Bélingard, Vaughn Kailian et a décidé de confier la présidence de ce comité à Vaughn Kailian. Le 21 décembre 2010, suite au décès de Frank Baldino intervenu le 16 décembre 2010, le Conseil a confirmé la composition arrêtée le 24 novembre 2010.

Les quatre administrateurs faisant ou ayant fait partie du Comité de gouvernance d'entreprise au cours de l'année 2010 ont été, lors de la réunion du Conseil d'administration du 29 juillet 2010, considérés comme indépendants au sens des critères d'indépendance fixés par le Conseil.

Au cours de l'exercice 2010, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur la composition des Comités d'audit, des rémunérations et de gouvernance d'entreprise ; 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 ainsi que les conditions d'exercice de la Direction Générale et le renouvellement des fonctions du Président Directeur Général lors de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

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 2010, 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 2010, il a été décidé que le Président Directeur Général ne recevrait pas de jetons de présence et que des jetons de présence d'un montant identique (€35 000) seraient attribués aux autres administrateurs. Pour ce qui concerne le Président Directeur Général, le Conseil a décidé qu'il recevrait une rémunération fixe et une rémunération variable fonction de l'atteinte des objectifs pondérés de la Société qui sont formellement arrêtés par le Conseil d'administration, étant précisé que le montant de la part variable de sa rémunération ne pourra excéder 50% de sa rémunération fixe.

II – DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE

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

Préambule : Impact des événements 2010 sur la mission de Contrôle Interne.

Le Groupe a connu au cours de l'année 2010 deux événements majeurs (le refus de la FDA d'autoriser la mise sur le marché du Naproxinod aux Etats-Unis et l'adoption d'un plan de

restructuration du Groupe) qui ont nécessité d'annuler un certain nombre d'actions planifiées en 2010 comme :

- la réalisation de tests d'existence sur la filiale américaine devenus sans objet du fait de la fermeture du site aux Etats Unis à l'automne 2010.
- l'évaluation des risques listés dans le document de Référence. Ces travaux auraient nécessité la disponibilité des membres du Comité de Direction, rendue difficile par les événements survenus en 2010.

La non réalisation de ces actions explique notamment une légère dégradation de certains points de contrôle dans notre auto-évaluation en particulier en matière de gestion des risques.

La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2010 et tient compte de la fermeture du site aux Etats-Unis et de la restructuration du Groupe.

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

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

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

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

et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

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.

Les travaux réalisés sur ces thèmes par le Groupe, sont détaillés dans le § II.4.1.

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

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

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

aspects opérationnels et par la Direction Financière pour les aspects comptables et financiers.

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

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

II.2. 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 des comités opérationnels :

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

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

L'organisation "projets" : Le Groupe a mis en place depuis 2006 une organisation de type "projet". Les produits en développement sont gérés en projet, doté d'un chef de projet et d'un *reporting*. Le chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Il établit un plan de développement, un calendrier et émet un *reporting* mensuel des jalons atteints et des alertes. Chaque projet fait l'objet d'une allocation de ressources et d'un suivi du temps passé à travers les relevés de temps informatisés remplis par tous les chercheurs et techniciens du Groupe. Les responsables de projet reportent également au *Chief Scientific Officer*. Afin d'assurer une efficacité optimum, une équipe « *Project Management* » est chargée d'apporter un support organisationnel aux chefs de projets. Les membres de chaque projet (*Project team*) se réunissent périodiquement aux fins d'optimisation stratégique du développement des projets et du suivi de leur avancement dans le respect du budget et des plannings. Du fait de l'allocation par le Groupe en 2010 de la quasi exclusivité de ses ressources à son candidat médicament naproxcinod avec pour objectif son enregistrement auprès de la FDA et de l'EMA et la préparation de sa mise sur le marché, seul le projet NCX6560 a fait l'objet d'une telle organisation au cours de l'année.

Etant donné l'avancement du projet naproxinod, deux groupes de travail créés en 2009 ont cessé leurs activités devenues sans objet au cours de l'année 2010 :

- Le « Naproxinod Brand Team » dont le rôle était de préparer le lancement du Naproxinod aux Etats-Unis et d'assurer la gestion du cycle de vie (nouvelles indications thérapeutiques, formulations...)
- Le « GCP (Good Clinical Practise) Inspection Readiness project Team » dont le rôle était de préparer le Groupe à une inspection des autorités réglementaires consécutive à la soumission des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché du naproxinod.

Seul le « NDA (New Drug Application) Project Team » dont le rôle est de préparer les dossiers d'autorisations de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe a continué à se réunir au cours de l'année 2010.

Le Comité R&D : L'organisation opérationnelle Recherche et Développement du Groupe s'articule autour de directions fonctionnelles sous la supervision du Chief Scientific Officer. Ces dernières se sont réunies en moyenne deux fois par mois jusqu'au mois de Juin 2010 en Comité R&D. Ce comité était chargé de décider des objectifs du département R&D et d'en gérer l'avancement en revoyant les projets et validant les solutions proposées aux problèmes présentés par les équipes projets et/ou les départements faisant appel à ce comité. Des comptes rendus systématiques documentent et tracent les décisions qui ont été prises.

Le Comité Commercial : Ce Comité était chargé de définir les objectifs et les moyens à mettre en œuvre pour le lancement commercial du Naproxinod aux Etats-Unis. Il était constitué de membres issus des départements Commercial, R&D, Business Development et Finance. Ce comité a cessé ses fonctions en Septembre 2010 suite au refus de la FDA d'autoriser la mise sur le marché du naproxinod aux Etats-Unis et du fait de la fermeture des bureaux américains du Groupe en charge du pilotage de ce groupe de travail.

Les Comités consultatifs :

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

Il existe plusieurs types de Comités Consultatifs :

Le « Scientific Advisory Board »: Ce comité a pour fonction de conseiller le Groupe dans ses activités de recherche, revoir et examiner les données scientifiques, identifier de nouveaux projets de recherche, donner un avis sur la sélection des projets de recherche dont le développement doit être poursuivi et promouvoir les contacts avec les principaux centres de recherche et développement et experts. Ce comité est constitué d'une équipe restreinte d'experts disponible sur demande pour répondre à des questions spécifiques. Ce comité ne s'est réuni qu'une fois en juin 2010 et a été arrêté par le Conseil d'administration de décembre 2010.

Le « Clinical Advisory Board » : Le Groupe organise ponctuellement des réunions de Comités de consultation Clinique « ad hoc » constitués d'experts internationaux afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour le développement de ses composés cliniques. En 2010, un seul de ces comités s'est réuni sur le projet NCX6560.

Le « Commercial Advisory Board » : Le Groupe a organisé régulièrement des réunions de Comités de consultation Commerciale « ad hoc » constitués d'experts internationaux afin d'éclairer le Groupe dans ses choix stratégiques pour préparer la commercialisation et le marketing du Naproxcinod. Nombreuses en 2009 et 2010, les réunions de ces comités ont cessées après la fermeture des bureaux de la filiale américaine.

L'Assurance Qualité et la Direction Financière

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

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

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

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

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

La Direction Financière : Suite à la restructuration du Groupe en 2010 et la disparition du poste de Contrôleur Financier Groupe, le Contrôleur de Gestion est désormais chargé, sous l'autorité du Directeur Financier et en coordination avec l'Assurance Qualité, de l'optimisation du dispositif de contrôle interne.

Cette optimisation suppose :

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

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

progressive en 2008 et s'est intensifiée en 2009. En 2010, alors que la mission de tests d'existence portant sur la filiale NicOx Inc avait été définie, il a été finalement décidé de ne pas conduire ces tests suite à la fermeture des bureaux aux Etats-Unis en Septembre 2010 consécutivement au refus de la FDA d'autoriser la mise sur le marché du naproxcinod aux Etats-Unis.

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

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

* Les procédures standard :

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

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

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

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

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

* L'organisation managériale :

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

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

* La mise en œuvre de plans d'actions suite aux audits et/ou contrôles 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 prépondérants qui complètent le dispositif de Contrôle Interne. Cette approche lui permet de tendre vers la conformité de la transposition de la 4^{ème} et 7^{ème} Directive Européenne en établissant notamment un processus spécifique de gestion des risques.

Le document de référence

NicOx réalise chaque année une réactualisation de son document de référence qui inclut un large chapitre sur les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats. Ce document traite notamment des facteurs de risques tant opérationnels que financiers, environnementaux, commerciaux et technologiques.

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

La cartographie des risques

Le Groupe utilise également des outils d'identification de risques en s'appuyant en premier lieu sur la matrice des points de contrôle proposée par le Guide d'Application comptable et financier défini par l'AMF. Au cours d'ateliers spécifiques, auxquels participent systématiquement le Contrôleur Financier Groupe (ce poste a été supprimé suite à la restructuration intervenue en décembre 2010) et le Contrôleur de Gestion et ponctuellement le Directeur Financier, la Directrice des Affaires Légales, la Directrice Comptable, le Responsable Informatique, la Directrice des Ressources Humaines et le Directeur de l'Assurance Qualité, les éléments de contrôles à améliorer sont identifiés puis cartographiés sous forme de facteurs de risques et enfin priorisés suivant le niveau de criticité de chacun d'entre eux. Méthodologiquement, la criticité d'un risque s'apprécie de manière relative en croisant les composantes Probabilité et Impact suivant une échelle de valeur définie par le Groupe. A la suite de cet exercice, le Groupe établit, après avoir hiérarchisé les facteurs de risques, une cartographie simplifiée des risques. Cette cartographie et les actions d'amélioration de la maîtrise des risques sont présentées au moins une fois par an au Comité d'audit.

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

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

En novembre 2010, les travaux d'intérim des Commissaires aux Comptes se sont concentrés sur la restructuration et la revue des procédures n'a pas pu être faite. Cette dernière sera abordée en février 2011 lors de la revue des comptes annuels 2010.

II.5. Les activités de contrôle

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

II.5.1.1. Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

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

Les équipes sont composées, pour NicOx SA de deux comptables; pour NicOx Srl d'un Superviseur comptable. La comptabilité de NicOx Inc a été tenue en interne localement aux Etats-Unis avec l'aide de deux comptables jusqu'en septembre 2010, date à laquelle il a été décidé de fermer les bureaux de la filiale américaine. Ces équipes travaillent en collaboration avec le Contrôleur de Gestion et sont placés sous l'autorité du Directeur financier.

Les systèmes prévisionnels

Le « business plan » : Il s'agit d'un modèle économique prévisionnel établi pour l'ensemble des activités du Groupe à l'horizon des cinq années suivantes. Ce document est élaboré et actualisé régulièrement sur la base des décisions stratégiques du Groupe en tenant compte des différents objectifs à atteindre pour chaque développement opérationnel, et également eu égard à l'évolution des marchés pharmaceutiques, de la réglementation et de l'environnement concurrentiel. 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 Contrôleur de gestion dans un outil informatique spécifique. Le budget est établi sur une base mensuelle puis consolidé par trimestre puis par année, et, pour les activités de recherche et développement et commerciale est construit analytiquement par projet. Le Comité de direction évalue les différentes propositions de budgets et procède à certains arbitrages. Le budget finalisé est présenté au Comité d'Audit puis au Conseil d'administration pour approbation. Les réalisations sont suivies et analysées chaque mois dans le cadre du reporting consolidé mensuel (cf. paragraphe ci-après).

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

Le budget annuel et le « latest estimate » comprennent un ensemble de documents et états financiers destinés aux directions opérationnelles, au Comité de direction, au Comité d'audit

et au Conseil d'administration du Groupe. Ces documents et états financiers, disponibles sur l'Intranet sous un mode sécurisé et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs, sont à usage strictement interne, et ne sont en aucun cas ni sous aucune forme communiqués au public.

II.5.1.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne » consolidé

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

Sur la base de ces informations, la Direction financière établit chaque mois, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting consolidé mensuel (« Financial Flash Reporting »). Il se compose de différents états financiers analytiques, pour le mois de référence et cumulé depuis le début de l'exercice. Il présente à la fois les éléments de compte de résultat ainsi que les éléments d'engagements au bilan.

Le reporting consolidé mensuel ou « Financial Flash Reporting », est mis à disposition des directions opérationnelles et du Comité de direction du Groupe, à chaque échéance mensuelle. Ces documents sont à usage strictement interne et accessible à un groupe défini et limité d'utilisateurs. Ils ne sont en aucun cas et sous aucune forme communiqués au public.

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

Les revues analytiques trimestrielles (« Financial quarterly reviews »)

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

Les reporting consolidés mensuels et trimestriels fournissent une composante majeure du dispositif de contrôle de l'information financière. Ils constituent l'outil privilégié de suivi, de contrôle et de pilotage du Comité de Direction. Le rapprochement des données comptables et prévisionnelles, associé à l'analyse mensuelle, contribue à la qualité et à la fiabilité des informations produites.

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

Les comptes sociaux et consolidés

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

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

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base trimestrielle au 31 mars, 30 juin, 30 septembre et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31 décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de contrôle interne au cours du dernier trimestre de chaque année. En novembre 2010, les travaux d'intérim des Commissaires aux Comptes se sont concentrés sur la restructuration et la revue des procédures n'a pas pu être faite. Cette dernière sera réalisée en février 2011 lors de la revue des comptes annuels 2010.

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

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

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

Deux procédures standard financières majeures ont été publiées au cours du 1^{er} semestre 2010 :

- FIN05 – Financial Information Recording Procedure (révision)
- G&A04 – Management of Procurement process (création)

Quatre procédures standard financières ont été annulées en 2010 (FIN01, FIN02, FIN03, FIN08).

Trois procédures standard juridiques ont été publiées au cours du 1er trimestre 2010 :

- LEG01 - Organization & Attributions of the Legal Department (révision)

- LEG04 - Contract Life Cycle (création)
- LEG05 - Insurance Management (création)

Consécutivement à l'implémentation de nouveaux outils informatiques depuis 2008, une vaste formalisation des procédures informatiques a été réalisée en 2010. Plus de 21 procédures standard ont ainsi été rédigées et publiées en 2010.

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

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

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

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

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

II.5.3. Les travaux menés sur les systèmes d'information

Schéma Directeur Informatique

Le Schéma Directeur Informatique initié fin 2006 / début 2007 a servi de base pour poursuivre en 2009 et en 2010 les objectifs :

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

Une mise à jour triennale est d'usage. Le Groupe avait prévu en 2010 d'évaluer si une réactualisation était nécessaire. Compte tenu des événements survenus au cours de l'année 2010, il a décidé de ne pas procéder pour le moment à la réactualisation de ce schéma.

Système d'information comptable et financier

Poursuivant la mise en place d'une solution de *reporting* Business Intelligence (avec Business Object) en 2009, la Société a procédé en 2010, à sa diffusion au sein du Groupe. Son déploiement au niveau Groupe a permis de répondre aux exigences de croissance du Groupe en permettant de présenter de façon automatisée, sécurisée et rapide l'information financière. Cette solution a permis notamment une amélioration de la productivité, de la fiabilité et de la qualité de l'information comptable et financière et a contribué à l'amélioration de la traçabilité de l'information ainsi qu'à la création de pistes d'audit. En 2010, un grand nombre d'états supplémentaires ont été créés notamment sur les engagements, le pilotage de la création de bons de commande, le pilotage de la performance.

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

Dans cet objectif, le Groupe avait déjà procédé en 2009 :

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

Toutefois, compte tenu des événements survenus en 2010, ce projet a été reporté.

Architecture réseaux et sécurité

Le Groupe a poursuivi en 2010 un vaste programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif de sécurité et de ses serveurs, qui s'est décliné plus précisément dans :

- Applications : Mise en production des systèmes BO (reporting) et USAM (gestion des accès utilisateurs).
- Telecom et réseaux : Simplification de l'infrastructure du réseau afin d'être en accord avec la nouvelle situation de la société suite aux événements survenus en 2010.
- Sécurité : Utilisation de l'USAM pour contrôler les accès utilisateurs à SAP. Mise en place de la gestion des mots de passe pour l'Active Directory et SAP. Utilisation d'un seul répertoire utilisateur pour l'ensemble du Groupe.
- Gouvernance: ISMS. 25 procédures IT écrites (21 procédures approuvées). Gestion du contrôle des process dans chacune des procédures et gestion des revues.
- Inspection GCP: Préparation à l'inspection GCP pour le Département IT.

- Fermeture informatique du site de Warren aux USA avec décommissions complètes des infrastructures IT.

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 2010.

Périmètre comptable et financier

En 2010 le Groupe a réalisé :

- une mise à jour partielle de l'auto-évaluation du Guide d'Application comptable et financier (pilier 2) portant sur les processus qui n'avaient pas été auto-évalués en 2009 (cf. paragraphe II.4.1.4 ci-après).
- une mise à jour complète de l'auto-évaluation portant sur les principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) et des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3)

L'auto-évaluation réalisée par le Groupe en 2008 avait permis d'identifier des points de contrôles jugés satisfaisants et certains points de contrôle jugés en dégradation. En 2009, le programme de tests d'existence a porté prioritairement sur ces points de contrôles. En 2010, compte tenu de l'accroissement de l'activité de pré-lancement commercial du Naproxinod au cours des 6 premiers mois de l'année, il avait été décidé de réaliser les tests d'existence sur les process de la filiale américaine NicOx Inc. Finalement, suite à la fermeture des bureaux aux Etats-Unis, ces tests n'ont pas été réalisés.

En 2009 et en 2010, avec le changement des systèmes d'information, de nombreuses procédures (en particuliers informatiques) ont été actualisées ou rédigées et publiées.

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

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

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

- travaux en relation avec le référentiel AMF (sélection des points de contrôle faisant l'objet d'une auto-évaluation, identification du périmètre des tests d'existence, proposition de plan d'action correctif, sélection des processus métiers devant faire l'objet d'une cartographie des risques),

- autres axes d'amélioration du Contrôle Interne regroupant, la mise à jour des procédures, l'amélioration des outils de gestion, l'amélioration de la sécurité et la confidentialité des données informatiques, la conduite d'audits par l'Assurance Qualité.

En juillet 2010, une situation intermédiaire a été présentée aux membres du Comité d'Audit. Celle-ci indiquait l'avancement des travaux du Contrôle Interne de l'année en cours.

En décembre 2010, les travaux annuels sur le Contrôle Interne ont été préparés mais n'ont pas été soumis à la revue du Comité d'Audit. Ce dernier reverra en février 2011 ces travaux qui présentent :

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

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

II.6.3. Travaux menés en 2010 en matière de contrôle interne

Le Groupe a poursuivi en 2010 son avancée en matière de contrôle interne notamment en améliorant la performance de ses outils informatiques et en capitalisant sur les travaux de 2007, 2008 et 2009 relatifs au cadre de référence AMF.

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

II.6.3.1 Cadre de référence AMF sur le Contrôle Interne

Pour mémoire, le Groupe s'est conformé en 2007 aux recommandations de l'AMF contenues dans le Cadre de Référence sur le contrôle interne (communiqué le 22 janvier 2007 et complété par la communication du 9 janvier 2008 sur les aménagements de la réglementation financière au bénéfice des Valeurs Moyennes et Petites) et a procédé en 2010 à :

- la mise à jour de sa cartographie des risques portant sur le domaine comptable et financier,
- la revue de conformité au Cadre de Référence AMF sur le contrôle interne basée sur les 3 piliers indiqués précédemment.

Capitalisant sur son expérience des années passées et contrairement aux années précédentes, le Groupe ne s'est pas fait assister en 2010 par un prestataire externe pour la revue, d'un point de vue méthodologique, de cette démarche d'autoévaluation (piliers 1,2,3) et de réalisation des tests d'existence.

En juillet 2010, une partie des travaux réalisés au cours du premier semestre ont été présentés au Comité d'Audit. En décembre 2010, les conclusions des travaux menés au cours de

l'année 2010 ont été préparées mais non présentées au Comité d'audit. Ce dernier reverra ces travaux en février 2011.

En 2010, les actions suivantes ont été réalisées :

Réalisation du plan d'action

Suivant un plan d'action défini, le Groupe a travaillé en 2010 à la résolution des risques identifiés en 2007, 2008 et 2009 dans la cartographie des risques. A chaque point de contrôle déficient une personne a été affectée ainsi qu'un délai de résolution. Une grande majorité des risques identifiés ont ainsi été traités.

Cartographie des risques

* périmètre comptable et financier

En 2010, le Groupe a réactualisé la cartographie des risques réalisée en 2009 sur le périmètre des processus éligibles au cadre de référence comptable et financier.

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

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

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

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

Parmi les 200 points de contrôles des 26 processus proposés par le guide d'application, le Groupe a identifié lors de l'autoévaluation 2010 21 facteurs de risques. 10 facteurs de risques ont été retenus sous forme de cartographie simplifiée. Dans l'absolu, ces 10 facteurs ne présentent pas de risques pouvant avoir une incidence significative sur l'application des instructions et orientations fixées par la Direction et sur la fiabilité des informations financières. Ils constituent des axes d'amélioration du Contrôle Interne pour le Groupe.

L'autoévaluation réalisée en 2010 a permis de constater une amélioration générale par rapport à 2009 puisque sur un total de 21 risques identifiés le nombre :

- de facteurs de risques « critique » est resté à 0 en 2010 comme en 2009
- de facteurs de risques « fort » est passé de 6 en 2009 à 4 en 2010
- de facteurs de risques « modéré » est passé de 4 en 2009 à 3 en 2010
- de facteurs de risques « faible » est passé de 7 en 2009 à 10 en 2010
- de facteurs de risques « non significatif » est resté à 4 en 2010 comme en 2009

Alors que le nombre de risques identifiés en 2010 reste identique par rapport à 2009, on note une diminution de la criticité de ces risques au profit d'une augmentation des risques jugés « faibles » et « modérés ».

Le Groupe a réalisé une matrice de suivi de ces facteurs de risques. L'ordre de priorité des facteurs de risques ainsi exposé dans la cartographie, commandera la définition du plan d'actions 2011 de remise à niveau des points de contrôle (cf. § II.5.1).

* périmètre opérationnel

Conformément aux recommandations de l'AMF, la Direction avait décidé en 2009 d'étendre progressivement sa démarche de cartographie des risques à des processus autres que « supports ». Le Groupe avait sélectionné en 2009 l'organisation de l'évaluation « des risques autres que financier décrits dans le document de référence ». Cependant, compte tenu des événements survenus en 2010, la Direction a décidé à l'automne 2010 de ne pas conduire cette évaluation.

Tests d'existence

Le programme de tests d'existence 2010 défini et approuvé en février 2010 et qui portait sur les processus des activités de la filiale NicOx Inc aux Etats-Unis a finalement été annulé suite à la fermeture du site aux Etats-Unis. La restructuration du Groupe au cours du deuxième semestre 2010 n'a pas permis de réaliser de nouveaux tests d'existence.

Un nouveau programme de tests d'existence est à définir puis à planifier pour 2011.

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

La pérennité du dispositif de contrôle interne de NicOx suppose sa mise à jour régulière se traduisant par les ré-autoévaluation des piliers 1,2,3. Pour 2010, le Groupe a pu constater globalement une amélioration par rapport à 2009 avec toutefois quelques dégradations portant essentiellement sur la gestion des risques. Comme expliqué en préambule, cette notation auto-évaluée de dégradation résulte de l'absence d'évaluation en 2010 de la cartographie des risques non financiers décrits dans le document de référence.

* Les résultats de la ré-autoévaluation complète des principes généraux du contrôle interne périmètre comptable et financier (pilier 1) ont montré une amélioration générale par rapport à 2009. Le Groupe a noté globalement une amélioration de 3 % par rapport à 2009 avec un score de 2.12 / 3 en 2010 par rapport à 2.05 / 3 en 2009.

Cette amélioration porte notamment sur la diffusion de l'information en interne et des activités de contrôles. Les activités de pilotage de contrôle interne ainsi que l'organisation et les modes opératoires sont restés à un niveau identique par rapport à 2009. Une légère dégradation a été constatée en 2010 sur la composante « Gestion des risques ».

* La ré-autoévaluation partielle du guide d'application des processus comptables et financiers (pilier 2) a porté sur les processus qui n'avaient pas été testés en 2009 (soit 13 processus sur 26, représentant 97 points de contrôle sur un total de 200 points de contrôle, soit 367 points de contrôle clefs sur un total de 703 proposés par le guide d'application).

Pour 2010, le Groupe a noté :

- une amélioration de 13 % par rapport à 2009
- une évaluation identique pour 83 % par rapport à 2009
- une détérioration de 5 % par rapport à 2009

* La ré-autoévaluation complète des questionnaires relatifs au contrôle interne comptable et financier et à l'analyse et à la maîtrise des risques (pilier 3) a permis de constater une situation identique à 96 % par rapport à 2009 et une dégradation de 4 %.

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

Audits

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

- continué le développement du système documentaire du Groupe; au 31 décembre 2010, on recense 122 procédures standard en vigueur (contre 73 en 2009) et 370 documents maîtrisés leur étant reliés (contre 246 en 2009).
- conduit des audits internes suivant 2 axes complémentaires :
 - * un axe pour évaluer l'adéquation des procédures et leur application au sein des départements de NicOx (audits de processus),
 - * un axe pour évaluer le respect des dispositions contractuelles et des obligations réglementaires chez les sous-traitants (audits de fournisseurs).

A ce titre, 12 audits internes ont été réalisés en 2010 (sur 30 prévus originellement). Suite au refus de la FDA en Juillet 2010 d'approuver la mise sur le marché aux Etats-Unis du naproxinod, 15 audits ont été annulés et 3 audits prévus en 2010 ont été reportés au début 2011. 75% de ces 12 audits (soit 9) concernent le second axe. Ces derniers ont été réalisés par des consultants externes spécialisés. Le suivi des actions correctives éventuelles qui en découlent est enregistré et tracé jusqu'à résolution par les départements concernés.

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

GCP Inspection Readiness

En parallèle, l'Assurance Qualité a continué à travailler activement en 2010 à améliorer l'état de préparation du personnel du Groupe à affronter une inspection des Autorités de tutelle en matière de recherche biomédicale et d'enregistrement de produits pharmaceutiques. Pour ce faire, une équipe multidisciplinaire formée de 11 groupes a été composée en 2009, se réunissant régulièrement avec des objectifs individuels et quantifiés. Le projet s'est articulé en 4 phases. En 2009, les deux premières phases visaient à permettre :

- d'obtenir 100 % de conformité aux objectifs fixés,
- de définir les modalités pratiques d'une inspection GCP, en préparant à la fois la documentation nécessaire et en formant le personnel du Groupe à répondre aux questions des inspecteurs.

Les phases 3 et 4 qui se sont déroulées en 2010 sont détaillées ci-dessous :

- Réalisation en janvier 2010 d'une « Mock Inspection », (ou « inspection à blanc ») correspondant à la phase 3 du projet,
- Mise en place, consécutivement à cette « Mock Inspection », d'actions correctives appropriées (Phase 4) visant à éviter la récurrence des faiblesses observées lors de cet exercice « à blanc ».

L'identification de ce risque d'inspection par les Autorités de tutelle et les actions de préparation mises en œuvre en conséquence en 2009 et 2010 ont été particulièrement utiles, le siège du Groupe ayant fait l'objet, en avril 2010, de la première inspection GCP d'un site de promoteur d'essais cliniques jamais faite de façon conjointe par les Autorités américaines (FDA) et européennes (EMA). Les observations consécutives à cette visite conjointe de 5 inspecteurs ont été répondues de manière appropriée par NicOx, donnant lieu à la mise en œuvre d'actions correctives additionnelles lorsque nécessaire.

Cette inspection du siège du Groupe a été complétée par celle de 2 sites d'investigations cliniques (un aux Etats-Unis, l'autre en Espagne, chacun ayant participé à l'une des études pivotales du développement clinique du naproxinod), qui, du fait de la découverte d'erreurs résiduelles, ont amené les inspecteurs européens à émettre des doutes quant à la fiabilité des données recueillies lors des études concernées. Ces doutes ont été levés par NicOx suite à sa réponse aux rapports d'inspection grâce à une approche statistique démontrant l'absence d'impact de telles erreurs sur les résultats des études. Les Autorités européennes ont confirmé que cette approche était reproductible et donc acceptable et que, par conséquent, il n'y avait plus de doutes quant à l'acceptabilité des résultats soumis par NicOx.

II.6.4. Axes d'amélioration 2011 en matière de contrôle interne

II.6.4.1. Poursuite du projet Cadre de référence AMF

* Le Groupe entend déployer et suivre le nouveau plan d'action 2011 de remise à niveau des éléments de contrôle précédemment évalués et à améliorer. Ce plan d'action reprendra également les risques identifiés par les Commissaires aux Comptes au cours de leur revue d'Intérim.

* Un nouveau programme de tests d'existence est prévu tout au long de l'année 2011. Ce programme de tests portera sur les points de contrôle définis en 2009 mais sur la société mère étant donné la fermeture des bureaux de la filiale américaine en septembre 2010.

* La validité et la pérennité de la démarche cadre de référence AMF, supposent une mise à jour continue, et au minimum annuelle des processus d'auto-évaluation et de documentation du Contrôle Interne comptable et financier. La prochaine réactualisation est prévue pour le dernier trimestre 2011. Elle portera sur les processus qui n'avaient pas fait l'objet d'une mise à jour de l'autoévaluation en 2010. Cette démarche permet notamment de revoir les points de contrôle auto évalués en 2009 et de comparer à périmètre constant tous les deux ans s'il y a eu une amélioration ou d'éventuelles dégradations.

* Enfin, le Groupe poursuivra la mise à jour des procédures comptables et financières. Par ailleurs, suite à la réduction des effectifs du Groupe en 2010, une attention toute particulière sera portée en 2011 sur la politique de ségrégation des tâches.

Fin 2011, un bilan de la démarche décrite ci dessus, sera présenté au Comité d'audit et aux Commissaires aux Comptes.

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

II.6.4.2. Déploiement de l'outil d'élaboration budgétaire

En fonction de l'évolution de la stratégie du Groupe en 2011 et tel que décrit au paragraphe II.4.3, le Groupe pourrait se doter d'un outil d'élaboration budgétaire afin de compléter son offre Business Intelligence.

II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

Le Groupe entend poursuivre en 2011 son programme de mise à niveau de ses réseaux, de son dispositif de sécurité informatique et de ses serveurs. Le programme des travaux à réaliser se détaille de la façon suivante :

- Mise à jour et suivi des procédures IT
- Contrôles de l'application des procédures IT
- Mise à jour du logiciel de communication bancaire
- Remplacement des serveurs Data et Mail
- Réalisation d'un inventaire physique des équipements informatiques

Une attention toute particulière sera portée au cours du 1er semestre 2011 à la mise à jour des procédures informatiques rédigées et publiées en 2010 consécutivement à la restructuration du Groupe intervenue en 2010.

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

Pour 2010, un certain nombre d'audits sont déjà prévus. La programmation des audits dépend notamment de l'état d'avancement de l'approbation du Naproxcinod. La mise en œuvre des audits dépendra fortement de la stratégie du Groupe et de la visibilité qu'il aura au cours du premier semestre 2011.

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 2011, 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 transformation de société de Biotechnologie à celle de groupe Pharmaceutique. 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 1er juin 2005 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi qui venait à expiration à l'issue de cette assemblée pour une durée de six années expirant à l'issue de l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

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

Dès lors, direction générale de la Société a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, en application de la délibération du Conseil d'administration du 2 juin 2005.

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

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

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

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

- d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;*
- e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;*
- f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;*
- g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.*

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

Absence de directeurs généraux délégués

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

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

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

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

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

IV – CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

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

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

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

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

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

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

Fait à Sophia-Antipolis,
Le 23 février 2011
Le Président Directeur Général
Michele Garufi

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

NicOx
Exercice clos le 31 décembre 2010

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société NicOx

DELOITTE & ASSOCIES
Les Docks Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02
S.A. au capital de € 1.723.040

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit
408, avenue du Prado
B.P. 116
13267 Marseille Cedex 08
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2010

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société NicOx

Aux actionnaires,

En notre qualité de Commissaires aux Comptes de la société NicOx S.A. 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 2010.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du Conseil d'Administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

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

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

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

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

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

Autres informations

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

Marseille, le 23 février 2011

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Jérôme Magnan

17. SALARIES

17.1 Rapport social

Effectifs

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

	<u>Au 31 décembre</u> 2010	<u>Au 31 décembre</u> 2009	<u>Au 31 décembre</u> 2008
Recherche et Développement	54	89	97
Autres services	23	39	36
Total.....	77	128	133

Au 31 décembre 2010, le Groupe employait 77 personnes (76 personnes en contrat à durée indéterminée et 1 personne en contrat à durée déterminée ; 74 personnes à plein temps et 3 à temps partiel). 38 personnes sont salariées en France (dont une à temps partiel) 39 personnes sont salariées en Italie. 54 personnes travaillent dans la recherche et le développement, 23 personnes relèvent de la Direction ou des services administratifs. Au cours de l'exercice 2010, le Groupe a recruté 11 personnes et il y a eu 62 départs. Les 62 départs se décomposent comme suit : 7 fins de contrats à durée déterminée, 6 démissions, 2 ruptures conventionnelles et 47 licenciements. Le rapport charges de personnel/effectif moyen s'est élevé à 111 447 euros en 2009 et à 130 095 euros en 2010. Pour les besoins de ce calcul, la charge de bons de souscription d'actions attribuée aux non-employés a été retraitée.

Suite à la décision de la FDA en juillet 2010 de ne pas approuver le naproxcinod, le groupe NicOx a complété un plan de restructuration de l'ensemble de ses entités. Dans le cadre de ce plan de restructuration, les bureaux américains de NicOx Inc, basés à Warren (New Jersey), ont été fermés fin août 2010. De plus, cette restructuration a également conduit à une réduction d'approximativement 50 % des effectifs du siège social de la Société, basé à Sophia Antipolis (France), et d'approximativement 35 % des effectifs dans sa filiale italienne, basée à Bresso.

Dans le cadre de cette restructuration, le département des Affaires Commerciales de NicOx, qui était basé à Warren et avait pour principale mission la préparation de la future commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis en cas d'approbation par la FDA, a été fermé. En ce qui concerne les sites européens de Sophia Antipolis et Bresso, la réduction d'effectifs a été répartie sur l'ensemble des départements et les fonctions clefs ont été conservées.

Malgré cette réduction d'effectifs significative, la Société estime qu'elle dispose des ressources nécessaires pour la finalisation du processus d'évaluation réglementaire du naproxcinod en Europe, pour soutenir sa future commercialisation potentielle en Europe au travers de partenariats, dans l'hypothèse d'une approbation par l'EMA, et pour mettre en œuvre des opérations potentielles de croissance externe par fusion-acquisition ou acquisition ou prise de licence de produits.

La Société estime également que ses ressources sont suffisantes pour mener certains programmes de recherche sélectionnés. La conduite de projets au stade du développement clinique est actuellement envisagée principalement via des accords de collaboration. En effet,

afin d'optimiser les opportunités pour sa plate-forme de R&D, NicOx souhaite établir de nouvelles alliances pour des programmes existants, tels que le développement du NCX 6560 et les programmes de recherche sur la douleur neuropathique (incluant le NCX 1236) et l'Œdème Maculaire Diabétique (incluant le NCX 434) (voir section 6.1.5). Les ressources en Business Development et R&D de la Société lui permettent de gérer ces collaborations externes.

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 2010, 591 heures supplémentaires ont été constatées.

L'absentéisme pour l'année 2010 s'est élevé à 3,94 %.

Rémunérations

Les charges de personnel du Groupe pour l'exercice 2010 se sont élevées à €15 998 000.

Les charges salariales du Groupe, pour l'exercice 2009, se sont élevées à €10 432 000 et à €11 452 000 pour 2010. Les charges sociales ont été acquittées régulièrement. Elles ont représenté, pour 2009, €3 940 000 et à €3 412 000 pour 2010.

Les paiements en action ont été valorisés pour un montant de €907 000 sur 2010 dont €701 000 au titre de l'attribution d'actions gratuites et €206 000 au titre de l'attribution de bons de souscription d'actions, étant précisé que les droits attribués en 2010 au titre d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions sont devenus caducs, les conditions de performance fixées par le Conseil d'administration n'ayant pas été atteints.

Compte-tenu du fait qu'elle ne dégage pas encore de bénéfices, la Société n'est pas soumise à la loi sur la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise. Elle n'a pas mis en place d'accord d'intéressement.

Le Groupe veille au respect de l'égalité professionnelle entre femmes et hommes : son effectif se répartit entre 66% de femmes et 34% d'hommes. Les femmes représentent 62% de l'effectif cadre et disposent, à compétence égale, de niveaux de rémunération équivalents. L'effectif de la Société se répartit entre 61% de femmes et 39% d'hommes, et les femmes représentent 55% de l'effectif cadre.

Relations professionnelles

La Société a procédé en mars 2008 à la mise en place d'une délégation unique du personnel qui dispose, en fonction de l'effectif, de 3 sièges, 2 pour le collège des cadres, 1 pour le collège employés, ces sièges sont pourvus par des candidats libres. Des réunions mensuelles sont organisées entre ces représentants du personnel et la direction. Les dernières élections se sont tenues le 17 mars 2008. La Société n'a pas de représentation syndicale.

Conditions d'hygiène et de sécurité

L'activité de la Société en France étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler. La Société a procédé également à la mise en place d'un CHSCT avec lequel des réunions trimestrielles sont organisées. La filiale italienne, où se trouve le centre de recherche, respecte les normes de sécurité de la loi italienne.

Formation

Le Groupe a consacré en 2010 une somme de €74 762 à la formation de ses salariés, dont une somme de €66 139 pour les salariés de NicOx SA.

Emploi et insertion des travailleurs handicapés

La Société n'emploie pas de travailleurs handicapés, elle a versé en 2010 une contribution d'un montant de €8 891 à l'AGEFIPH. Cette contribution a diminué par rapport à 2009 en raison de la conclusion au 3ème trimestre 2009 d'un contrat avec un ESAT (Etablissement et Service d'Aide par le Travail) à qui la Société sous-traite l'activité d'entretien des locaux.

Œuvres sociales

La Société a versé pour l'année 2010 à son Comité d'entreprise un budget d'œuvres sociales de €57 333.

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 2010, 277 712 actions étaient détenues sous forme nominative par des salariés de la Société, dont 256 262 actions au sens de l'article L. 225-102 du Code de commerce (actions gratuites en cours de période de conservation), soit 0,38% du capital social et des droits de vote.

Equipe dirigeante

Les informations relatives au Comité de direction figurent aux sections 14.1 et 15.1.3 du présent document.

17.2 Participations, bons de souscription d'actions, stock options, actions gratuites

17.2.1 Participations

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 23 février 2011 ⁽¹⁾
Michele Garufi	761 057
Göran Ando	0
Jean-Luc Bélingard	1
Vaughn Kailian	1
Jorgen Buus Lassen	13 853
Bengt Samuelsson	36 143
Jean-François Labbé	-
TOTAL	811 055

(1) Frank Baldino, décédé le 16 décembre 2010, détenait une action de la Société.

Au 31 janvier 2011, les organes d'administration et de direction générale (7 personnes) de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 811 055 actions, soit 1,12 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2011, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Il est précisé que la Société n'a pris aucune participation dans une société tierce au cours de l'exercice écoulé.

17.2.2 Bons de souscription d'actions

Bons de souscriptions d'actions

Il existe 560 000 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de quatre autorisations permettant de souscrire au total, après ajustement conformément aux prescriptions légales suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenues les 16 février 2007 et 23 décembre 2009, 643 033 actions nouvelles de 0,2 euro de valeur nominale, représentant environ 0,88% du capital de NicOx SA sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2011, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de ses filiales n'est titulaire de BSA.

Il est précisé que le nombre d'actions auquel donnent droit les BSA a été ajusté conformément aux prescriptions légales suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires du 23 décembre 2009. Cet ajustement a été réalisé sans arrondi, en appliquant un coefficient de 1,131 au nombre d'actions pouvant être souscrites par chaque titulaire pour chaque attribution, le dit coefficient de 1,131 a été calculé sur la base de la méthode suivante : rapport entre la valeur du droit préférentiel de souscription et la valeur de l'action après détachement de ce droit, telles qu'elles ressortent de la moyenne des premiers cours cotés sur Euronext pendant toutes les séances incluses dans la période de souscription.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2010 ⁽¹⁾ :

Date de l'autorisation	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (2)	-	-	168 013	158 340	158 340	158 340

- (1) Les bons de souscription d'actions attribués à Frank Baldino, administrateur décédé le 16 décembre 2010, tombent dans sa succession.
- (2) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales. Aucune fraction d'actions ne pouvant être émise, les rompus seront traités conformément aux dispositions prévues par l'article R. 228-94 du Code de commerce.

Au cours de l'exercice 2010, 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 831 362 options de souscription d'action en circulation au 18 février 2011 s'élève à 978 143, 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 2010 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010, que les objectifs de la Société fixés pour 2010 n'avaient été atteints à hauteur de 20% seulement.

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre de l'exercice des 806 162 options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2010 s'élevait à 952 943.

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital au 18 février 2011, détiendrait après cette émission potentielle de 141 577 actions nouvelles environ 0,99% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 janvier 2011, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF).

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Les plans contiennent des restrictions limitant l'exercice des options si le salarié ou le dirigeant cesse de travailler pour NicOx. Ainsi, le bénéficiaire dont le contrat est rompu, quels qu'en soient le motif et l'auteur, dispose d'un délai de 90 jours calendaires, à compter du jour de notification de la rupture de son contrat de travail, pour exercer les options qu'il est en droit de lever. Les options auxquelles il peut prétendre s'apprécient le jour de notification de la rupture de son contrat de travail.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 18 février 2011 :

Options en circulation au 18 février 2011

Autorisation par l'Assemblée Générale	Date du Conseil d'administration attribuant les options	Nombre d'options allouées par le Conseil	Prix de souscription par option	Options de souscription d'actions en circulation	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	Nombre d'actions pouvant être souscrites par les onze premiers attributaires salariés (3)	Point de départ d'exercice des options	Date d'expiration	Modalités d'exercice	Nombre d'actions souscrites	Options de souscription d'actions annulées ou expirées	Nombre d'actions pouvant être souscrites après ajustement (2)
05/06/2002	06/04/2005	207 000	4,08	104 000	48 005	62 412	06/04/2008	05/04/2011	(1)	88 449	21 362	124 825
	02/06/2005	227 500	4,10	172 000	96 009	110 416	02/06/2008	01/06/2011	(1)	22 387	36 500	206 425
01/06/2005	02/06/2005	186 500	4,10	59 895	-	30 005	02/06/2008	01/06/2011	(1)	122 359	12 000	71 905
	13/10/2005	24 200	4,07	9 500	-	9 002	13/10/2008	12/10/2011	(1)	16 034	700	11 404
	30/01/2006	311 000	3,49	176 767	64 206	81 617	30/01/2009	29/01/2012	(1)	86 081	60 500	212 185
	25/07/2006	36 600	9,98	33 600	-	-	25/07/2009	24/07/2012	(1)	-	3 000	40 332
	25/10/2006	52 000	11,44	38 100	-	-	25/10/2009	24/10/2012	(1)	-	13 900	45 733
	29/03/2007	51 700	17,44	51 700	-	-	29/03/2010	28/03/2013	(1)	-	-	58 476
	23/05/2007	94 600	20,63	65 000	-	23 752	23/05/2010	22/05/2013	(1)	-	29 600	73 522
	27/07/2007	15 000	18,14	10 500	-	-	27/07/2010	26/07/2013	(1)	-	4 500	11 876
01/06/2006	26/10/2007	61 500	16,62	34 500	-	-	26/10/2010	25/10/2013	(1)	-	27 000	39 022
	18/12/2007	18 000	12,26	6 000	-	-	18/12/2010	17/12/2013	(1)	-	12 000	6 786
	23/01/2008	68 800	10,66	36 200	-	8 370	23/01/2011	22/01/2014	(1)	-	32 600	40 950
	25/07/2008	15 300	8,76	8 400	-	-	25/07/2011	24/07/2014	(1)	-	6 900	9 502
17/06/2009	28/01/2011	25 200	2,25	25 200	-	-	28/01/2013	27/01/2013	(1)	-	-	25 200
TOTAL		1 342 900		831 362	208 220	325 574				335 310	260 562	978 143

(1) souscription.

(2) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

(3) Il est précisé que trois salariés s'étant vus attribuer le même nombre d'options de souscription d'actions, l'information fournie ci-dessus concerne onze salariés et non dix.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2010 :

Les attributions réalisées en 2010 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010 que les objectifs de la Société fixés pour 2010 n'avaient été atteints à hauteur de 20% seulement.

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS ⁽¹⁾	Nombre total d'options attribuées/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré par action en euros	Plan
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale) ⁽¹⁾	90 300	5,53	Assemblée Générale du 17 juin 2009
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	167 426 options correspondant à 200 954 actions	3,77	Assemblée Générale du 5 juin 2002 Assemblée Générale du 1 juin 2005

(1) Ces options de souscription d'actions ont été annulées par le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 ayant constaté que les objectifs de la Société pour 2010 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70% et que dès lors la caducité des droits pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société 2011 seront ou non atteints pour au moins 70%.

17.2.4 Actions gratuites

A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription intervenue le 23 décembre 2009, conformément aux dispositions du règlement du plan d'actions gratuites, les droits des bénéficiaires d'actions gratuites en cours de période d'acquisition à cette date ont été ajustés à l'unité inférieure en appliquant un coefficient de 1,131.

Les attributions réalisées en 2010 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011).

Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010 que les objectifs de la Société fixés pour 2010 n'avaient été atteints à hauteur de 20% seulement.

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites attribuées au 18 février 2011 :

Date d'attribution	Nombre d'actions gratuites attribuées	Nombre d'actions gratuites annulées	Nombre d'actions gratuites en circulation ⁽¹⁾	Actions acquises	Date d'acquisition	Date de fin de la période de conservation	Autorisation
23 mai 2007	189 900	41 000	-	148 900	23 mai 2009	23 mai 2011	22 mai 2007
23 mai 2007	155 900	44 700	125 761	-	23 mai 2011	N/A	22 mai 2007
27 juillet 2007	50 000	-	-	50 000	27 juillet 2009	27 juillet 2011	22 mai 2007
18 décembre 2007	15 000	-	-	16 965	18 décembre 2009	18 décembre 2011	22 mai 2007
23 janvier 2008	162 800	33 700	-	145 993	23 janvier 2010	23 janvier 2012	22 mai 2007
23 janvier 2008	105 000	30 000	84 815	-	23 janvier 2012	N/A	22 mai 2007
29 mai 2008	12 000	12 000	-	-	29 mai 2012	N/A	22 mai 2007
25 juillet 2008	14 000	-	-	15 834	25 juillet 2010	25 juillet 2012	22 mai 2007
25 juillet 2008	7 000	-	7 917	-	25 juillet 2012	N/A	22 mai 2007
21 octobre 2008	5 800	-	-	6 558	21 octobre 2010	21 octobre 2012	22 mai 2007
21 octobre 2008	1 800	-	2 035	-	21 octobre 2012	N/A	22 mai 2007
22 janvier 2009	223 500	96 000	-	141 577	22 janvier 2011	22 janvier 2013	22 mai 2007
22 janvier 2009	147 500	56 900	102 450	-	22 janvier 2013	N/A	22 mai 2007
2 avril 2009	13 600	13 600	-	-	2 avril 2013	N/A	22 mai 2007
28 juillet 2009	4 360	-	4 927	-	28 juillet 2011	28 juillet 2013	17 juin 2009
28 juillet 2009	9 000	9 000	-	-	28 juillet 2013	N/A	17 juin 2009
17 février 2010	234 200	234 200	-	-	17 février 2012	17 février 2014	17 juin 2009
17 février 2010	217 700	217 700	-	-	17 février 2014	N/A	17 juin 2009
28 janvier 2011	196 600	-	196 600	-	28 janvier 2013	28 janvier 2014	17 juin 2009
28 janvier 2011	143 200	-	143 200	-	28 janvier 2015	N/A	17 juin 2009
Total	1 908 860	788 800	667 705	528 827			

(1) Suite à l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

Le Conseil d'administration a décidé, lors de sa réunion du 18 décembre 2007, que s'agissant des attributions à intervenir à compter du 1er janvier 2008, l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées serait subordonnée à l'accomplissement, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs de la Société fixés pour l'année au cours de laquelle le Conseil d'administration a décidé de l'attribution.

Nonobstant la décision de principe précitée du 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a, les 25 juillet 2008 et 22 janvier 2009, décidé de procéder à l'attribution sans condition de respectivement 21 000 actions au bénéfice de six salariés du groupe ayant atteint de dix ans d'ancienneté en 2008, et 7 000 actions au bénéfice de trois salariés du groupe atteignant dix ans d'ancienneté en 2009. Le Conseil a ainsi décidé que l'acquisition définitive de ces actions au bénéfice de ces salariés ayant dix ans d'ancienneté dans le groupe ne serait pas subordonnée à des critères de performance.

Il est précisé que le Conseil a décidé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions représentant, au 31 décembre 2010, 149 104 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que pour d'autres attributions représentant 322 978 actions gratuites, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général, les 23 janvier 2009, 17 février 2010 (droits aujourd'hui caduques) et 28 janvier 2011, il a été attribué concomitamment des actions gratuites à l'ensemble des salariés du groupe (à l'exception, toutefois, des salariés liés par un contrat à durée déterminée), conformément au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF tel que mis à jour en décembre 2008.

Informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2010 :

Les attributions réalisées en 2010 étaient soumises à des conditions de performance sur deux années consécutives (atteinte à hauteur de 70% des objectifs de la Société pour 2010 et 2011). Ces attributions sont devenues caduques pour l'ensemble des bénéficiaires suite à la constatation par le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 21 décembre 2010 que les objectifs de la Société fixés pour 2010 n'avaient été atteints à hauteur de 20% seulement.

ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES DURANT L'EXERCICE AUX DIX SALARIES AYANT REÇU LE PLUS GRAND NOMBRE D' ACTIONS GRATUITES	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, <u>durant l'exercice</u> , aux quatorze salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale) ⁽¹⁾	236 100 ⁽²⁾	Assemblée Générale du 17 juin 2009
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, <u>durant l'exercice</u> , par les seize ⁽³⁾ salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	146 453 ⁽²⁾	Assemblée Générale du 22 mai 2007

- (1) Il est précisé que quatre salariés ayant définitivement acquis le même nombre d'actions gratuites, l'information fournie ci-dessus concerne quatorze salariés et non dix.
- (2) Ces actions gratuites ont été annulées par le Conseil d'administration du 21 décembre 2010 ayant constaté que les objectifs de la Société pour 2010 n'avaient pas été atteints à hauteur de 70% et que dès lors la caducité des droits pouvait être constatée sans attendre de savoir si les objectifs Société 2011 seront ou non atteints pour au moins 70%.
- (3) Il est précisé que neuf salariés s'étant vu attribuer le même nombre d'actions gratuites, l'information fournie ci-dessus concerne seize salariés et non dix.

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

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

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Actionnariat de la Société

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

	Au 31 décembre 2010			Au 31 décembre 2009			Au 31 décembre 2008		
	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	5,45	5,45	3 952 574	5,48	5,48	-	-	-
Oppenheimer Funds	-(1)	-	-	2 294 831	3,18	3,18	2 355 667	4,96	4,96
Pfizer Overseas Pharmaceuticals	1 350 135	1,86	1,86	1 350 000	1,87	1,87	1 350 135	2,84	2,84
Blom Bank (Switzerland)	1 268 340 (4)	1,75	1,75	1 008 044	1,40	1,40	-	-	-
Bellevue Asset Management AG	-	-	-	1 000 000	1,39	1,39	-	-	-
Norges Bank Investment Management	2 002 949	2,76	2,76	747 600	1,04	1,04	-	-	-
UBS Zurich	-(1)	-	-	620 190	0,86	0,86	-	-	-
Crédit Suisse Asset Management	-(1)	-	-	350 000	0,48	0,48	-	-	-
Oddo Asset Management S.A.	-	-	-	317 400	0,44	0,44	-	-	-
Fortis Bank NV/SA	1 397 242	1,92	1,92	279 899	0,39	0,39	-	-	-
Pictet & Cie	-(1)	-	-	265 893	0,37	0,37	-	-	-
AXA Investment Managers (Paris)	-(1)	-	-	240 500	0,33	0,33	-	-	-
Société Générale Bank & Trust	-(1)	-	-	224 400	0,31	0,31	-	-	-
Crédit Agricole Asset Management (Paris)	-(1)	-	-	215 802	0,30	0,30	-	-	-
Crédit Agricole Suisse S.A.	286 621	0,39	0,39	213 200	0,30	0,30	-	-	-
HSBC Private Bank (Luxembourg) S.A.	-(1)	-	-	202 300	0,28	0,28	-	-	-
Groupe Healthcap (2)	-	-	-	-	-	-	576 600	1,21	1,21
AQR Capital Management (3)	-	-	-	-	-	-	926 513	1,95	1,95
QVT Fund LLP	-	-	-	-	-	-	1 818 181	3,83	3,83
Baker Brothers Investments	-	-	-	-	-	-	1 034 737	2,18	2,18
Banque de Luxembourg	302 165	0,42	0,42	-	-	-	-	-	-
Michele Garufi (PDG de NicOx SA)	761 057	1,05	1,05	761 057	1,05	1,05	734 529	1,55	1,55
Elizabeth Robinson (Président de NicOx Srl)	520 302	0,72	0,72	520 302	0,72	0,72	600 302	1,26	1,26
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Public	60 704 956	83,68	83,68	57 604 292	79,82	79,82	38 094 386	80,21	80,21
Total	72 546 341	100	100	72 168 284	100	100	47 491 050	100	100

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

(2) Soit 334 428 actions détenues par HealthCap Coinvest KB et 242 172 actions détenues par HealthCap KB.

(3) Soit 100 546 actions détenues par AQR Global Stock Selection Master Account, L.P., 164 154 actions détenues par AQR Global Stock Selection HV Master Account LTD et 661 813 actions détenues par Managed Accounts.

(4) Actions détenues pour le compte de tiers.

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

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 17.1 du présent document.

Il est précisé que la Société ne détient pas d'actions auto-détenues.

Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice 2010

La Société n'a reçu aucun franchissement de seuil statutaire ou légal au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

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 règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010 est reproduit ci-après :

NICOX

Société Anonyme

Les Taissounières - Bât HB4

1681, route des Dolines

B.P. 313

06 906 Sophia Antipolis Cedex

Rapport spécial des Commissaires aux Comptes sur les conventions et engagements réglementés

Exercice clos le 31 décembre 2010

Ernst & Young Audit
408 Avenue du Prado
13008 Marseille

Deloitte & Associés
Les Docks - Atrium 10.4
10 place de la Joliette
13002 Marseille

NICOX

Société Anonyme

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

**Rapport des Commissaires aux Comptes
sur les conventions et
engagements réglementés
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice
clos le 31 décembre 2010**

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 R225-31 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 A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

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

1. Avec la société SpePharm Holding BV

Administrateur concerné

La société SpePharm Holding BV a un administrateur commun avec votre société en la personne de Jean-François Labbé.

Nature et objet

Le Conseil d'Administration du 29 juillet 2010, a autorisé un accord de confidentialité conclu entre NicOx et 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 2010..

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

Nature et objet

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

Modalités

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

Au titre de cette convention, la société NicOx SA a pris en charge un montant de 1 938 410 € (2 590 103 \$) pour la société NicOx Inc et 1 020 218 € pour la société NicOx Research Institute Srl.

3. Avec la société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc

Administrateur concerné

La société Xanodyne Pharmaceuticals, Inc, a un administrateur commun avec votre société en la personne de Vaughn Kailian.

Nature et objet

Le Conseil d'Administration du 17 décembre 2009, a autorisé un accord de confidentialité, conclu entre NicOx et Xanodyne Pharmaceuticals, Inc, société américaine, en date du 4 février 2010, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord pour l'acquisition des actions de Xanodyne par NicOx.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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

En application de l'article R225-30 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 M. Bengt Samuelsson, administrateur de votre société

Nature et objet

Le 25 février 2009, il a été conclu un contrat de consultant entre votre société et M. Bengt Samuelsson, portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du comité scientifique de votre société.

Modalités

Ce contrat, auquel les parties peuvent mettre fin à tout moment, moyennant un préavis de un mois, avait pour échéance le 28 février 2010, mais s'est tacitement renouvelé jusqu'au 28 février 2011, date à laquelle il prendra fin. Les honoraires s'élèvent à un montant annuel de €30.000.

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé ces honoraires en factures non parvenues au 31 décembre 2010.

Nous rappelons que la convention ci-dessus a été approuvée par de l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2010

2. Avec la société Relivia Srl

Administrateur concerné

La société Relivia Srl a un administrateur en commun avec votre société en la personne de M. Michele Garufi.

Nature et objet

Le conseil d'administration du 25 juillet 2008 a autorisé un accord de confidentialité conclu en date du 29 septembre 2008, entre votre société et la société Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de votre société.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Nous rappelons que la convention ci-dessus a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009

3. Avec M. Michele Garufi, président du conseil d'administration et directeur général de votre société

Nature et objet

Le Conseil d'Administration a décidé le 3 avril 2008 qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

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

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Nous rappelons que la convention ci-dessus a été approuvée par l'assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

4. Deux accords avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB

4.1 Premier accord

Administrateur concerné

La société Orexo AB avait, au moment de la conclusion de ces conventions, deux administrateurs en commun avec votre société en la personne de M. Bengt Samuelsson et M. Björn Odlander, étant rappelé que M. Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

Nature et objet

L'accord cadre entre votre société et la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires, conclu le 15 janvier 2003, sauf en ce qui concerne le NO-Cetirizine, pour lequel un nouvel accord avait 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 à effet du 1er août 2004 afin de modifier, en particulier, le pourcentage des revenus de licence que la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, pourrait être amenée à verser à votre société.

Modalités

Si l'une des parties contracte des licences avant le quinzième anniversaire de la date de signature du contrat, elle devra verser un pourcentage des revenus de la licence à l'autre partie jusqu'au terme de la licence contractée. Ce pourcentage est défini 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 2010.

4.2 Second accord

Administrateur concerné

La société Orexo AB a un administrateur en commun avec votre société en la personne de M. Bengt Samuelsson.

Nature et objet

Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec la société Biolipox AB, devenue Orexo AB, qui a remplacé les accords existants du 15 janvier 2003, amendés le 10 mai 2004 avec effet au 1er août 2004, sur le NO-Cetirizine.

L'objet de ce nouvel accord est :

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

Modalités

Les termes du contrat du 15 janvier 2003 sont repris de manière plus détaillée, mais sont fondamentalement inchangés.

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

En l'absence de licence déposée pour ce produit à ce jour, cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Marseille, le 23 février 2011

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Deloitte & Associés

Jérôme MAGNAN

Hugues DESGRANGES

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

20.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2008 et 2009 sont inclus par référence dans le présent Document de référence comme indiqué en page 2 du présent document de référence.

20.2 Informations financières pro-forma

Sans objet.

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2010

NicOx
Exercice clos le 31 décembre 2010

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

DELOITTE & ASSOCIES
Les Docks Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02
S.A. au capital de € 1.723.040

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit
408, avenue du Prado
B.P. 116
13267 Marseille Cedex 08
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2010

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société NicOx, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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

II. Justification des appréciations

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

Estimations comptables

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

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements ; à revoir par sondages les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

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

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

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

Marseille, le 23 février 2011

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Jérôme Magnan

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2010

ETAT CONSOLIDE DU RESULTAT GLOBAL

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2010	2009
(en milliers d'€ à l'exception des données par action)			
Chiffre d'affaires	5.1	7 423	1 119
Coût des ventes.....	5.2	-	(75)
Frais de recherche et développement.....	5.2	(35 161)	(51 673)
Frais administratifs.....	5.3	(5 364)	(6 415)
Frais commerciaux.....	5.3	(7 389)	(8 582)
Autres produits.....	10	2 157	3 641
Autres charges.....	5.4	(5 663)	-
Perte opérationnelle.....		(43 997)	(61 985)
Produits financiers	5.6	475	1 637
Charges financières.....	5.6	(95)	(159)
Perte avant impôts sur le résultat.....		(43 617)	(60 507)
Charge d'impôt sur le résultat.....	6	(334)	157
Perte nette de l'exercice.....		(43 951)	(60 350)
Ecarts de conversion sur opérations étrangères.....		23	(8)
Autres éléments du résultat global de l'exercice, nets d'impôts		23	(8)
Total du résultat global de l'exercice, net d'impôts		(43 928)	(60 358)
Revenant :			
- Aux actionnaires de la société		(43 928)	(60 358)
- Aux intérêts minoritaires.....		-	-
Résultat de l'exercice par action et dilué: résultat revenant aux actionnaires de la société.....	7	(0,61)	(1,20)

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2010

ETAT CONSOLIDE DE SITUATION FINANCIERE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2010	2009
(en milliers d'€)			
ACTIF			
Actif non courant			
Immobilisations corporelles.....	8	2 130	2 772
Immobilisations incorporelles.....	9	386	797
Subventions publiques à recevoir.....	10	-	477
Actifs financiers.....	13	247	238
Impôts différés.....		39	156
Total actif non courant.....		2 802	4 440
Actif courant			
Subventions publiques à recevoir.....	10	1 509	2 597
Autres actifs courants.....	11	909	1 329
Charges constatées d'avance.....		377	784
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	12	107 335	148 275
Total actif courant.....		110 130	152 985
TOTAL ACTIF		112 932	157 425
PASSIF			
Capitaux propres et réserves revenant aux actionnaires de la société			
Capital apporté.....	14.1, 14.2	14 509	14 434
Autres réserves.....	14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7	85 979	128 444
Participations ne donnant pas le contrôle.....		-	-
Total des capitaux propres.....		100 488	142 878
Passifs non courants			
Provisions pour autres passifs.....	16	4 548	4 069
Impôts différés.....	6	96	91
Location financement.....		83	6
Total des passifs non courants.....		4 727	4 166
Passifs courants			
Provision pour autres passifs.....	16	2 800	-
Location financement.....		30	7
Dettes fournisseurs.....		2 045	6 136
Impôt exigible.....		-	19
Dettes fiscales et sociales.....		2 627	3 909
Autres passifs.....		215	310
Total des passifs courants.....		7 717	10 381
TOTAL du PASSIF et des Capitaux propres		112 932	157 425

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2010

ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE

	Notes	Exercice clos le 31 décembre	
		2010	2009
		(en milliers d'€)	
Perte nette (*)		(43 951)	(60 350)
Plus ou moins value de cession d'actifs		7	-
Amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles.....	9	346	6 101
Amortissement des immobilisations corporelles.....	8	1 027	826
Mise au rebus d'immobilisations incorporelles.....	9	451	-
Mise au rebus d'immobilisations corporelles.....	8	152	-
Variation des provisions.....		3 193	(489)
Impôts différés	6	135	(177)
Trésorerie provenant des activités opérationnelles		(38 640)	(54 089)
Créances clients.....		-	6
Dettes fournisseurs		(4 165)	(10 066)
Autres créances et autres dettes		(988)	2 315
Produits constatés d'avance.....		-	(1 119)
Charges constatées d'avance		429	923
Subventions publiques	10	1 565	5 929
Variation du besoin en fonds de roulement		(3 159)	(2 012)
Effet de l'actualisation des immobilisations.....		-	266
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	(a)	907	5 351
(Gains) et pertes latents liés aux variations de juste valeur des instruments financiers..	5.6	-	(217)
Effet de l'actualisation des créances et des dettes		95	(118)
(Plus) et moins values réalisées sur instruments financiers.....	5.6	-	12
Intérêts sur prêt (abandon).....		-	201
Prêts (abandon).....	5.6	-	743
Autres opérations non monétaires.....		1 002	6 238
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		(40 797)	(49 863)
Acquisition d'immobilisations corporelles	8	(392)	(153)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	9	(378)	(2 274)
Autres actifs à long terme		8	(60)
Résultat net d'(acquisitions) et cessions d'instruments financiers.....		-	14 975
Besoin de trésorerie (investissement)		(762)	12 488
Cession d'immobilisations corporelles		-	(15)
Cession d'immobilisations incorporelles.....		-	(71)
Ressources liées aux investissements.....		-	(86)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.....		(762)	12 402
Produits d'émission d'actions.....		631	95 816
Remboursements d'emprunts		(22)	(6)
Augmentation (diminution) d'autres dettes financières non courantes		-	-
Flux de trésorerie net lié aux activités de financement.....		609	95 810
Ecarts de conversion		10	(5)
Augmentation (diminution) nette de la trésorerie et équivalent de trésorerie	12	(40 940)	58 344
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 1 ^{er} janvier.....		148 275	89 931
Trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre		107 335	148 275
Variation de trésorerie.....		(40 940)	58 344

(*) dont impôt (payé) / reçu

(*) dont produit de cession équivalents de trésorerie

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

NicOx S.A.

COMPTES CONSOLIDES IFRS – 31 DECEMBRE 2010

ETAT CONSOLIDE DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

	Capital apporté		Revenant aux actionnaires de la Société				Total des capitaux propres
	Actions ordinaires		Primes d'émission	Paiements en actions	Réserves et résultat consolidé	Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	
	Nombre	Montant					
(en milliers d'€ à l'exception des nombres d'actions)							
Au 1er janvier 2009.....	47 492 112	9 498	292 657	14 273	(214 360)	1	102 069
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	(60 350)	(8)	(60 358)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	24 107 499	4 822	95 616	-	-	-	100 438
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	(5 844)	-	-	-	(5 844)
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	568 673	114	1 108	(4 759)	-	-	(3 537)
Paiement en actions.....	-	-	4 759	5 351	-	-	10 110
Au 31 décembre 2009.....	72 168 284	14 434	388 296	14 865	(274 710)	(7)	142 878
Total du résultat global de l'exercice, nets d'impôts.....	-	-	-	-	(43 951)	23	(43 928)
Emission d'actions ordinaires par voie d'offre publique.....	-	-	-	-	-	-	-
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres.....	378 057	75	584	(1 666)	-	-	(1 007)
Frais sur augmentation de capital.....	-	-	(28)	-	-	-	(28)
Paiement en actions.....	-	-	1 666	907	-	-	2 573
Au 31 décembre 2010.....	72 546 341	14 509	390 518	14 106	(318 661)	16	100 488

1. NATURE DE L'ACTIVITÉ

NicOx S.A. (« la Société »), Société mère du Groupe, est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

Le groupe NicOx est un groupe pharmaceutique centré sur la recherche, le développement et la future commercialisation de candidats-médicaments en interne ou au travers de collaborations avec des partenaires. NicOx applique sa plate-forme de R&D brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le but de développer un portefeuille interne de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) pour le traitement potentiel des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits du Groupe est le naproxinod. Ce composé a terminé fin 2008 un programme de développement clinique de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le 25 septembre 2009, le Groupe a soumis un dossier de New Drug Application (NDA) pour ce candidat médicament auprès de la Food and Drug Administration américaine (FDA). Au cours du mois de juillet 2010 la FDA a informé le Groupe que son évaluation était terminée et qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxinod. Suite à cette décision, le Groupe a fermé les bureaux de sa filiale américaine en septembre 2010 et a lancé un plan de restructuration en Europe

Le 22 décembre 2009, le Groupe a également soumis une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA) qui a confirmé la recevabilité du dossier le 22 janvier 2010. L'évaluation du dossier par l'agence européenne des médicaments (EMA) se poursuit au 31 décembre 2010.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers consolidés au 31 décembre 2010, le 23 février 2011. 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 2010 et au 31 décembre 2009. 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 2010. 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 2010 est sans incidence sur les comptes du Groupe NicOx.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union Européenne et sont d'application obligatoire au 31 décembre 2010 mais n'ont pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

- IFRS 3 R, Regroupements d'entreprises.
- IAS 27 amendé, Etats financiers consolidés et individuels.
- Améliorations aux IFRS (mai 2008) : amendement d'IFRS5.
- Améliorations aux IFRS (mai 2009).
- IFRIC 17, Distributions d'actifs non-monétaires aux propriétaires.
- IAS 39 amendée, Amendement relatif aux éléments éligibles à une opération de couverture.
- IFRS 2 amendée, Transactions intragroupe dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en trésorerie.
- IFRIC 12, Accord de concession de services.
- IFRIC 15, Contrat de Construction de Biens immobiliers.
- IFRIC 16, Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger.
- IFRIC 18, Transfert d'actifs provenant de clients.
- IFRS 1 réorganisée.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été endossés par l'Union Européenne mais le Groupe ne les a pas adoptées par anticipation au 31 décembre 2010 car elles ne concernent pas le Groupe :

- IAS 32 amendée, Classement des Emissions de Droit.
- IAS 24 information relative aux parties liées.
- Amendements à IFRS1, Exemption limitée de l'obligation de fournir des informations comparatives selon IFRS7 par les premiers adoptants.
- Amendement à IFRIC14, Paiements d'avance d'exigences de financement minimal.
- IFRIC 19, extinction de passifs financiers avec des instruments de capitaux propres.

Les normes, amendements et interprétations suivantes ont été publiées par l'IASB, n'ont pas été endossés par l'Union Européenne et ne devraient pas avoir d'impact significatifs sur les états financiers du Groupe.

- IFRS 9, Financial instruments
- Improvements to IFRSs (May 2010)
- Amendements à IFRS, Informations à fournir- transferts d'actifs financiers.
- IFRS 7, Disclosures Ttransfers of FinancialAssets
- IFRS 1, Severe Hyperinflation and Removal of Fixed Dates for First-Time Adopters
- IAS12,; Deferred Tax – Recovery of Underlying Assets

2.2. Périmètre de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales consolidées selon la méthode d'intégration globale (cf note 22).

2.3. Principes de consolidation

Les états financiers consolidés comprennent les états financiers de NicOx S.A. et de ses filiales (« Le Groupe ») préparés à chaque date de clôture.

Les filiales sont consolidées par intégration globale à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle cesse d'être exercé par le Groupe. Le contrôle est défini comme le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les états financiers des filiales sont préparés pour la même période que la société mère. Des ajustements sont apportés pour harmoniser les différences de méthodes comptables qui peuvent exister. L'intégralité des soldes et transactions intra-groupe sont éliminés. Les filiales sont consolidées à partir du moment où le Groupe en prend le contrôle et jusqu'à la date à laquelle ce contrôle est transféré à l'extérieur du Groupe. Quand il y a une perte de contrôle d'une filiale, les états financiers consolidés de l'exercice comprennent les résultats sur la période pendant laquelle NicOx en avait le contrôle.

2.4. Conversion des monnaies étrangères

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

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

2.5. Immobilisations corporelles

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

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

Equipement de laboratoire	8 ans
Equipement informatique	3-5 ans
Equipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

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

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour le ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée (voir note 2.8).

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

2.6. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles acquises séparément

Cette rubrique regroupe des immobilisations incorporelles acquises séparément. Ces immobilisations incorporelles figurent au bilan à leur coût historique. Il s'agit de logiciels informatiques et d'un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2010 (cf note 3 – *Actifs incorporels*).

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels à durée définie sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante.

L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée d'utilité (soit en 2010 et 2009, 3 à 5 ans pour les logiciels). Cette dernière est revue chaque année et les ajustements éventuels en résultant sont comptabilisés de manière prospective.

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

Frais de recherche et développement réalisés en interne

Selon IAS 38 *immobilisations incorporelles*, les frais de recherche internes sont comptabilisés en charges, sur la ligne « Frais de recherche et développement », dès lors qu'ils sont encourus. Les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits : (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement, (b) intention du Groupe d'achever le projet, (c) capacité de celui-ci à utiliser cet actif incorporel, (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif, (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et (f) évaluation fiable des dépenses de développement. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts d'études cliniques et des coûts de production de principe actif de candidats médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Frais de recherche et développement » le Groupe n'ayant pas obtenu d'AMM à ce jour sur l'un de ses produits.

2.7. Actifs financiers

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

2.8. Valeur recouvrable des actifs non courants

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices indiquant une perte de leur valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité si celle-ci est supérieure.

2.9. Trésorerie et Equivalents de trésorerie

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

Depuis 2009, le Groupe n'a plus 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 les sociétés NicOx S.A. et NicOx Srl. respectivement sur l'Etat français et l'Etat italien au titre du crédit d'impôt recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a 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.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la filiale italienne en 2007, 2008 et 2009 ont ouvert droit sous certaines conditions à un crédit d'impôt recherche. Ce crédit d'impôt faisait suite à la loi financière 2007 qui prévoyait pour les exercices 2007, 2008, 2009 un crédit d'impôt égal à 10% des coûts de R&D éligibles dans l'exercice où ils étaient encourus. Ce pourcentage a été porté à 40% pour les dépenses sous traitées auprès d'organismes publics. Ces crédits d'impôts étaient compensables avec les taxes et charges sociales à payer dans l'année qui suivait l'exercice au cours duquel ils étaient comptabilisés dès le dépôt de sa liasse fiscale par la Société. Cette mesure n'a pas été reconduite par l'administration en 2010.

Ces créances sont comptabilisées au poste « Subventions publiques à recevoir », les parts à court et long terme étant respectivement classées en « Actif courant » et « Actif non courant » (cf. note 10).

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.

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

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

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres cesse de rendre des services au Groupe, avant le terme de la période d'acquisition des droits, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés, et par conséquent aucune charge n'est finalement constatée à l'exception des cotisations dues sur les plans octroyés après le 16 octobre 2007. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

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

2.14. Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultants de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels le Groupe peut être confronté dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée le cas échéant à la date de clôture. Le taux d'actualisation utilisé avant impôt pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges d'intérêt.

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

2.15. Engagement de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies, sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

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

2.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient, (a) des concessions de licences correspondant à des candidats médicaments en cours de développement n'ayant pas encore obtenu leur autorisation de mise sur le marché, (b) des prestations de recherche et développement afférentes à ces contrats de concessions.

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

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

2.17. Coût des ventes

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

2.18. Frais de recherche et développement externes

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

2.19. Contrats de location

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

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

2.20. Impôts

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

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

2.21. Événements postérieurs à la clôture

Le bilan et le compte de résultat du Groupe sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêt des comptes par le Conseil d'administration.

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

2.22. Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8 « secteurs opérationnels », norme applicable depuis le 1er janvier 2009, n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe considère qu'il opère sur un seul segment : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Les ressources financières disponibles de l'entreprise provenant des différentes augmentations de capital ont été jusqu'à présent majoritairement affectées au candidat médicament phare développé par le Groupe, le naproxinod. Les autres composés en développement sont à un stade relativement précoce de développement et ne monopolisent pas de ressources significatives justifiant la création d'un secteur distinct. Les résultats opérationnels régulièrement examinés par le principal décideur opérationnel, le conseil d'administration de l'entité en vue de prendre des décisions en matière de ressources à affecter et d'évaluation de la performance financière, sont ceux relatifs à l'unique activité de la société à savoir la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques dont aucun n'est actuellement commercialisé. Pour toutes ces raisons, la Direction n'estime pas opportun à ce jour la constitution de secteurs d'activité distincts dans son *reporting* interne.

3. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers du Groupe requiert le recours du management à des jugements, estimations et hypothèses qui ont un impact sur les montants comptabilisés dans les états financiers en qualité d'actifs et de passifs, de produits et de charges, ainsi que sur les informations communiquées sur les passifs éventuels. Cependant, le dénouement des opérations sous-jacentes à ces estimations et hypothèses pourraient résulter, en raison de l'incertitude attachée à ces dernières, en un ajustement significatif des montants comptabilisés au cours d'une période subséquente.

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

Coûts de restructuration

Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation aux Etats-Unis de son candidat médicament naproxcinod, le Groupe a décidé de réduire ses effectifs en 2010 afin de recentrer ses activités et de préserver sa trésorerie. Cette restructuration s'est soldée par la fermeture des bureaux américains en septembre 2010 et une diminution significative des effectifs de NicOx SA et de NicOx SRL en décembre 2010. A la clôture de l'exercice, la Société NicOx SA a comptabilisé dans ses comptes une provision de €1 868 000 sur la ligne « Autres charges » de l'Etat Consolidé du Résultat Global afin de couvrir les mesures d'accompagnement prévues par le plan de sauvegarde de l'emploi adopté pour les salariés concernés par la restructuration en France. Le calcul de cette provision résulte d'hypothèses retenues par le Groupe en fonction des informations à sa disposition au moment du calcul, dans une approche prudente. Ces hypothèses seront revues à chaque clôture en fonction des éléments nouveaux mis à la disposition du Groupe jusqu'à l'échéance du plan de sauvegarde au 30 Juin 2012. S'il s'avérait que les hypothèses retenues par le Groupe pour le calcul de la provision au 31 décembre 2010 n'étaient pas correctes, les comptes 2011 pourraient être impactés.

Suite à l'arrêt des activités de NicOx Inc, le Groupe (qui reste engagé sur deux baux pour ses anciens locaux à échéances en 2013 et 2017) recherche activement un repreneur pour sous-louer ses anciens bureaux aux Etats-Unis. Compte tenu des contacts et négociations en cours, le Groupe a estimé probable la sous location de ces locaux au cours de l'exercice 2011 et par conséquent a déduit du coût à supporter au titre de ces baux jusqu'à leur terme, le produit d'une sous location estimée au prix du marché actuel. Il en résulte dans les comptes au 31 décembre 2010 une provision d'un montant de €588 000 (soit \$ 786 000 au cours de clôture \$/€ au 31 décembre 2010) pour couvrir les coûts des anciens bureaux jusqu'au terme des baux dans l'hypothèse d'une sous location des deux bureaux à compter de Juillet 2011. S'il s'avère que le Groupe a surestimé à la clôture 2010 sa capacité à sous louer ces locaux dans les délais prévus, le Groupe pourrait être amené à comptabiliser en 2011 une provision supplémentaire sur la base d'hypothèses moins favorables qui le conduirait, dans le plus pessimiste des scénarios, à provisionner la totalité de l'engagement de ces baux sans déduire de potentiels produits de sous location, soit une provision globale de €1 436 000 (\$ 1918 000 au cours de clôture \$/€ au 31 décembre 2010).

Frais d'extension de la capacité de production de principe actif du candidat médicament naproxcinod

En 2009, NicOx s'est engagé contractuellement avec son fournisseur de principe actif du candidat médicament naproxcinod (DSM) dans un programme destiné à augmenter la capacité de production et à baisser le prix de revient de la fabrication du produit. Selon ces accords, le montant total des investissements à réaliser pour le développement des nouveaux équipements industriels s'élevait à €6 500 000. La part relative aux études d'ingénierie correspondant à un montant forfaitaire de €600 000 a été réalisée et payée en 2009. Le solde relatif au financement des équipements correspondant à un solde de €5 900 000 a été réalisé et payé en 2010.

Compte tenu de la technologie innovante développée par NicOx, ces actifs entièrement dédiés à la fabrication du naproxcinod, ne pouvant être cédés ou réutilisés en cas d'arrêt de la production, l'ensemble des coûts supportés sur l'exercice 2010 soit €5 900 000 a été comptabilisé en charges dans le poste frais de recherche et développement.

Actifs incorporels

Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de €2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de €4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portefeuille de brevets acheté à la Société Nitromed. Le portefeuille de brevets fait l'objet de 3 contrats distincts portant sur différentes familles de brevets. Un « *Non exclusive patent license agreement* », un « *Exclusive patent license agreement* », un « *Purchase and sale and license agreement* ». 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 de ces critères.

Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en termes de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde. Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur le Groupe ayant décidé jusqu'à présent d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-

médicament naproxcinod, et en tenant compte des incertitudes entourant la probabilité d'obtenir l'autorisation de commercialisation en Europe pour le candidat médicament naproxcinod, principal candidat médicament développé par le Groupe, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction a décidé de les déprécier intégralement. Leur valeur fera l'objet d'un suivi et tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant. Au 31 décembre, 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 des critères pour le paiement de cette somme, le Groupe serait amené à annuler la dette correspondante à concurrence de la somme non payée soit € 3 734 000 actualisés.

Annulation de commandes de principe actif et de capsules destinées à la fabrication de naproxcinod

Dans le cadre de la mise en place de la chaîne de production du naproxcinod, le Groupe a souscrit certains engagements auprès de ses fournisseurs de manière à garantir les quantités de naproxcinod nécessaires au lancement commercial du médicament aux Etats-Unis initialement prévu au début de l'année 2011. Au cours du mois de juillet 2010 la FDA a informé le Groupe que son évaluation était terminée et qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod. A la suite de cette réponse, le Groupe a décidé de mettre fin à certains engagements relatifs à la chaîne de production de son candidat médicament naproxcinod afin de préserver la durée de péremption de la matière première déjà livrée et de sauvegarder sa trésorerie. A ce titre le Groupe a comptabilisé en frais de recherche et développement dans ses comptes au 31 décembre 2010 un montant de € 6 855 000 au titre des indemnités versées à ses fournisseurs afin de se dédire des commandes précédemment passées. Les contrats relatifs à la chaîne de production du naproxcinod restent en vigueur dans l'attente de la décision de l'EMA.

4. ACCORDS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le chiffre d'affaires du Groupe est constitué exclusivement de revenus générés par des accords de licence et de développement. Les travaux de recherche et développement engagés dans le cadre de ces accords de licences et développement sont à un stade relativement précoce d'avancement. Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe ayant généré du chiffre d'affaires au des exercices 2010 et 2009 sont décrites ci-après.

4.1 Pfizer Inc.

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un accord allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie de la signature de cet accord, Pfizer a versé à NicOx au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de €5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et 3 versements de €3 000 000 chacun au titre du financement de la recherche en 2006, 2007 et 2008. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000. Le versement de la redevance de €5 000 000 a été étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de NicOx dans le programme de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée a fait l'objet de révisions périodiques. Les 3 paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche ont eux été étalés sur une période de 12 mois à compter de chaque date de facturation. Les études de recherche ayant été achevées au cours de l'année 2009, NicOx a comptabilisé au 31 décembre 2009, l'intégralité du chiffre d'affaire restant à reconnaître pendant la durée du programme de recherche au titre de cet accord, soit un montant de €1 119 000.

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 2010 au titre de cet accord.

4.2. Bausch + Lomb

En mars 2010, NicOx S.A. et Bausch + Lomb, une société leader de santé oculaire, ont annoncé avoir conclu un accord de licence allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (désormais appelé BOL-303259-X), un analogue de la prostaglandine F2a donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de \$ 10 000 000 à NicOx (soit €7 423 000) en mars 2010. Ce montant a été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires, NicOx n'étant pas impliqué dans le développement futur du composé objet de cet accord de collaboration et n'ayant pas d'obligation majeure dans le cadre de ce contrat. Ce paiement initial sera suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de USD 169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures.

NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du le BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis. Le 15 Novembre 2010 Bausch + Lomb a annoncé l'initiation d'une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X, Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire. Cette étude se poursuit au 31 décembre 2010.

5 PRODUITS ET CHARGES

5.1. Chiffre d'affaires

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Généré dans le cadre des accords avec les sociétés :		
Bausch + Lomb.....	7 423	-
Pfizer.....	-	1 119
Total chiffre d'affaires	7 423	1 119
Dont part affectée aux redevances de licences	7 423	119

5.2. Frais de recherche et développement

En 2010, les frais de recherche et développement sont essentiellement liées aux activités de recherche et développement relatives aux soumissions réglementaires pour le naproxinod aux Etats-Unis et en Europe, à des dépenses d'investissement concernant les installations du fournisseur DSM dédiées à la fabrication du principe actif naproxinod dans le but d'augmenter la capacité et la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement du naproxinod et à des indemnités d'annulation de commandes de matière première et de capsules (cf note 3 « *Annulation de commandes de principe actif et de capsules destinées à la fabrication de naproxinod* »).

Au 31 décembre 2009, les frais de recherche et développement correspondaient en majorité à des dépenses de développement de phase 3 du naproxinod, telles que les dépenses liées aux collaborations externes avec les organismes de recherche clinique et les fournisseurs impliqués dans la fabrication de ce composé. Les

coûts des ventes correspondaient principalement aux coûts encourus par le Groupe dans le cadre de prestations de recherche afférentes aux accords signés avec la société Pfizer (cf. note 4.1).

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Dépenses engagées ^{(1) (2)}	(35 161)	(51 748)
Dont part affectée au coût des ventes.....	-	(75)

(1) Les frais de recherche et développement incluent les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'à certains consultants. Ces charges se sont élevées à € 1 383 000 et à € 2 915 000 respectivement au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009.

(2) Au 31 décembre 2010, les frais de recherche et développement incluent des indemnités de €7 275 000 versée à certains fournisseurs dans le cadre d'annulation de commandes relatives à la fabrication du naproxcinod. (cf. Note 3 estimations et jugements comptables déterminants, « *Annulation de commandes de principe actif et de capsules destinées à la fabrication de naproxcinod* »). Au 31 décembre 2009, les frais de recherche et développement incluaient une provision pour dépréciation d'actifs incorporels pour un montant de € 5 734 000. Cette provision faisait suite à l'acquisition par NicOx d'un portefeuille de brevets à la société Nitromed le 23 avril 2009 (cf. Note 3 estimations et jugements comptables déterminants, « actifs incorporels »). Elle n'a pas été reprise en 2010.

5.3. Frais administratifs et commerciaux

Les frais administratifs se sont élevés à € 5 364 000 au 31 décembre 2010, contre €6 415 000 au 31 décembre 2009. Ces frais correspondent principalement aux dépenses de personnel administratif, financier ainsi qu'aux rétributions et frais afférents aux mandataires sociaux. Les frais administratifs incluent également les charges relatives aux bons de souscription d'action, aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services, ainsi qu'aux administrateurs et à certains consultants pour un montant de €804 000 et €1 832 000 respectivement au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009.

Les frais commerciaux se sont élevés à € 7 389 000 au 31 décembre 2010, contre €8 582 000 au 31 décembre 2009. Ces frais correspondent en 2010 et 2009 aux dépenses relatives aux activités d'analyse de marché pour le naproxcinod, de « *business development* » et de communication du Groupe. Les frais commerciaux incluent également les charges relatives aux options de souscription d'actions et aux actions gratuites attribuées aux salariés de ces services pour un montant de €288 000 et €604 000 respectivement au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009.

5.4. Autres charges

Les autres charges sont composées exclusivement des frais de restructuration supportés par le Groupe en 2010 suite à la décision prise par la direction de fermer les bureaux de la filiale américaine de Warren (New Jersey) en septembre 2010 et de réduire les effectifs du siège social à Sophia-Antipolis (France) et de la filiale italienne (Bresso). Cette restructuration est consécutive à l'évaluation de la structure et des besoins du Groupe après la décision de la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) de ne pas approuver son candidat-médicament phare, le naproxcinod. Les autres charges incluent un montant de €5 487 000 au titre des coûts de personnel versés et provisionnés au titre de la restructuration, un montant de € (1 567 000) au titre de l'annulation des options de souscription d'actions et action gratuites pour les salariés concernés par la

restructuration. Les autres charges incluent également un montant de € 1 743 000 comptabilisé au titre du coût de la fermeture des locaux et de l'interruption des engagements de la filiale américaine. (cf. Note 3 Estimations et jugements comptables déterminants, « frais de restructuration »).

5.5. Charges par nature

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

Frais de personnel

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Charges salariales ⁽¹⁾	(11 452)	(10 432)
Charges sociales	(3 412)	(3 940)
Retraites ⁽²⁾	13	(59)
Autres avantages postérieurs à l'emploi (TFR)	(189)	(223)
Charges liées aux paiements en action ⁽³⁾	(907)	(5 351)
Autres frais de personnel	(51)	(57)
Total	(15 998)	(20 062)

(1) Dont €2 786 000 € d'indemnités de licenciement versées à certains salariés du Groupe dans le cadre d'un plan de restructuration visant la fermeture des bureaux américains à Warren (New Jersey) en septembre 2010 et la réduction des effectifs de Sophia-Antipolis (France) et de la filiale italienne (Bresso).

(2) Voir note 16.1.

(3) Incluant en 2009 la charge de bons de souscription d'actions attribués aux administrateurs entrant dans la catégorie « employés et assimilés » au sens IFRS2 (il n'y a pas eu de bons de souscription d'actions attribués en 2010) ; ainsi que la reprise de charges liée aux plans de restructuration survenus sur l'exercice 2010 (cf. Note 14.7 Paiement en actions).

Amortissements et dépréciations

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Amortissement des immobilisations incorporelles...	(346)	(367)
Dépréciation des immobilisations incorporelles.....	-	(5 734)
Amortissement des immobilisations corporelles.....	(719)	(826)
Dépréciation des immobilisations corporelles.....	(308)	-
Total	(1 373)	(6 927)

5.6. Résultat financier

Les revenus des placements de trésorerie réalisés par le Groupe constituent l'essentiel du résultat financier net des exercices clos les 31 décembre 2010 et 2009.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Variations de juste valeur des équivalents de trésorerie.....	162	175
Produits de cessions des équivalents de trésorerie.....	305	635
Effet de l'actualisation des créances et des dettes.....	(83)	(120)
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	(4)	(1)
Autres produits financiers et charges financières.....	-	789
Total résultat financier.....	380	1 478

6. IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT

La charge d'impôt aux 31 décembre 2010 et 2009 est principalement composée de :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Charge d'impôt exigible	(201)	(20)
Produit (charge) d'impôt différé	(133)	177
Total de la charge d'impôt consolidée.....	(334)	157

Impôts différés

NicOx SA dispose de déficits à hauteur de 335 millions d'euros au 31 décembre 2010 contre 292 millions d'euros au 31 décembre 2009. Aucun actif d'impôt différé relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où la Société NicOx SA 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 2010 et 2009.

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	
	2010	2009
	(en milliers d'€ à l'exception des données par action)	
Résultat net revenant aux actionnaires du Groupe	(43 951)	(60 350)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation.....	72 492 403	50 184 145
Résultat de base par action (en €)	(0,61)	(1,20)

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 2010 et 2009, 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.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

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

	Equipements de laboratoire	Equipement informatique	Equipements et agencement de bureau	Mobilier	Véhicules	Total
	(en milliers d'€)					
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2009	3 499	1 012	696	527		5 734
Acquisitions	-	119	51	28		198
Cessions ou mises au rebut	(6)	(139)	-	-		(145)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	(6)	(2)	(4)		(12)
Valeur comptable brute au 31 décembre 2009	3 493	986	745	551		5 775
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier 2009	(1 409)	(431)	(239)	(226)		(2 304)
Dotations aux amortissements	(421)	(249)	(61)	(96)		(827)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	55	68	-	-		123
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	3	1	2		6
Amortissements cumulés au 31 décembre 2009	(1 775)	(609)	(333)	(286)		(3 003)
Valeur comptable nette au 31 décembre 2009	1 718	377	412	265		2 772
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2010	3 493	986	745	551	-	5 775
Acquisitions	34	166	97	95	122	514
Cessions ou mises au rebut	(13)	(54)	(138)	-	-	(205)
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en devises	-	(13)	4	7	-	(2)
Valeur comptable brute au 31 décembre 2010	3 514	1 085	708	653	122	6 082
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier 2010	(1 775)	(609)	(333)	(286)	-	(3 003)
Dotations aux amortissements	(330)	(197)	(102)	(75)	(15)	(719)
Dotations aux dépréciations	-	(140)	(18)	(150)	-	(308)
Reprises d'amortissements sur cession ou mises au rebut	(96)	96	57	-	-	57
Différence de conversion sur le bilan des filiales exprimée en	-	23	(2)	-	-	21
Amortissements cumulés au 31 décembre 2010	(2 201)	(827)	(398)	(511)	(15)	(3 952)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2010	1 313	258	310	142	107	2 130

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 2010 et au 31 décembre 2009 n'est pas significative.

A la suite de la fermeture des bureaux de sa filiale américaine en septembre 2010, le Groupe a décidé de déprécier l'ensemble des immobilisations corporelles de la filiale américaine constitué de matériel informatique, de matériel de bureau et d'agencements. Le montant total de cette dépréciation s'élève à € 225 000 au 31 décembre 2010 et a été comptabilisé sur la ligne « Autres Charges ». La valeur brute de ces immobilisations intégralement dépréciées s'élève à €354 000.

La valeur brute des immobilisations intégralement amorties ou dépréciées s'élève à €1 781 000 au 31 décembre 2010 contre €892 000 au 31 décembre 2009.

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(395)	(484)
Dotations en frais administratifs et commerciaux.....	(319)	(343)
Dotations en « autres charges ».....	(313)	-
Total des dotations aux amortissements et aux provisions des immobilisations corporelles.....	(1 027)	(827)

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

	Brevets ⁽¹⁾	Logiciels ⁽¹⁾	Total
	(en milliers d'€)		
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2009	-	1 181	1 181
Acquisition.....	5 734	336	6 070
Cessions, mises au rebus et reclassement.....	-	(32)	(32)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	(14)	(14)
Valeur comptable brute au 31 décembre 2009	5 734	1 471	7 205
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier 2009	-	(346)	(346)
Dotations aux amortissements.....	-	(367)	(367)
Dotations aux dépréciations.....	(5 734)	-	(5 734)
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus	-	32	32
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	7	6
Amortissements cumulés au 31 décembre 2009	(5 734)	(675)	(6 409)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009	-	796	796
Valeur comptable brute au 1^{er} janvier 2010	5 734	1 471	7 205
Acquisition	-	378	378
Cessions, mises au rebus et reclassement.....	-	(830)	(830)
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	35	35
Valeur comptable brute au 31 décembre 2010..	5 734	1 054	6 788
Amortissements cumulés au 1^{er} janvier 2010...	(5 734)	(675)	(6 409)
Dotations aux amortissements.....	-	(346)	(346)
Dotations aux dépréciations.....	-	-	-
Reprise d'amortissements sur cession et mise au rebus	-	368	368
Différence d'évaluation sur le bilan des filiales exprimées en devises	-	(15)	(15)
Amortissements cumulés au 31 décembre 2010	(5 734)	(668)	(6 402)
Valeur nette comptable au 31 décembre 2010...	-	386	386

(1) Les actifs incorporels au 31 décembre 2010 incluent €5 734 000 d'acquisition de brevets à la société Nitromed. Ces actifs ont été intégralement dépréciés (cf. note 3 – actifs incorporels) en 2009.

Les actifs incorporels les plus significatifs contrôlés par l'entité, mais ne répondant pas aux critères de reconnaissance en tant qu'actifs incorporels, sont constitués de frais de développement des candidats-médicaments du portefeuille de NicOx tels que présentés dans le tableau ci-dessous :

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
Naproxcinod	Signes et symptômes de l'arthrose	Evaluation réglementaire en Europe	Opinion du CHMP attendue d'ici mi-2011 Initiation d'une procédure d'appel de la décision de la FDA prévue au 1 ^{er} trimestre 2011	NicOx
BOL-303259-X (précédemment NCX 116)	Glaucome et hypertension oculaire	Etude de phase 2b conduite par Bausch + Lomb	Fin de l'étude de phase 2b prévue par Bausch + Lomb en juin 2011	Bausch + Lomb ⁽¹⁾
NCX 6560	Patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA)	Etude de phase 1b terminée	NicOx recherche actuellement des partenaires pour avancer le développement clinique du NCX 6560	NicOx
Non divulgué	Indications cardiovasculaires	Développement conduit par Merck – Stade non divulgué	Eventuelle entrée en phase 2 d'un candidat-médicament ⁽²⁾	Merck ⁽³⁾
NCX 1047	Dermatologie	Développement préclinique conduit par Ferrer	Entrée en phase 1 (date non définie)	Ferrer ⁽⁴⁾
NCX 434	Edème maculaire diabétique	Recherche	NicOx recherche un partenaire pour l'avancement de ce programme	NicOx
NCX 1236	Neuropathie diabétique	Recherche	NicOx recherche un partenaire pour l'avancement de ce programme	NicOx

- (1) NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Ferrer détient des droits partagés pour l'Union Européenne et des droits exclusifs pour l'Amérique Latine, une partie de l'Afrique (et ce y compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), et dispose d'une option pour obtenir l'exclusivité des droits de commercialisation pour les Etats-Unis. NicOx conserve l'intégralité des droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que des droits partagés pour l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange.

Le portefeuille de produits de NicOx inclut également le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB. L'accord est toujours en place mais aucun développement n'est actuellement en cours pour le NCX 1510.

Aucune étude n'est actuellement en cours pour le NCX 1020, précédemment évalué avec Topigen pour des pathologies respiratoires, et la Société ne prévoit pas de reprendre son développement. NicOx et Topigen ont mutuellement mis fin à leur collaboration en janvier 2010 suite à l'acquisition de Topigen par Pharmaxis.

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Dotations en frais de recherche et développement	(16)	(5 763)
Dotations en frais administratifs et commerciaux	(330)	(338)
Total des dotations aux amortissements et aux provisions des immobilisations	(346)	(6 101)

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

Les subventions publiques à recevoir s'analysent comme suit :

Subventions publiques	Total
Au 1 ^{er} janvier 2010.....	3 074
Dotations de la période.....	2 123
Remboursement / utilisations sur la période.....	(3 688)
Au 31 décembre 2010.....	<u>1 509</u>
Au 1 ^{er} janvier 2010.....	<u>3 074</u>
Courant.....	2 597
Non courant.....	477
Au 31 décembre 2010.....	<u>1 509</u>
Courant.....	1 509
Non courant.....	-

Au cours du mois de décembre 2008 une disposition fiscale de la Loi de finance rectificative 2009 a été adoptée afin de permettre aux entreprises de demander le remboursement anticipé des crédits d'impôt recherche relatifs aux exercices 2005 à 2008. Cette mesure a été reconduite en décembre 2009 pour l'exercice 2009. La Société NicOx S.A. a par conséquent obtenu en 2009 le remboursement des crédits d'impôt recherche relatifs aux années 2005 à 2008. Toutefois, en novembre 2009, la Société NicOx S.A. a été notifiée d'un avis de contrôle diligenté par la Direction Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT) portant sur les créances au titre des exercices 2005 à 2008 remboursées en 2009 pour un total de €8 897 000. Au 31 décembre 2010 le contrôle est terminé et s'est soldé par un redressement non significatif de € 173 000. 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. En conséquence l'intégralité de la créance 2010 a été classée en créance courante

Outre le crédit d'impôt recherche comptabilisé au titre des dépenses de recherche et développement éligibles sur NicOx S.A., le Groupe a comptabilisé au cours de l'exercice 2009, un crédit d'impôt recherche au titre de sa filiale italienne pour un montant de €1 601 000 relatif aux exercices 2007, 2008, 2009. Le dispositif du crédit d'impôt recherche n'a pas été reconduit par l'administration italienne pour l'exercice 2010.

11. AUTRES ACTIFS COURANTS

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Créances fiscales	872	1 294
Autres créances	37	35
Total	909	1 329

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 €105 750 000 d'équivalents de trésorerie détenus à la clôture de l'exercice 2010, €69 153 000 répondaient à une contrainte de notation minimale de l'émetteur allant de AAA à AA dans l'échelle de notation Standard & Poors ou Fitch ou de Aaa à AA dans celle de Moody's, le solde de €36 597 000 étant noté au minimum BBB- dans les échelles de notation Standard & Poors et Fitch ou Baa3 dans celle de Moody's.

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Disponibilités en banque et en caisse	1 585	3 149
Valeurs mobilières de placement	105 750	145 126
Total de la trésorerie et des équivalents de	107 335	148 275

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

13. ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

Les actifs financiers non courants s'analysent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Dépôts et cautionnements	248	238
Total des actifs financiers non courants	248	238

14. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2010, le capital social de NicOx S.A. est composé de 72 546 341 actions ordinaires de valeur nominale €0,2, entièrement libérées.

14.1. Autorisé

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Actions ordinaires de €0,2 chacune.....	72 546 341	72 168 284

Le 18 novembre 2009, NicOx S.A. a réalisé une augmentation de capital via un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels dont €20 000 000 ont été souscrit par le Fond Stratégique d'Investissement (FSI) qui détient une participation de 5.1% dans le capital de la Société depuis cette opération. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la deuxième résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €30 491 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €1 072 000, le produit net de cette émission s'est élevé à €29 419 000. 4 065 468 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 18 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre, était fixé à €7,50 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €813 000. Les 4 065 468 actions nouvelles représentaient 7,8% du capital social avant augmentation du capital et 8,5 % après l'augmentation.

Le 23 décembre 2009, NicOx S.A. a réalisé une nouvelle augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €69 946 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €4 810 000, le produit net de cette émission s'élève à €65 136 000. 20 042 031 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 24 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre 2009, était fixé à €3,49 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la société de €4 009 000. Les 20 042 031 actions nouvelles représentaient 38,4% du capital social avant augmentation du capital et 27,8 % après l'augmentation.

14.2. Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2009.....	47 492 112	9 498
Au 1 ^{er} janvier 2010.....	72 168 284	14 434
Emissions d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	378 057	75
Au 31 décembre 2010.....	72 546 341	14 509

14.3. Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

Options de souscription d'actions

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

Au cours de l'exercice, 174 687 options de souscription d'actions ont été exercées, 191 600 options de souscription d'actions ont été attribuées 309 962 options ont été annulées (dont les 191 600 attribuées sur l'exercice, en raison de la non atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 37 000 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 806 162 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 952 943 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'action autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 15.2)

Au cours de l'exercice, aucun bon de souscription d'actions n'a été attribué ni exercé et 120 000 bons de souscription d'actions ont expirés. Au 31 décembre 2010, le nombre total des bons de souscription d'actions en circulation s'élève à 560 000 au titre desquels 643 033 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, 451 900 actions gratuites ont été attribuées, 693 439 actions gratuites ont été annulées (dont les 451 900 attribuées sur l'exercice, en raison de la non-atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 168 385 actions ont été livrées. Au 31 décembre 2010, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 472 082.

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 2010	388 296
Emission d'actions ordinaires par exercice d'instruments de capitaux propres	584
Paiements en actions	1 666
Frais sur augmentation de capital	(28)
Au 31 décembre 2010	390 518

14.5. Réserves et résultat consolidé

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'euros)	
Résultats antérieurs non distribués	(274 710)	(214 360)
Résultat de l'exercice	(43 951)	(60 350)
Total réserves et résultat consolidé	(318 661)	(274 710)

14.6. Ecart 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 €16 000 au 31 décembre 2010 contre €(7 000) au 31 décembre 2009.

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 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 €14 106 000 et à €14 756 000 respectivement au 31 décembre 2010 et au 31 décembre 2009.

15. PAIEMENTS EN ACTIONS

15.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

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

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

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

Le 17 juin 2009, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée.

Conformément à la norme IFRS 2, les options et bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une évaluation à la juste valeur des services reçus à la date d'attribution. Les résultats des évaluations ont été calculés avec la formule de Black et Scholes. Les tables de Turnover utilisées pour la valorisation des options de souscription d'action sont actualisées en fonction de l'historique du Groupe. Les dividendes sont considérés comme nuls pour les prochaines années du fait des anticipations du Groupe. Avant 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx et d'un échantillon de sociétés comparables, retraitée des pics de volatilité liés à des circonstances particulières de la vie du titre. Après 2006, la volatilité long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de NicOx.

Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et le 23 décembre 2009 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient au nombre d'actions à émettre par exercice des options de 1,06109 en 2007 et 1,131 en 2009, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

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

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2010, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	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 5 juin 2002 :									
06/04/2005	207 000	06-avr-08	05-avr-11	4,08	21 362	104 000	81 638	88 449	124 825
02/06/2005	227 500	01-juin-08	01-juin-11	4,10	36 500	172 000	19 000	22 387	206 425
Sous total	434 500				57 862	276 000	100 638	110 836	331 250
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :									
02/06/2005	186 500	02-juin-08	01-juin-11	4,10	12 000	59 895	114 605	122 359	71 905
13/10/2005	24 200	13-oct-08	12-oct-11	4,07	700	9 500	14 000	16 034	11 404
30/01/2006	311 000	30-janv-09	29-janv-12	3,49	60 500	176 767	73 733	86 081	212 185
25/07/2006	36 600	25-juil-09	24-juil-12	9,98	3 000	33 600	0	0	40 332
25/10/2006	52 000	25-oct-09	24-oct-12	11,44	13 900	38 100	0	0	45 733
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	0	51 700	0	0	58 476
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	29 600	65 000	0	0	73 522
27/07/2007	15 000	27-juil.-10	26-juil.-13	18,14	4 500	10 500	0	0	11 876
Sous total	771 600				124 200	445 062	202 338	224 474	525 433
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :									
26/10/2007	61 500	26-oct.-10	25-oct.-13	16,62	27 000	34 500	0	0	39 022
18/12/2007	18 000	18-déc.-10	17-déc.-13	12,26	12 000	6 000	0	0	6 786
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	32 600	36 200	0	0	40 950
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	6 900	8 400	0	0	9 502
Sous total	163 600				78 500	85 100	0	0	96 260
					260 562	806 162	302 976	335 310	952 943

(1) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

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

	Au 31 décembre 2010	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	1 135 610	7,56
Attribuées pendant la période	191 600	5,53
Annulées pendant la période	309 362	8,15
Exercées pendant la période	174 686	3,77
Expirées pendant la période	37 000	3,60
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	806 162	7,87
Exerçables à la fin de la période	761 562	8,26

(1) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans au 31 décembre 2010 et 2009.

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 €6 640 000 et à €(206 000) au 31 décembre 2010 contre €6 434 000 et à €(1 389 000) au 31 décembre 2009. En 2010, la valorisation des options de souscription d'actions inclut une annulation de charge comptabilisée sur la ligne « Autres charges » d'un montant de €341 000 suite au départ des salariés concernés par la restructuration dans le Groupe. La valorisation des options de souscriptions d'actions en 2010 et 2009 concerne des plans antérieurs à 2009 car il n'y a pas eu d'attribution en 2009 et les options attribuées en 2010 ont été annulées.

15.2. Bons de souscription d'actions (BSA)

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2010, les bons de souscription d'actions circulation:

Date de l'autorisation	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	2 juin 2005	31 mai 2006 14 décembre 2010	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	1 ^{er} juin 2010		31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre (1)	-	-	168 013	158 340	158 340	158 340

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

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

	Au 31 décembre 2010	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	680 000	11.75
Attribuées pendant la période.....	-	-
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	120 000	4.08
En circulation à la fin de la période.....	560 000	13.39
Exercibles à la fin de la période.....	560 000	13.39

Conformément à la norme IFRS2, les bons de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » définie par la norme.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des bons de souscription d'actions sont les suivantes :

Date d'attribution.....	28/07/09
Prix d'exercice des bons	8,97
Juste valeur des bons	5,11
Nombre de bons attribués à l'origine.....	140 000
Volatilité.....	68.87%
Taux d'intérêt sans risque....	2.69%

Il n'y a pas eu d'attribution de bons de souscription d'action au cours de l'exercice 2010.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur la composante « Paiement en actions » des capitaux propres et sur le résultat du Groupe s'élève respectivement à €5 057 000 et à €(0) au 31 décembre 2010 contre €5 057 000 et à €(715 000) au 31 décembre 2009.

15.3 Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil d'administration a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé que l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à compter de 2008 serait conditionnée à l'accomplissement d'au moins 70% des objectifs de la Société pour l'année au cours de laquelle le Conseil décide l'attribution, ce qui implique que les bénéficiaires ne recevraient pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition correspondante dans l'hypothèse où ce critère ne serait pas rempli à la fin de l'année considérée.

L'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société et a décidé de priver d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet accordée par l'assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions. Le conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions devra être soumise à des conditions de performance qui seront définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €200 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

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

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2010, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie ⁽¹⁾	Actions attribuées	Date d'acquisition	Nombre d'actions annulées	Actions livrées	Nombre d'actions en circulation ⁽²⁾
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :						
23/05/2007	A	189 900	23/05/09	41 000	148 900	-
23/05/2007	B	155 900	23/05/11	44 700	-	125 761
27/07/2007	A	50 000	27/07/09	-	50 000	-
18/12/2007	A	15 000	18/12/09	-	16 965	-
23/01/2008	A	162 800	23/01/10	33 700	145 993	-
23/01/2008	B	105 000	23/01/12	30 000	-	84 815
29/05/2008	B	12 000	29/05/12	12 000	-	-
25/07/2008	A	14 000	25/07/10	-	15 834	-
25/07/2008	B	7 000	25/07/12	-	-	7 917
21/10/2008	A	5 800	21/10/10	-	6 558	-
21/10/2008	B	1 800	21/10/12	-	-	2 035
22/01/2009	A	223 500	22/01/2011	96 000	-	144 177
22/01/2009	B	147 500	22/01/2013	56 900	-	102 450
02/04/2009	B	13 600	02/04/2013	13 600	-	-
28/07/2009	A	4 360	28/07/2011	-	-	4 927
28/07/2009	B	9 000	28/07/2013	9 000	-	-
17/02/2010	A	234 200	17/02/2012	234 200	-	-
17/02/2010	B	217 700	17/02/2014	217 700	-	-
TOTAL		1 569 060		788 800	384 250	472 082

(1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 149 104 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 322 978 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, après l'ajustement du 23 décembre 2009. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 144 202 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

(2) En tenant compte de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

Les hypothèses retenues pour la valorisation des actions gratuites sont les suivantes :

Actions gratuites

Date d'attribution.....	28/07/2009
Juste valeur de l'action...	8,76
Nombre d'actions attribuées	13 360

Il n'y a pas de valorisation d'action gratuites au titre de l'attribution de 2010 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 €9 308 000 et €(701 000) au 31 décembre 2010 contre €8 607 000 et €(3 247 000) au 31 décembre 2009. En 2010, la valorisation des actions gratuites inclut une annulation de charge d'un montant de €1 228 000 comptabilisée sur la ligne « Autres charges » suite au départ des salariés concernés par la restructuration dans le Groupe

16. PROVISIONS POUR AUTRES PASSIFS

	Avantages postérieurs à l'emploi	Provisions pour charge	Litiges	Provisions pour restructuration	Total
Au 1^{er} janvier 2010	234	3 835	-	-	4 069
Dotations de l'exercice	78	-	42	3 159	3 279
Utilisations	-	-	-	-	-
Reprises de provisions devenues sans objet	(91)	-	-	-	(91)
Effets d'actualisation et de désactualisation	-	91	-	-	91
Au 31 décembre 2010 ⁽¹⁾	221	3 926	42	3 159	7 348
Courant au 1 ^{er} janvier 2010					
Non courant au 1 ^{er} janvier 2010	234	3 835	-		4 069
Total	234	3 835	-		4 069
Courant au 31 décembre 2010.	-	-	-	2 800	2 800
Non courant au 31 décembre 2010.	221	3 926	42	359	4 548
Total	221	3 926	42	3 159	7 348

(1) Au 31 décembre 2010, les provisions pour autres passifs incluent un montant de €3 926 000 actualisés à verser à la Société Nitromed en fonction de critères à remplir par NicOx dans le futur ; un montant de €2 571 000 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) (cf. note 5.4 « Autres charges ») ; ainsi qu'un montant de €588 000 équivalent à \$ 786 000 provisionnés au titre du coût de la location des bureaux de la filiale américaine jusqu'au terme des baux dans l'hypothèse d'une sous-location à au cours de l'année 2011. Bien qu'elles aient été classées respectivement en courant et non courant les provisions pour charge à payer à la Société Nitromed et la provision pour restructuration liées aux locaux de la filiale américaine font l'objet d'une forte incertitude quant à l'échéance de leur dénouement (cf. note 3 Estimations et jugements comptables déterminants – « Actifs incorporels » et « Coûts de restructuration »)

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 €13 000 au 31 décembre 2010 (dont €60 000 de reprise de charge liée à la restructuration des effectifs de Sophia-Antipolis) et à €(59 000) au 31 décembre 2009. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2010 s'élève à € 221 000 et à €234 000 au 31 décembre 2009.

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	
	2010	2009
Taux d'actualisation (1).....	4.68%	5.09%
Augmentations futures des salaires.....	3%	3%
Tables de mortalité	INSEE 2008	INSEE 2008

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Engagement à l'ouverture.....	234	175
Coût des services rendus	51	51
Coût financier	12	12
Gains et pertes actuariels	(76)	(4)
Engagement à la clôture	221	234

La diminution de la charge de retraite sur l'exercice 2010 s'explique par l'annulation des provisions pour un montant de €60 000 pour les salariés impactés par la restructuration en France.

La charge relative aux régimes à cotisations définies s'élève à €1 650 000 au 31 décembre 2010 et à €1 848 000 au 31 décembre 2009.

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 2010 s'élève à €314 000 et à €335 000 au 31 décembre 2009.

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Taux d'actualisation ⁽¹⁾	4.68%	4,78%
Augmentations futures des salaires	3%	3,00%
Inflation	2%	2,00%

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Engagement à l'ouverture.....	335	300
Coût des services rendus	33	54
Coût financier	15	14
Gains et pertes actuariels	(69)	(33)
Engagement à la clôture	314	335

La diminution de la charge de retraite sur l'exercice 2010 s'explique par l'annulation des provisions pour un montant de €56 000 pour les salariés impactés par la restructuration en Italie.

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

17. PASSIFS ÉVENTUELS 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 dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €2 308 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2010.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €1 719 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2010. 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 2010.

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2010, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2010.

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 à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement.

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. Afin d'accompagner sa croissance, NicOx, a signé plusieurs baux :

- NicOx S.A. a signé un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant total de €726 000.
- La filiale italienne, NicOx Srl, a signé deux baux de 6 ans effectifs au 1er septembre 2006 d'un montant total de €2 128 000.
- La filiale américaine, NicOx Inc., a signé en septembre 2007 un bail de 62 mois effectif au 1er janvier 2008 d'un montant total de USD 803 000 (soit €601 000 au taux de change du 31 décembre 2010). Afin de soutenir son développement, un nouveau bail pour de nouveaux locaux a été signé en novembre 2009 par la filiale américaine, NicOx Inc. Ce bail d'une durée de 84 mois effectif au 1er février 2010 représente un montant total de USD 2 093 000 (soit €1 566 000 au taux de change du 31 décembre 2010). Suite à la décision de fermer les bureaux de sa filiale américaine en septembre 2010, le Groupe cherche activement à sous-louer ses locaux aux Etats-Unis. Considérant qu'il est probable que les locaux soient sous-loués au cours de l'exercice 2011, le Groupe a comptabilisé dans ses comptes au 31 décembre 2010 une charge de € 588 000 sur la ligne « Autres charges » (soit \$ 786 000) correspondant au coût potentiel des locaux de la filiale américaine qui résulterait de la différence entre le produit d'une sous-location considérée par le Groupe comme probable au cours de l'année 2011 et l'engagement restant à supporter au titre de ces baux jusqu'à leur terme (cf. note 3 « Estimations et jugements comptables déterminants – Coûts de restructuration »).

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ces contrats de location sont de € 1 006 000 au 31 décembre 2011, de €1 588 000 au 31 décembre 2016 et de €349 000 au delà, soit au total € 2 943 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 s'élèvent respectivement à €861 000 et €994 000.

b. Contrats de sous-traitance et de maintenance

Le Groupe fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements industriels et informatiques ainsi que l'entretien et le fonctionnement d'une animalerie dans le centre de recherche à Milan. Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements ne sont pas significatives au 31 décembre 2010.

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 phare du groupe le naproxinod, 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. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod.

En décembre 2009, NicOx a signé un amendement à l'accord initial signé en novembre 2008 avec DSM. Cet amendement précise les modalités d'approvisionnement en principe actif pour les années 2010 à 2014, et l'investissement nécessaire pour l'expansion du site de production.

S'agissant de l'approvisionnement en principe actif, NicOx a placé deux commandes en décembre 2009 :

- * une première commande de principe actif d'un montant total de €11 750 000 dont la livraison est prévue au plus tard le 31 décembre 2010

- * une seconde commande de principe actif d'un montant total de €10 250 000 dont la livraison est prévue à hauteur de 15 tonnes au 31 janvier 2011 et 35 tonnes au 28 février 2011

Suite à la décision de la FDA, le 20 juillet 2010, de ne pas approuver le dossier de NDA du naproxcinod aux Etats-Unis, des indemnités d'un montant de €5 875 000, ont été versées au fournisseur DSM pour l'annulation anticipée de ces commandes et ont été reconnues en frais de recherche et développement dans les comptes au 31 décembre 2010. Par conséquent, la Société n'a plus d'engagement financier hors bilan au titre de ce contrat au 31 décembre 2010.

NicOx a signé en 2010 avec la société Capsugel, un contrat pour la fabrication de capsules. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement nécessaire à l'éventuel lancement commercial du naproxcinod en Europe. Au titre de ce contrat, NicOx était engagé à hauteur de €1 400 000 pour une commande livrable à la fin de l'année 2010. NicOx a souhaité annuler cette commande au cours du mois de juillet et n'a donc plus d'engagement avec ce fournisseur au 31 décembre 2010.

Les accords avec les sociétés DSM et Capsugel restent en vigueur et NicOx pourra placer de nouvelles commandes à sa convenance si elle obtient l'autorisation de mise sur le marché du naproxcinod en Europe.

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 €9 852 000 (au taux de change du 31 décembre 2010 pour les montants en dollars US et en livre sterling). En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que le Groupe soit amené à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

f. Autres engagements de R&D

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

g. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

Le Groupe a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, le Groupe s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus,

dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à € 734 000 (au taux de change du 31 décembre 2010 pour les montants en dollar US).

19. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement de NicOx ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission d'actions nouvelles. A court terme l'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de préserver sa trésorerie en ciblant ses activités avec soin. La Société étudie des opérations potentielles de fusion acquisition et /ou d'acquisition ou de prise de licence de produits, se concentre sur la finalisation du processus d'enregistrement européen pour son composé phare, le naproxinod, sur la recherche de potentiels accords de licence pour ce composé en Europe et dans le reste du monde (en dehors des Etats-Unis), sur le succès de ses partenariats actuels et sur l'établissement de priorités dans ses programmes de recherche. Les besoins futurs en capitaux de NicOx dépendent d'une série de facteurs, notamment de sa trésorerie ou des équivalents de trésorerie disponibles, de la signature d'un ou de plusieurs accord(s) de partenariat pour la potentielle future commercialisation du naproxinod en Europe, du succès d'une éventuelle opération de fusion-acquisition et de la capacité de la Société à lever des fonds sur le marché financier. Le Groupe n'a pas distribué de dividendes au titre des exercices passés et n'envisage pas d'en distribuer au cours des prochains exercices.

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 liées aux activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis et certains revenus provenant des accords avec les partenaires pharmaceutiques du Groupe sont libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2010 environ 27% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains, et respectivement 73% en euros. Le chiffre d'affaires reconnu sur l'exercice est libellé en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe. Toutefois au 31 décembre 2010 les engagements de NicOx exprimés en dollars vis-à-vis de tiers ne sont pas significatifs et le Groupe ne détient pas de créances libellées en dollars. NicOx détient également un compte bancaire libellé en dollar et converti en euros dans les comptes consolidés au cours de clôture. Les avoirs sur ce compte sont non significatifs et par conséquent, les fluctuations de l'euro par rapport au dollar ont un impact limité sur la valorisation de cet actif à la date de chaque clôture.

La monnaie fonctionnelle de la filiale américaine, NicOx Inc., est le dollar US. A la date de clôture, les actifs et passifs de cette filiale sont convertis dans la monnaie de présentation du Groupe, l'euro, au taux de change en vigueur à la date de clôture et le compte de résultat est converti au taux de change moyen pondéré de la période. Les écarts de change résultant de cette conversion sont affectés directement sous une rubrique distincte (« écart de conversion ») des capitaux propres. La direction ayant décidé de fermer les bureaux de sa filiale américaine fin septembre 2010 (cf note 5.4 – Autres charges), tout en conservant l'existence de la Société comme entité dormante, les actifs et passifs correspondants ne sont pas significatifs, et les fluctuations de l'euro par rapport au dollar n'ont pas d'impact sur les capitaux propres du Groupe.

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

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

Risque de taux d'intérêt

Dans le cadre de son activité, le Groupe est exposé aux évolutions des taux d'intérêt. Le risque associé à une variation des taux d'intérêt concerne le rendement des équivalents de trésorerie et donc une diminution éventuelle des produits financiers relatifs à ces actifs. Le Groupe n'a pas utilisé de produits dérivés pour limiter son exposition au risque de taux d'intérêt.

Risque de marché

La politique du Groupe étant de ne pas souscrire pour le moment d'instruments financiers, le Groupe n'est plus exposé au risque de marché.

Sensibilité au risque de taux

La politique du Groupe étant de ne pas souscrire pour le moment d'instruments financiers, le Groupe n'est plus exposé au risque de taux.

Risque de liquidité

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

Le Groupe disposant d'une trésorerie suffisante pour soutenir ses activités sur les douze prochains mois, il n'y a pas de risque de liquidité à court terme.

Risque de crédit

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

Concernant le risque de crédit relatif aux autres actifs financiers du Groupe, c'est-à-dire la trésorerie et les équivalents de trésorerie, l'exposition du Groupe est liée aux défaillances éventuelles des tiers concernés. Le Groupe détient à ce jour des équivalents de trésorerie exclusivement constitués de bons d'état ou de fonds communs de placements pour lesquels les notes attribuées par les agences Standard & Poors, Fitch et Moody's se situent entre AA à AAA.

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

Juste valeur

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

Au 31 décembre 2010

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	-	248	-	248
Autres débiteurs	-	2 418	-	2 418
Actifs financiers courants	-	-	-	-
Trésorerie et Equivalents de trésorerie	-	-	107 335	107 335
Total	-	2 666	107 335	110 001

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 2010.

21. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Engagement soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

- Le 25 février 2009, il a été conclu un contrat de consultant pour un montant annuel de 30 000 euros avec l'un des administrateurs de la Société, Bengt Samuelsson, portant sur la préparation et la présidence d'un maximum de deux réunions annuelles du Comité scientifique de la Société. Ce contrat, auquel les deux parties peuvent mettre fin à tout moment moyennant un préavis d'un mois, a pour échéance le 28 février 2010, mais il se renouvellera tacitement jusqu'au 28 février 2011 si aucune des parties n'y met fin avant le 28 février 2010. Cette convention a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 février 2009, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 10 mars 2009 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 16 juin 2010.

- Le 29 septembre 2008, un accord de confidentialité a été conclu entre NicOx et Relivia Srl, société italienne de recherche et développement, dans le contexte de discussions en vue d'un éventuel accord de collaboration portant sur un composé de NicOx. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Michele Garufi, Président Directeur Général de la société, est Président du Conseil d'administration de Relivia Srl. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 25 juillet 2008, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 1er octobre 2008 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 17 juin 2009.

- Le Conseil d'administration de la Société a, par délibération du 3 avril 2008, pris un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général pour des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions. Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

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

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention, autorisée par le Conseil d'administration et notifiée aux Commissaires aux comptes a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008.

- Le 18 mai 2006, il a été conclu un contrat de licence avec Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), qui a remplacé les accords du 15 janvier 2003 tels qu'amendés avec effet au 1er août 2004 sur le NO-Cetirizine pour administration orale et locale. L'objet de cet accord est principalement de donner acte à Biolipox, devenue Orexo AB, de son intention de poursuivre le développement du NO-Cetirizine au travers d'un accord de sous-licence et de prévoir les principales conditions d'un tel accord de sous-licence. Pour le reste, les termes du contrat du 15 janvier 2003 tel qu'amendés sont repris de manière plus détaillée dans ce nouvel accord. Cette convention est soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où Orexo AB, venue aux droits de Biolipox (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), a un administrateur en commun avec la Société, Bengt Samuelsson. Elle a été soumise à l'approbation préalable du Conseil d'administration lors de sa séance du 15 décembre 2005, notifiée aux Commissaires aux comptes par lettre recommandée avec accusé de réception le 23 mai 2006 et approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 22 mai 2007.

- Il est par ailleurs précisé que l'accord cadre entre NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB (Orexo AB a procédé à l'acquisition de Biolipox AB en novembre 2007), et ses amendements, dont les principales caractéristiques sont présentées dans le rapport des Commissaires aux comptes du 1er mars 2003 soumis à l'Assemblée Générale Ordinaire du 5 juin 2003 se sont poursuivis au cours de l'exercice 2008, sauf pour ce qui concerne le NO-Cetirizine pour lequel un nouvel accord avait été conclu le 18 mai 2006, comme dit ci-dessus. Il est rappelé que cet accord cadre porte sur la recherche, le développement et la commercialisation des composés pharmaceutiques concernant les NO-donneurs, notamment dans le domaine des maladies respiratoires. Ses amendements sont destinés à préciser les modalités de l'application de l'accord à certains composés.

- Il est précisé que les conventions conclues entre NicOx SA et Biolipox, devenue Orexo AB, en janvier 2003 ont été soumises à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du Code de commerce dans la mesure où NicOx et Biolipox, devenue Orexo AB, avaient, au moment de leur conclusion, deux administrateurs communs, Björn Odlander et Bengt Samuelsson, étant rappelé que Björn Odlander a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2004.

- Le 5 octobre 2010, un accord de confidentialité a été conclu 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. Elle sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

- Le 4 février 2010, un accord de confidentialité a été 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. Elle sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (8 personnes jusqu'au 16 décembre 2010 puis 7 personnes au 31 décembre 2010 et 7 personnes au 31 décembre 2009) et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2010 contre 6 personnes au 31 décembre 2009) hors charges sociales et indemnités de rupture de contrat se répartit comme suit :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(1 462)	(1 840)
Avantages postérieurs à l'emploi	(164)	(176)
Autres avantages à long terme	(13)	(17)
Paiements en	(721)	(2 133)
Total	2 360	(4 167)

(1) dont pour 2010, €177 000 versés à deux administrateurs et pour 2009 €70 000 versés à deux administrateurs au titre d'honoraires de consultants.

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés de NicOx, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative de NicOx et d'autre part à la révocation de son Président Directeur Général décrites au paragraphe 17 ci-dessus s'appliquent à cinq personnes du Comité de Direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux quatre bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus s'élèveraient, respectivement à €1 375 000 et €1 032 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2010. Par ailleurs, dans le cas où le bénéficiaire mandataire social serait révoqué en 2011, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de €957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2010.

Au 31 décembre 2010, les options de souscription d'actions et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Options de souscription d'actions.....	4,08	68 000	81 610	06/04/11
Options de souscription d'actions.....	4,10	116 000	139 214	02/06/11
Options de souscription d'actions.....	3,49	83 500	100 212	30/01/12
Actions gratuites.....	-	174 750	174 750	-
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	144 011	31/05/11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	135 720	22/05/12
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	135 720	28/05/13
Bons de souscription d'actions.....	8,97	120 000	135 720	27/07/14

22. LISTE DES PRINCIPALES SOCIETES COMPRISES DANS LE PERIMETRE DE CONSOLIDATION DURANT L'EXERCICE 2010

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le	Siège Social	Participation	Méthode de Consolidation
NicOx S.r.l.	1999	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091, Italie	100 %	Intégration Globale
NicOx Inc.	2000	15 Independence Boulevard, Warren, NJ 07059, USA	100 %	Intégration Globale

23. EVÉNEMENTS POST CLOTURE

Néant

20.4 Vérification des informations historiques annuelles

NicOx
Exercice clos le 31 décembre 2010

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

DELOITTE & ASSOCIES
Les Docks Atrium 10.4
10, place de la Joliette
B.P. 64529
13567 Marseille Cedex 02
S.A. au capital de € 1.723.040

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit
408, avenue du Prado
B.P. 116
13267 Marseille Cedex 08
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

NicOx

Exercice clos le 31 décembre 2010

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NicOx, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

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

Estimations comptables

Les notes 2.1 (« Immobilisations incorporelles et amortissements ») et 2.8 (« Provisions inscrites au bilan ») de l'annexe des comptes annuels mentionnent les estimations et jugements comptables déterminants retenus par la direction concernant respectivement les actifs incorporels et les coûts de restructuration.

Nos travaux ont consisté à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations et jugements ; à revoir par sondages les calculs effectués par la société ; à examiner les procédures d'approbation de ces estimations par la direction et à vérifier que les notes annexes donnent une information appropriée sur les hypothèses retenues par la société.

Nous avons procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

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

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Marseille, le 23 février 2011

Les Commissaires aux Comptes

DELOITTE & ASSOCIES

ERNST & YOUNG Audit

Hugues Desgranges

Jérôme Magnan

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF. note 2.2) & provisions	Net exercice [12 mois]	Net Précédent exercice [12 mois]
Frais d'établissement		58 278	58 278	-	-
Logiciels		872 035	516 391	355 644	523 297
Brevets		6 000 000	6 000 000	-	-
Autres immobilisations incorporelles		1 687	-	1 687	8 867
Immobilisations incorporelles	2.1	6 932 000	6 574 669	357 331	532 164
Autres immobilisations corporelles	2.2	1 282 397	768 321	514 076	666 259
Autres immobilisations financières	2.3	1 126 975	-	1 126 975	1 126 975
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		9 341 372	7 342 990	1 998 382	2 325 398
Avances, acomptes versés sur commandes	2.4	22 440	-	22 440	19 512
Créances clients et comptes rattachés	2.4	374	-	374	347
Autres créances	2.5 - 2.8	4 502 199	153 836	4 348 363	5 083 523
Valeurs mobilières de placement	2.5 - 2.8	105 263 470	-	105 263 470	144 800 783
Disponibilités	2.5	1 475 683	-	1 475 683	2 958 340
Charges constatées d'avance	2.6	189 811	-	189 811	265 196
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		111 453 977	153 836	111 300 141	153 127 701
Ecarts de conversion actif	2.11	274	-	274	46 353
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		274	-	274	46 353
TOTAL DE L'ACTIF		120 795 623	7 496 826	113 298 798	155 499 452

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

PASSIF	Notes	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Capital social	2.7	14 509 268	14 433 657
Primes d'émission	2.7	383 619 314	383 063 917
Réserves Réglementées	2.7	-	-
Report à nouveau	2.7	(256 965 078)	(201 540 316)
RESULTAT DE L'EXERCICE		(43 208 065)	(55 424 761)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		97 955 439	140 532 497
Provisions pour risques	2.8	42 274	46 353
Provisions pour charges	2.8	6 089 247	4 233 836
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES		6 131 521	4 280 189
Avances conditionnées		-	-
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Emprunts et dettes financières divers	2.9	--	310 000
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	1 478 410	4 879 333
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 812 688	2 676 332
Autres dettes	2.9	5 141 440	2 630 053
Produits constatés d'avance	2.10		-
TOTAL DES DETTES		8 432 538	10 495 718
Ecart de conversion Passif	2.11	779 300	191 048
TOTAL DU PASSIF		113 298 798	155 499 452

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
Ventes de marchandises	2.14	-	27 714	36 801
Production vendue (services)	2.14	-	315 401	1 359 558
CHIFFRE D'AFFAIRES			343 115	1 396 359
Subvention d'exploitation			-	-
Redevances pour concessions de brevet			-	-
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			90 097	104 842
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		7 590 188	380 271
PRODUITS D'EXPLOITATION			8 023 400	1 881 472
Achat de marchandises			(27 714)	(10 844 319)
Autres achats et charges externes			(30 849 494)	(33 471 540)
Impôts, taxes et versements assimilés			(374 627)	(329 072)
Salaires et traitements			(6 588 836)	(6 343 255)
Charges sociales			(2 390 715)	(2 899 364)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(403 592)	(381 713)
Dotations aux provisions sur immobilisations			(64 896)	(6 000 000)
Dotations aux provisions sur actif circulant			(153 836)	-
Dotations aux provisions pour risques & charges			(119 507)	(163 544)
Autres charges			(245 718)	(310 267)
CHARGES D'EXPLOITATION			(41 218 935)	(60 743 074)
RESULTAT D'EXPLOITATION			(33 195 535)	(58 861 602)
Autres intérêts et produits assimilés			-	34 086
Reprises sur provisions et transferts de charges			46 353	1 041 549
Différences positives de change			387 577	507 951
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement			304 560	664 316
Dotations financières aux amortissements et provisions			(274)	(46 353)
Intérêts et charges assimilées			(82 156)	(50 386)
Différences négatives de change			(677 318)	(567 803)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			-	(28 875)
RESULTAT FINANCIER			(21 258)	1 554 485
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(33 216 793)	(57 307 117)
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion			1 156	-
Produits exceptionnels sur opérations en Capital			736	-
Reprises sur provision et transfert de charges			-	-
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.15		(10 234 003)	(132 508)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital			(4 699)	-
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions			(1 877 868)	-

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice [12 mois]	Exercice Précédent [12 mois]
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(12 114 678)	(132 508)
Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)			2 123 406	2 014 864
TOTAL DES PRODUITS			8 763 782	4 129 374
TOTAL DES CHARGES			(51 971 847)	(59 554 135)
PERTE			(43 208 065)	(55 424 761)

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1 Nature de l'activité

NicOx S.A. (« la Société ») est une société anonyme de droit français, soumise à l'ensemble des textes régissant les sociétés commerciales en France, et en particulier aux dispositions du code de commerce. NicOx S.A. a été créée en février 1996, ses actions sont admises aux négociations sur le marché d'Euronext Paris depuis le 3 novembre 1999. La Société a son siège social en France au 1681, route des Dolines 06906 Sophia Antipolis.

NicOx S.A. est une société pharmaceutique centrée sur la recherche, le développement et la future commercialisation de candidats-médicaments en interne ou au travers de collaborations avec des partenaires. NicOx applique sa plate-forme de R&D brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le but de développer un portefeuille interne de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) pour le traitement potentiel des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.

Le composé le plus avancé du portefeuille de produits de la Société est le naproxcinod. Ce composé a terminé fin 2008 un programme de développement clinique de phase 3 pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le 25 septembre 2009, NicOx a soumis un dossier de New Drug Application (NDA) pour ce candidat médicament auprès de la Food and Drug Administration américaine (FDA). Au cours du mois de Juillet 2010 la FDA a informé la Société que son évaluation était terminée et qu'elle n'approuvait pas le dossier de NDA du naproxcinod.

Le 22 décembre 2009, NicOx a également soumis une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'agence européenne des médicaments (EMA) qui a confirmé la recevabilité du dossier le 22 janvier 2010. L'évaluation du dossier par l'agence européenne des médicaments (EMA) se poursuit au 31 décembre 2010.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers au 31 décembre 2010, le 23 février 2011. 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 2010, la Société détient la trésorerie et les équivalents de trésorerie suffisants pour permettre de couvrir intégralement ses besoins de financement pendant les douze prochains mois.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les comptes sont préparés en euro.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats médicament 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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques et un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2010 et intégralement déprécié au 31 décembre 2010.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

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

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles correspondent à des logiciels enregistrés en « immobilisations en cours » à la clôture de l'exercice.

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

- Agencements et installations divers 10 ans
- Matériel informatique 3 à 5 ans
- Mobilier 10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par des dépôts et cautionnements divers et par les titres de participation dans les filiales de la Société.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société NicOx S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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

Le traitement comptable diffère selon la nature des éléments :

- Les concessions de licence sont enregistrées immédiatement en redevances lorsque l'accord est signé, que le montant est non remboursable et que la société n'a pas d'engagement de développements futurs. Les revenus liés aux contrats de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont reconnus en redevances après validation finale par le cocontractant.

- La Société peut bénéficier de certaines contributions financières de la part de ses partenaires à ses efforts de recherche et développement. Ces contributions sont enregistrées en chiffre d'affaires au fur et à mesure de l'engagement des coûts.

- Charges d'exploitation

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

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles En €	01.01.10	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	31.12.10
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (1)	6 883 760	16 396	28 121	6 872 035
Autres immobilisations incorporelles en cours	8 867	9 216	16 396	1 687
Total des immobilisations incorporelles	6 950 905	25 612	44 517	6 932 000

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles En €	01.01.10	Dotations	Reprises	31.12.10
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels (2)	6 360 463	182 626	26 698	6 516 390
Total amortissement des immobilisations incorporelles	6 418 741	182 626	26 698	6 574 668

(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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

l'échéance de réalisation de ces critères. Le portefeuille de brevets fait l'objet de 3 contrats distincts portant sur différentes familles de brevets. Un « *Non exclusive patent license agreement* », un « *Exclusive patent license agreement* », un « *Purchase and sale and license agreement* ».

(2) Ces actifs ont été achetés avec un objectif essentiellement défensif afin de conférer à NicOx une position prééminente sur le plan mondial en termes de propriété intellectuelle sur la technologie de libération de l'oxyde. Compte tenu des incertitudes liées aux ressources financières mobilisables pour ces actifs dans le futur la Société ayant décidé jusqu'à présent d'affecter l'essentiel de sa ressource financière à son candidat-médicament naproxinod, et en tenant compte des incertitudes entourant la probabilité d'obtenir l'autorisation de commercialisation en Europe pour le candidat médicament naproxinod, principal candidat médicament développé par la Société, il est difficile d'estimer les avantages économiques futurs de ces actifs. Par conséquent, la direction a décidé de les déprécier intégralement. Leur valeur fait l'objet d'un suivi et tout élément permettant de réévaluer leurs avantages économiques futurs sera pris en compte le cas échéant. Au 31 décembre, la Société ne dispose pas d'éléments justifiant la reprise de cette provision. En outre, si la Société ne devait pas verser à Nitromed la somme de €4 000 000 supplémentaire prévue au contrat du fait de l'absence de la réalisation des critères pour le paiement de cette somme, la Société serait amenée à annuler la dette correspondante à concurrence de la somme non payée soit € 4 000 000.

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles En €	01.01.10	Acquisitions	Cessions et mises au rebus	31.12.10
Installations générales, agencements	401 638	8 178	-	409 816
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	757 102	69 389	47 669	778 822
Autres immobilisations corporelles en cours	20 757	176 805	103 803	93 759
Total des immobilisations corporelles	1 179 497	254 372	151 472	1 282 397

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles En €	01.01.10	Dotations	Reprises	31.12.10
Installations générales, agencements	115 793	40 582	-	156 375
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	397 445	180 385	30 780	547 050
Immobilisations en cours	-	64 896	-	64 896
Total amortissement des immobilisations corporelles	513 238	285 863	30 780	768 321

2.3 Immobilisations financières

Immobilisations financières En €	01.01.10	Acquisitions	Cessions	31.12.10
Dépôts & cautionnements	117 315	-	-	117 315
Autres participations acquisitions	1 009 660	-	-	1 009 660
Prêt et intérêts sur prêts	-	-	-	-
Total des immobilisations financières	1 126 975	-	-	1 126 975

Les immobilisations financières courantes sont composées exclusivement de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société et aux titres de participation de la Société dans ses filiales. Les immobilisations financières ne font l'objet d'aucune dépréciation au 31 décembre 2010.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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	22 440	22 440	-
Autres créances clients	374	374	-
Personnel et comptes rattachés	35 000	35 000	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	506 113	506 113	-
Etat, crédit d'impôt recherche	1 286 520	1 286 520	-
Créances sur filiale	2 662 391	2 662 391	-
Débiteurs divers	110	110	-
Total créances	4 512 948	4 512 948	-

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 €106 739 000 et à €147 759 000 respectivement au 31 décembre 2010 et 2009. Les valeurs mobilières de placements s'élèvent à €105 263 000 au 31 décembre 2010 et sont investies en bons de trésorerie d'état et en fonds communs de placement monétaires à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. L'échéance recommandée de ces placements est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

La plus-value latente nette non comptabilisée sur les valeurs mobilières de placement s'élève à €486 514 et €324 600 respectivement au 31 décembre 2010 et 2009. Au 31 décembre 2010, il n'existe pas de moins-value latente non provisionnée.

2.6 Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2010, les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance En €	Au 31 décembre
Frais de recherche et développement	29 494
Assurances	34 538
Loyer à payer	22 363
Activité promotionnelle	40 496
Divers	48 752
Maintenance	14 168
Total charges constatées d'avance	189 811

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 décembre 2010, le capital social est composé de 72 546 341 actions ordinaires de valeur nominale €0,2 entièrement libérées.

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Autorisé

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Actions ordinaires de €0,2 chacune	72 546 341	72 168 284

Le 18 novembre 2009, NicOx SA a réalisé une augmentation de capital via un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels dont €20 000 000 ont été souscrit par le Fond Stratégique d'Investissement (FSI) qui détient une participation de 5,1% dans le capital de la Société depuis cette opération. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la deuxième résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €30 491 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €1 072 000, le produit net de cette émission s'est élevé à €29 419 000. 4 065 468 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 18 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre était fixé à €7,50 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la Société de € 813 000. Les 4 065 468 actions nouvelles représentaient 7,8 % du capital social avant augmentation du capital et 8,5 % après l'augmentation.

Le 23 décembre 2009, NicOx SA a réalisé une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel des actionnaires. Cette augmentation de capital a été réalisée en vertu de la première résolution votée par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 17 juin 2009. Le produit brut de l'émission s'est élevé à €69 946 000 ; sous déduction des coûts de l'opération imputés sur les capitaux propres d'un montant de €4 810 000, le produit net de cette émission s'élève à €65 136 000. 20 042 031 actions nouvelles ont été créées. Le prix de souscription des actions nouvelles, arrêté le 24 novembre 2009 par le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration du 17 novembre 2009, était fixé à €3,49 par action prime d'émission incluse. Les actions émises en suite de l'augmentation de capital, d'une valeur nominale de €0,2 représentaient une augmentation de la valeur nominale du capital social de la Société de €4 009 000. Les 20 042 031 actions nouvelles représentaient 38,4 % du capital social avant augmentation du capital et 27,8 % après l'augmentation.

Actions ordinaires émises et entièrement libérées

	En nombre d'actions	En milliers d'€
Au 1 ^{er} janvier 2009	47 492 112	9 498
Au 1 ^{er} janvier 2010	72 168 284	14 434
Emission d'actions par exercice d'instruments de capitaux propres au cours de l'exercice.....	378 057	75
Au 31 décembre 2010.....	72 546 341	14 509

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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 31 décembre 2009	72 168 284	14 433 657	383 063 917	(256 965 078)	140 532 496
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			(28 115)		(28 115)
Emission d'actions ordinaires par voie d'instruments de KP	378 057	75 611	583 512		659 123
Résultat de l'exercice				(43 208 065)	(43 208 065)
Au 31 décembre 2010	72 546 341	14 509 268	383 619 314	(300 173 143)	97 955 439

2.7.2 - Options de souscription d'actions

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

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

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

Le 17 juin 2009, l'Assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de € 0,2. Les options attribuées sous cette autorisation devront être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Suite aux augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires intervenue le 16 février 2007 et le 23 décembre 2009 et conformément aux articles R.228-91 et R.225-140 du Code de commerce, il a été procédé à un ajustement du nombre des actions sous option par application d'un coefficient au nombre d'actions à émettre par exercice des options de 1,06109 en 2007 et 1,131 en 2009, étant précisé que le prix de souscription des options de souscription d'action est demeuré inchangé.

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

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2010, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	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 5 juin 2002 :									
06/04/2005	207 000	06-avr-08	05-avr-11	4,08	21 362	104 000	81 638	88 449	124 825
02/06/2005	227 500	01-juin-08	01-juin-11	4,10	36 500	172 000	19 000	22 387	206 425
Sous total	434 500				57 862	276 000	100 638	110 836	331 250
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2005 :									
02/06/2005	186 500	02-juin-08	01-juin-11	4,10	12 000	59 895	114 605	122 359	71 905
13/10/2005	24 200	13-oct-08	12-oct-11	4,07	700	9 500	14 000	16 034	11 404
30/01/2006	311 000	30-janv-09	29-janv-12	3,49	60 500	176 767	73 733	86 081	212 185
25/07/2006	36 600	25-juil-09	24-juil-12	9,98	3 000	33 600	0	0	40 332
25/10/2006	52 000	25-oct-09	24-oct-12	11,44	13 900	38 100	0	0	45 733
29/03/2007	51 700	29-mars-10	28-mars-13	17,44	0	51 700	0	0	58 476
23/05/2007	94 600	23-mai-10	22-mai-13	20,63	29 600	65 000	0	0	73 522
27/07/2007	15 000	27-juil-10	26-juil-13	18,14	4 500	10 500	0	0	11 876
Sous total	771 600				124 200	445 062	202 338	224 474	525 433
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 1 juin 2006 :									
26/10/2007	61 500	26-oct.-10	25-oct.-13	16,62	27 000	34 500	0	0	39 022
18/12/2007	18 000	18-déc.-10	17-déc.-13	12,26	12 000	6 000	0	0	6 786
23/01/2008	68 800	23-janv.-11	22-janv.-14	10,66	32 600	36 200	0	0	40 950
25/07/2008	15 300	25-juil.-11	24-juil.-14	8,76	6 900	8 400	0	0	9 502
Sous total	163 600				78 500	85 100	0	0	96 260
	1 369 700				260 562	806 162	302 976	335 310	952 943

(1) En tenant compte des augmentations de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription du 16 février 2007 et du 23 décembre 2009, et après ajustement conformément aux prescriptions légales.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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

	Au 31 décembre 2010	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice en €
Options en circulation en début de période	1 135 610	7,56
Attribuées pendant la période	191 600	5,53
Annulées pendant la période	309 362	8,15
Exercées pendant la période	174 686	3,77
Expirées pendant la période	37 000	3,60
En circulation à la fin de la période ⁽¹⁾	806 162	7,87
Exercables à la fin de la période	761 562	8,26

(2) La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 3 ans au 31 décembre 2010 et 2009.

Au cours de l'exercice, 174 687 options de souscription d'actions ont été exercées, 191 600 options de souscription d'actions ont été attribuées 309 962 options ont été annulées (dont les 191 600 attribuées sur l'exercice, en raison de la non atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 37 000 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 de la Société s'élève à 806 162 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire globalement 952 943 actions.

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Une synthèse des bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2010 est présentée ci-dessous :

Date de l'autorisation	Juin 2005	Juin 2005	Juin 2006	Mai 2007	Mai 2008	Juillet 2009
Bénéficiaires	Certains administrateurs, experts et consultants	Consultant en matière de communication financière	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique	Certains administrateurs et membres du Conseil scientifique
Date de souscription	juin 2005	décembre 2005	juin 2006	mai 2007	mai 2008	juillet 2009
Nombre de BSA souscrits	130 000	5 000	150 000	140 000	140 000	140 000
Prix de souscription par BSA	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Départ de l'exercice	2 juin 2005	31 mai 2006	1 ^{er} juin 2006	23 mai 2007	29 mai 2008	28 juillet 2009
Date d'expiration	1 ^{er} juin 2010	14 décembre 2010	31 mai 2011	22 mai 2012	28 mai 2013	27 juillet 2014
Prix d'exercice par bon (en euros)	4,08	3,53	11,75	21,30	11,54	8,97
BSA exercés	10 000	5 000	10 000	-	-	-
BSA en circulation	-	-	140 000	140 000	140 000	140 000
Actions à émettre ⁽¹⁾	-	-	168 013	158 340	158 340	158 340

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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

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

	Au 31 décembre 2010	
	Nombre d'options	Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en €
Bons de souscription d'action en circulation en début de période.....	680 000	11.75
Attribuées pendant la période.....	-	-
Annulées pendant la période.....	-	-
Exercées pendant la période.....	-	-
Expirées pendant la période.....	120 000	4.08
En circulation à la fin de la période.....	560 000	13.39
Exercibles à la fin de la période.....	560 000	13.39

Au cours de l'exercice, aucun bon de souscription d'actions n'a été attribué ni exercé et 120 000 bons de souscription d'actions ont expirés. Au 31 décembre 2010, le nombre total des bons de souscription d'actions en circulation s'élève à 560 000 au titre desquels 643 033 actions nouvelles ordinaires seraient susceptibles d'être émises.

2.7.4 - Actions gratuites

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 500 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €300 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

Dans le cadre de cette autorisation, le Conseil d'administration a distingué deux catégories d'attributions en fonction du pays de résidence des bénéficiaires afin de tenir compte des différences de régimes social et fiscal applicables. S'agissant des attributions de catégorie A, la durée de la période d'acquisition a été fixée à deux ans à compter de la décision du Conseil suivie d'une période de conservation d'une durée de deux ans. Pour les attributions de catégorie B, la durée de la période d'acquisition a été fixée à quatre ans à compter de la décision du Conseil mais les actions ne seront ensuite soumises à aucune obligation de conservation.

Le 18 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé que l'acquisition définitive des actions gratuites attribuées à compter de 2008 serait conditionnée à l'accomplissement d'au moins 70% des objectifs de la Société pour l'année au cours de laquelle le Conseil décide l'attribution, ce qui implique que les bénéficiaires ne recevraient pas les actions gratuites à l'expiration de la période d'acquisition correspondante dans l'hypothèse où ce critère ne serait pas rempli à la fin de l'année considérée.

L'assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 26 mois à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre de la Société et a décidé de priver d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet accordée par l'assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2007. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions. Le conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

l'acquisition définitive des actions devra être soumise à des conditions de performance qui seront définies par le Conseil d'administration à la date d'attribution.

Les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne peuvent excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de €0,2, étant précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne peut excéder €200 000.

L'attribution des actions aux bénéficiaires ne devient définitive qu'au terme d'une période d'acquisition dont la durée ne peut être inférieure à deux ans. De plus, les bénéficiaires doivent conserver lesdites actions pendant une durée fixée par le Conseil d'administration. Nonobstant ce qui précède, l'Assemblée générale a autorisé le Conseil d'administration, dans la mesure où la période d'acquisition pour tout ou partie d'une ou de plusieurs attributions serait au minimum de quatre ans, à n'imposer aucune période de conservation pour les actions considérées.

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

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2010, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie ⁽¹⁾	Actions attribuées	Date d'acquisition	Nombre d'actions annulées	Actions livrées	Nombre d'actions en circulation ⁽²⁾
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 mai 2007 :						
23/05/2007	A	189 900	23/05/09	41 000	148 900	-
23/05/2007	B	155 900	23/05/11	44 700	-	125 761
27/07/2007	A	50 000	27/07/09	-	50 000	-
18/12/2007	A	15 000	18/12/09	-	16 965	-
23/01/2008	A	162 800	23/01/10	33 700	145 993	-
23/01/2008	B	105 000	23/01/12	30 000	-	84 815
29/05/2008	B	12 000	29/05/12	12 000	-	-
25/07/2008	A	14 000	25/07/10	-	15 834	-
25/07/2008	B	7 000	25/07/12	-	-	7 917
21/10/2008	A	5 800	21/10/10	-	6 558	-
21/10/2008	B	1 800	21/10/12	-	-	2 035
22/01/2009	A	223 500	22/01/2011	96 000	-	144 177
22/01/2009	B	147 500	22/01/2013	56 900	-	102 450
02/04/2009	B	13 600	02/04/2013	13 600	-	-
28/07/2009	A	4 360	28/07/2011	-	-	4 927
28/07/2009	B	9 000	28/07/2013	9 000	-	-
17/02/2010	A	234 200	17/02/2012	234 200	-	-
17/02/2010	B	217 700	17/02/2014	217 700	-	-
TOTAL		1 569 060		788 800	384 250	472 082

- (1) S'agissant de la répartition par catégories d'attributions, 149 104 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans alors que 322 978 actions gratuites en circulation ont une période d'acquisition fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, après l'ajustement du 23 décembre 2009. S'agissant du Président Directeur Général, pour lequel la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation, le Conseil d'administration a décidé que 10% des 144 202 actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

- (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.

Au cours de l'exercice, 451 900 actions gratuites ont été attribuées, 693 439 actions gratuites ont été annulées (dont les 451 900 attribuées sur l'exercice, en raison de la non-atteinte de 70% des objectifs de la Société) et 168 385 actions ont été livrées. Au 31 décembre 2010, le nombre total d'actions gratuites en circulation s'élève à 472 082.

2.8 Provisions inscrites au bilan

La Société dispose d'un régime de retraite à prestation définie non financé qui couvre tous les salariés de NicOx SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans cette société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie lors de son départ en retraite d'une indemnité égale à trois dixième de mois par année à compter de la date d'entrée dans la Société à hauteur de neuf mois de salaires maximum. La charge nette comptabilisée au titre du régime de retraite s'élève à €13 000 au 31 décembre 2010 et à €(59 000) au 31 décembre 2009. La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2010 s'élève à €221 000 et à €234 000 au 31 décembre 2009.

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

	Au 31 décembre	
	2010	2009
Taux d'actualisation	4,68%	5,09%
Augmentations futures des salaires	3%	3,00%
Tables de mortalité	INSEE 2008	INSEE 2008
	Au 31 décembre	
	2010	2009
Engagement à l'ouverture	234	175
Coût des services rendus	51	51
Coût financier	12	12
Gains et pertes actuariels	(76)	(4)
Engagement à la clôture	221	234

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de NicOx S.A. à un actionnaire ou d'un changement de contrôle de la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50% du capital de NicOx S.A. et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre dix huit et vingt quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle de la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €1 892 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2010. En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société chaque bénéficiaire recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze et vingt quatre mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €1 407 000 sur la base des salaires des bénéficiaires au 31 décembre 2010. 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 2010.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Par ailleurs, en avril 2008, le Conseil d'administration a autorisé un engagement au bénéfice de son Président Directeur Général prévoyant qu'en cas de révocation, sauf révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la réalisation, au moment de sa révocation, de critères de performance préétablis arrêtés par le Conseil. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération, tant fixe que variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire de mai 2008. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2010, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de €957 000 sur la base de la rémunération qui lui a été versée en 2010.

Suite à la rupture des contrats de fourniture de quantités commerciales de naproxcinod avec Dipharma, la société a adressé à NicOx des courriers comportant des demandes financières que la Société estime sans fondement.

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan En €	01.01.10	Dotations	Reprises	31.12.10
<u>Provisions pour risques et charges</u>				
Provision pour litige	-	42 000	-	42 000
Provision pour perte de change sur dettes et créances	46 353	274	46 353	274
Provisions pour retraite	233 836	77 507	90 096	221 247
Provision pour restructuration (2)	-	1 868 000	-	1 868 000
Autres provisions pour charges (1)	4 000 000	-	-	4 000 000
Provisions pour actif circulant	-	153 836	-	153 836
Total des provisions inscrites au bilan	4 280 189	2 141 617	136 449	6 285 357

(1) Le 23 Avril 2009, NicOx s'est porté acquéreur du portefeuille de brevets non-licenciés de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique pour un montant de €2 000 000 à compléter dans le futur par un autre versement de €4 000 000 en fonction de la réalisation par NicOx de certains critères déconnectés de l'utilisation du portefeuille de brevets acheté à la société Nitromed. Au 31 décembre 2010, le poste « autres provisions pour charges » inclus le paiement additionnel de €4 000 000 à effectuer à la société Nitromed en fonction de la réalisation de ces critères, la Société ayant estimé leur réalisation probable.

(2) Suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation aux Etats-Unis de son candidat médicament naproxcinod, la Société a décidé de réduire ses effectifs en 2010 afin de recentrer ses activités et de préserver sa trésorerie. Cette restructuration s'est soldée par une diminution significative des effectifs de NicOx SA en décembre 2010. A la clôture de l'exercice, la Société NicOx SA a comptabilisé dans ses comptes une provision de €1 868 000 afin de couvrir les mesures d'accompagnement prévues par le plan de sauvegarde de l'emploi adopté pour les salariés concernés par la restructuration en France. Le calcul de cette provision résulte d'hypothèses retenues par la Société en fonction des informations à sa disposition au moment du calcul, dans une approche prudente. Ces hypothèses seront revues à chaque clôture en fonction des éléments nouveaux mis à la disposition du Groupe jusqu'à l'échéance du plan de sauvegarde au 30 Juin 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	1 466 345	1 466 345	-	-
Personnel, charges à payer	630 429	630 429	-	-
Organismes sociaux	970 852	970 852	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	208 397	208 397	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	5 138 311	5 138 311	-	-
Créditeurs divers	6 139	6 139	-	-
Total des dettes	8 420 473	8 420 473	-	-

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Le poste « factures non parvenues » inclus dans le poste « fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à € 683 887 et correspond pour l'essentiel à des frais de recherche et développement.

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	
En €	
Frais généraux et honoraires divers	175 063
Frais de recherche et développement	508 824
Total Fournisseurs factures non parvenues	683 887

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	11 549
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés	334 887
Personnel, primes à payer	283 993
Charges sociales provisionnées	273 497
Charges sociales à payer	697 355
Etat autres charges à payer	208 397
Total des charges fiscales et sociales à payer	1 809 678

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 2010 s'élève à 4 360 heures (contre 4 070 heures cumulées au 31 décembre 2009).

2.11 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2010 des écarts de conversion selon le tableau suivant :

Ecarts de conversion Actif :	
En €	
Créances sur filiale en devises	-
Trésorerie et disponibilités	274
Autres	-
Total écarts de conversion Actif :	274

Au 31 décembre 2010, l'écart de conversion actif a été intégralement provisionné en charge financière du compte de résultat.

Ecarts de conversion Passif :	
En €	
Dettes fournisseurs	20 970
Trésorerie et disponibilité	12 065
Autres	746 245
Total écarts de conversion Passif :	779 299

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

2.12 Frais de Recherche & Développement

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de € 19 875 818 au 31 décembre 2010 et €21 537 693 au 31 décembre 2009.

En 2010, les frais de recherche et développement sont essentiellement liés aux activités de recherche et développement relatives aux soumissions réglementaires pour le naproxcinod aux Etats-Unis et en Europe, à des dépenses d'investissement concernant les installations du fournisseur DSM dédiées à la fabrication du principe actif naproxcinod, ce dans le but d'augmenter la capacité et la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement du naproxcinod et à des indemnités d'annulation de commandes de matière première et de capsules versées suite à la décision de la FDA de ne pas approuver la commercialisation du candidat médicament naproxcinod aux Etats-Unis.

Au 31 décembre 2009, les frais de recherche et développement correspondaient aux dépenses de personnel engagées dans les activités de préparation des dossiers de demande d'enregistrement du naproxcinod auprès des autorités réglementaires américaines et européennes ; à des dépenses de fin d'études de développement du naproxcinod, aux dépenses d'achat du principe actif destiné à la fabrication du naproxcinod ainsi qu'à une provision pour dépréciation d'actifs incorporels relative à la valeur d'acquisition actualisée du portefeuille de brevets de Nitromed

2.13 Produits d'exploitation

Les principales caractéristiques des accords de recherche et développement avec les partenaires pharmaceutiques de la Société ayant impacté les exercices 2010 et 2009 sont décrites ci-après.

2.13.1- Pfizer, Inc

En mars 2006, NicOx et Pfizer ont conclu un accord allouant à Pfizer un droit exclusif de faire usage de sa technologie de libération d'oxyde nitrique dans un programme de recherche de nouveaux médicaments portant sur l'entier domaine de l'ophtalmologie. En contrepartie de la signature de cet accord, Pfizer a versé à NicOx au cours du premier semestre 2006 un paiement initial de € 5 000 000 au titre d'une redevance pour l'accès exclusif à la technologie et 3 versements de €3 000 000 chacun au titre du financement de la recherche en 2006, 2007 et 2008. Pfizer a également pris en juin 2006 une participation au capital de NicOx pour un montant de €15 000 000. Le versement de la redevance de €5 000 000 a été étalé à compter de mars 2006, sur la période d'implication active de la Société dans le programme de recherche et de développement prévue au contrat, laquelle durée a fait l'objet de révisions périodiques. Les 3 paiements de €3 000 000 au titre du financement de la recherche ont eux été étalés sur une période de 12 mois à compter de chaque date de facturation. Les études de recherche ayant été achevées au cours de l'année 2009, NicOx a comptabilisé au 31 décembre 2009, l'intégralité du chiffre d'affaire restant à reconnaître pendant la durée du programme de recherche au titre de cet accord, soit un montant de €1 119 000.

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 sociaux au 31 décembre 2010 au titre de cet accord.

2.132- Bausch + Lomb

En mars 2010, NicOx S.A. et Bausch + Lomb, une société leader de santé oculaire, ont annoncé avoir conclu un accord de licence allouant à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (désormais appelé BOL-303259-X), un analogue de la prostaglandine F2a 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

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

contrat. Ce paiement initial sera suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de USD 169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes futures.

NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du le BOL-303259-X. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le BOL-303259-X aux Etats-Unis. Le 15 Novembre 2010 Bausch + Lomb a annoncé l'initiation d'une étude clinique de phase 2b pour le BOL-303259-X, Cette étude a pour objectif l'identification de la dose la plus efficace de BOL-303259-X, administré le soir, pour la réduction de la pression intraoculaire. Cette étude se poursuit au 31 décembre 2010.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2010, le chiffre d'affaire se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires	
En €	
Refacturation aux filiales	343 115
Total	343 115

Autres produits

Les autres produits sont composés de redevances pour concessions de brevets relatives aux accords décrits en note 2.13 et de la refacturation de certains coûts aux filiales.

Au 31 décembre 2010, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	
en €	
Redevances pour concessions de brevets (Bausch + Lomb)	7 423 354
Refacturation aux filiales	113 367
Autres produits	53 467
Total	7 590 188

2.15 Charges et produits exceptionnels

Au 31 décembre 2010, les charges exceptionnelles de NicOx S.A. s'analysent comme suit :

Charges Exceptionnelles	
En €	
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion (1)	(10 234 003)
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(4 699)
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions (2)	(1 877 868)
Total des charges exceptionnelles	(12 116 570)

(1) Suite à la décision d la FDA, le 20 juillet 2010, de ne pas autoriser la commercialisation du naproxcinod aux états unis, des pénalités d'un montant de 6 875 000 € ont été versées à deux fournisseurs afin d'annuler une commande de principe actif de candidat médicament naproxcinod ainsi qu'une commande de capsules destinées à son conditionnement. Ces pénalités ont été comptabilisées en charges exceptionnelles sur opération de gestion. Les charges exceptionnelles incluent également un montant de €2 959 000 au titre des frais de restructuration des filiales refacturés à NicOx SA. Ces frais ont fait l'objet d'une convention règlementée décrite en note 2.22

(2) Les dotations exceptionnelles aux provisions incluent un montant de 1 868 000 € relatif à la restructuration de la Société NicOx SA. (cf note 2.8 - provisions inscrites au bilan).

Au 31 décembre 2010, les produits exceptionnels ne sont pas significatifs.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

2.16 Autres engagements financiers

A la connaissance de la Société, 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

- NicOx S.A. a signé un bail triennal effectif au 1er juillet 2006 renouvelable deux fois jusqu'en 2015 d'un montant total de €726 000.

Les échéances annuelles des loyers et charges locatives minimales futures au titre de ce contrat de location sont de €255 00 au 31 décembre 2011 et de €127 000 au 31 décembre 2015 soit au total €382 000.

Les loyers et charges locatives au 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 s'élèvent respectivement à €307 000 et €274 000.

b. Contrats de sous-traitance et de maintenance

La Société fait appel à des sociétés de prestations de service pour réaliser la maintenance de ses équipements informatiques. Les échéances annuelles minimales futures de ces engagements ne sont pas significatives au 31 décembre 2010.

Les assurances et souscriptions documentaires ne sont pas retenues comme des engagements.

c. Engagements de Recherche et Développement

La Société conduit la majeure partie de ses activités de recherche et développement au travers de contrats avec des universités ou des centres de recherche au niveau mondial. Certains de ces contrats 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 phare du groupe le 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. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement commercial nécessaire afin de garantir le succès du lancement du naproxcinod.

En décembre 2009, NicOx a signé un amendement à l'accord initial signé en novembre 2008 avec DSM. Cet amendement précise les modalités d'approvisionnement en principe actif pour les années 2010 à 2014, et l'investissement nécessaire pour l'expansion du site de production.

S'agissant de l'approvisionnement en principe actif, NicOx a placé deux commandes en décembre 2009 :

* une première commande de principe actif d'un montant total de €11 750 000 dont la livraison est prévue au plus tard le 31 décembre 2010

* une seconde commande de principe actif d'un montant total de €10 250 000 dont la livraison est prévue à hauteur de 15 tonnes au 31 janvier 2011 et 35 tonnes au 28 février 2011

Suite à la décision de la FDA, le 20 juillet 2010, de ne pas approuver le dossier de NDA du naproxcinod aux Etats-Unis, des indemnités d'un montant de €5 875 000, ont été versées au fournisseur DSM pour l'annulation anticipée de ces commandes et ont été reconnues en frais de recherche et développement dans les comptes au 31 décembre 2010. Par conséquent, la Société n'a plus d'engagement hors bilan au titre de ce contrat au 31 décembre 2010.

NicOx a signé en 2010 avec la société Capsugel, un contrat pour la fabrication de capsules. Cet accord a pour but d'assurer l'approvisionnement nécessaire à l'éventuel lancement commercial du naproxcinod en Europe. Au titre de ce contrat, NicOx était engagé à hauteur de €1 400 000 pour une commande livrable à la fin de l'année 2010. NicOx a souhaité annuler cette commande au cours du mois de juillet et n'a donc plus d'engagement avec ce fournisseur au 31 décembre 2010.

Les accords avec les sociétés DSM et Capsugel restent en vigueur et NicOx pourra placer de nouvelles commandes à sa convenance si elle obtient l'autorisation de mise sur le marché du naproxcinod en Europe.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

e. Commissions sur contrats de R&D

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

Certains contrats de collaboration avec des professeurs et des centres de recherche prévoient qu'en cas de succès la Société pourrait être amené à verser des commissions pour un montant maximum cumulé de €6 590 000 (au taux de change du 31 décembre 2010 pour les montants en dollars US et en livre sterling). En raison des incertitudes entourant les activités de recherche et développement, il est improbable que la Société soit amenée à payer l'intégralité des engagements au titre des contrats de recherche et développement. Pour les mêmes raisons, les échéances de ces montants ne peuvent être raisonnablement estimées.

f. Autres engagements de R&D

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

g. Contrats d'assistance à la recherche de partenaires

La Société a signé des contrats d'assistance à la recherche de partenaires et à la négociation de contrats de licence de certains produits pharmaceutiques avec plusieurs sociétés de conseil. En rémunération de ces services, la Société s'est engagé à payer un certain pourcentage sur les revenus générés par les contrats obtenus, dans la limite d'un certain montant. Le montant maximum cumulé des commissions au titre de ces contrats s'élève à €4 734 000 (au taux de change du 31 décembre 2010 pour les montants en dollar US).

h. Garanties

Le 29 juillet 2010, le Conseil d'administration de NicOx SA a décidé que la Société prendra en charge, pendant une durée d'une année expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc dans la limite d'un montant maximum de €3 millions et de NicOx Research Institute Srl dans la limite d'un montant maximum de €2 millions.

2.17 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toutes natures des administrateurs en fonction s'est élevé à €774 000 en 2010 et ont concerné 7 personnes jusqu'au 16 décembre 2010 puis 6 personnes jusqu'au 31 décembre 2010. Au 31 décembre 2009, les rémunérations totales et avantages de toutes natures des mandataires sociaux se sont élevées à environ €869 000 et ont concerné 7 personnes.

Le montant global des rémunérations des administrateurs au titre des exercices 2010 et 2009 se répartit comme suit :

	2010	2009
	(en milliers d'€)	
Avantages à court terme ⁽¹⁾	(568)	(824)
Avantages postérieurs à l'emploi	(43)	(45)
Total	(611)	(869)

(1) Dont pour 2010 et 2009 respectivement €22 500 et €30 000 versés à un administrateur au titre de contrats de consultants.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

Au 31 décembre 2010, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en €	Nombre de BSA, d'options ou d'actions	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions.....	11,75	120 000	144 011	31/05/11
Bons de souscription d'actions.....	21,30	120 000	135 720	22/05/12
Bons de souscription d'actions.....	11,54	120 000	135 720	28/05/13
Bons de souscription d'actions.....	8,97	120 000	135 720	27/07/14
Options de souscription d'actions...	4,08	40 000	48 005	06/04/11
Options de souscription d'actions...	4,10	80 000	96 009	02/06/11
Options de souscription d'actions...	3,49	53 500	64 206	30/01/12
Actions gratuites.....	-	53 500	60 508	-
Actions gratuites.....	-	37 000	41 847	-
Actions gratuites.....	-	37 000	41 847	-

2.18 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

	Ernst & Young Audit				Deloitte & Associés			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009
Audit								
? Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
•Emetteur ⁽¹⁾	64 266	84 050	96.90	32,3	64 500	74 000	89	41,4
? Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
•Emetteur	2 060	175 971	3.10	67,7	8 000	104 600	11	58,6
<i>Sous-total</i>	66 326	260 021	100	100	72 500	178 600	100	100
Autres prestations rendues par les réseaux								
? fiscal								
? Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)								
<i>Sous total</i>								
TOTAL	66 326	260 021	100	100	72 500	178 600	100	100

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

2.19 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 38 salariés, dont 20 personnes dans le département Recherche et Développement et 18 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 2010 : €1 286 520
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : €334 715 702

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

2.21 Filiales et participation

A la clôture de l'exercice NicOx S.A. détient deux filiales :

- NicOx Sr.l. société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par NicOx S.A. ;
- NicOx Inc. société de droit américain de l'Etat du Delaware créée en juillet 2000 et détenue à 100% par NicOx S.A. Les bureaux de cette société ont été fermés en Septembre 2010 mais l'existence de la société est maintenue en tant qu'entité dormante.

Tableau des filiales et participations :

En €	NicOx S.r.l.	NicOx Inc.
Capital Social	1 000 000	1
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	1 262 776	262 867
Quote-part de capital détenue	100 %	100 %
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 659	1
Valeur comptable des titres détenus nette	1 009 659	1
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	-	153 836
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	6 202 681	8 292 572
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2010)	168 432	(846 910)
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	—	—

2.22 Relations avec les parties liées

Aucune convention courante soumise aux dispositions de l'article L.225-39 du Code de Commerce n'a été conclue au cours de l'exercice 2010.

Les conventions courantes conclues à des conditions normales visées à l'article L.225-39 du Code de commerce conclues avant le 1er janvier 2009 et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice 2010 sont les suivantes :

- Engagement du 3 novembre 2009 de porte fort et de caution portant sur l'exécution des obligations incombant à NicOx, Inc. dans le cadre du bail des locaux des bureaux du 20, Independence Boulevard à Warren, New Jersey. Cet engagement est au bénéfice du bailleur, *Normandy Warren Holdings, LLC*.

§ Rajouter la convention réglementée avec les filiales pour la refacturation des frais de restructuration.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 16 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Srl. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Srl l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés.

- Convention relative à la mise à disposition du progiciel SAP conclue le 17 octobre 2008 avec effet rétroactif au 1er juillet 2008, entre NicOx SA et NicOx Inc. Aux termes de cet accord, NicOx SA met à disposition de NicOx Inc. l'outil informatique SAP et les services de maintenance qui y sont associés.

- Contrat de prestation de services avec la filiale italienne NicOx Srl, signé le 20 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Srl au profit de NicOx SA sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat a été amendé le 14 novembre 2005 et le 20 juillet 2007.

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

- Amendement n°2 au contrat de prestation de services avec NicOx Srl en date du 20 juillet 2000 conclu le 20 juillet 2007 avec effet rétroactif au 1er janvier 2007 prévoyant que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

- Contrat de prix de transfert avec la filiale américaine NicOx Inc. signé le 28 juillet 2000. Ce contrat prévoit une rémunération des différents services rendus par NicOx Inc. au profit de NicOx SA, sur la base du coût de service plus 5%. Ce contrat est demeuré en vigueur juridiquement malgré la mise en sommeil des activités de NicOx, Inc. entre le 30 juin 2003 et le 1er février 2007, date à laquelle NicOx Inc. a repris une activité aux fins, notamment, de coordonner les activités cliniques de la Société en Amérique du Nord et de préparer la commercialisation du naproxinod aux Etats-Unis. Ce contrat a été amendé le 11 décembre 2007.

- Amendement n°1 au contrat de prix de transfert du 28 juillet 2000 entre NicOx SA et NicOx Inc. conclu le 11 décembre 2007. Cet amendement a pour objet d'une part d'étendre la nature des services rendus pour inclure des activités cliniques, notamment le suivi des études cliniques en Amérique du nord, et les activités commerciales, notamment les activités de promotion, de commercialisation, d'étude de marché, l'organisation de réunions scientifiques avec des spécialistes et d'autre part de prévoir que les parties peuvent différer le paiement des sommes dues au titre de ce contrat, auquel cas un intérêt annuel de 4%, avec capitalisation des intérêts, s'appliquera aux sommes dues par la Société.

- Convention de compte courant conclue le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl. Ce contrat prévoit une rémunération des fonds prêtés par NicOx SA à sa filiale sur la base d'un taux effectif de 4%.

- Contrat de compensation conclu le 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl. Ce contrat prévoit la compensation des sommes dues par NicOx SA à sa filiale au titre du contrat de prix de transfert et des sommes dues par NicOx Srl au titre du contrat de compte courant. Ce contrat a été amendé le 2 janvier 2004 comme dit ci-dessous.

- Avenant n°1 à la convention de compensation du 2 janvier 2002 entre NicOx SA et NicOx Srl en date du 2 janvier 2004 dont l'objet est d'inclure les sommes dues par NicOx Srl à NicOx SA en vertu du contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 dans les sommes compensées par application de la convention de compensation du 2 janvier 2002.

- Contrat de prestations de services techniques et de management conclu le 2 janvier 2004 portant sur la fourniture par NicOx SA à NicOx Srl de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion et en matière réglementaire en fonction des demandes exprimées par NicOx Srl et de l'expertise dont dispose NicOx SA.

- Contrat de prestations de services techniques et de management, a effet du 1er janvier 2007, conclu le 11 décembre 2007, dont l'objet est la fourniture par NicOx SA à NicOx Inc. de services en matière, notamment, administrative, financière, informatique, juridique, comptable, de ressources humaines, de contrôle de gestion, et en matière de recherche et développement clinique et de marketing, en fonction des demandes exprimées par NicOx Inc. et de l'expertise dont dispose NicOx SA.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010

La convention réglementée suivante soumise aux dispositions de l'article L.225-38 du Code de Commerce a été conclue au cours de l'exercice 2010 :

Le 29 juillet 2010, le Conseil a décidé que NicOx SA prendra en charge, pendant une durée d'une année expirant le 28 juillet 2011, le coût des mesures de restructuration des entités du groupe (indemnités de licenciement, charges sociales, honoraires de conseils, coûts liés aux engagements impactés par les mesures de restructuration prises par les filiales) de NicOx Inc dans la limite d'un montant maximum de €3 millions et de NicOx Research Institute Srl dans la limite d'un montant maximum de €2 millions. Cette convention a été notifiée aux Commissaires aux comptes le 29 juillet 2010.

Le montant total des rémunérations et avantages de toutes natures versés par la Société aux dirigeants et mandataires sociaux en fonction en 2010 et 2009 est décrit en note 2.17.

2.23 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par NicOx S.A. au 31 décembre 2010. Les comptes consolidés de la Société comprennent en intégration globale les comptes de NicOx S.A. et de ses filiales détenues à 100%, NicOx S.r.l., NicOx Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés le 31 décembre.

2.24 Evènements postérieurs à la clôture

Néant

NicOx S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2010
TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES

	31-déc-10	31-déc-09	31-déc-08	31-déc-07	31-déc-06
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	14 509 268,20	14 433 657	9 498 422	9 457 394	7 609 607
- ordinaires	72 546 340	72 168 284	47 492 112	47 286 968	38 048 033
- à dividende prioritaire		-	-	-	-
- par conversion d'obligations		-	-	-	-
- par droit de souscription et actions gratuites	2 068 058	3 010 412	2 794 564	2 769 367	2 021 450
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	343 115	1 396 359	2 880 388	3 235 199	2 660 898
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	(44 679 737)	(50 999 210)	(69 619 157)	(32 570 414)	(24 861 789)
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	(2 123 406)	2 014 864	3 729 201	3 858 267	1 224 705
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	(651 734)	(6 440 415)	69 362	(438 637)	46 918
Résultat net	(43 208 065)	(55 424 761)	(65 820 594)	(29 150 784)	(23 590 166)
Résultat distribué		-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	(0,59)	(0,68)	(1,39)	(0,61)	(0,62)
Résultat après impôt, participation & après dotations aux amortissements & provisions	(0,60)	(0,77)	(1,39)	(0,62)	(0,62)
Résultat net dilué	(0,58)	(0,74)	(1,31)	(0,58)	(0,59)
Dividende attribué					
PERSONNE L					
Effectif moyen	62	70	70	57	43
Masse salariale	6 588 836	6 343 255	6 340 260	5 077 387	3 981 012
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales...]	2 390 715	2 899 363	2 954 520	2 047 006	1 499 005

20.5 Date des dernières informations financières

Les dernières informations financières sont les comptes au 31 décembre 2010 inclus aux sections 20.2 et 20.3 du présent document.

20.6 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

20.7 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes. La Société, actuellement, ne prévoit pas de verser de dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrages

En novembre 2009, la Société NicOx S.A. a été notifiée d'un avis de contrôle diligenté par la Direction Régionale à la Recherche et à la Technologie (DRRT) portant sur les créances au titre des exercices 2005 à 2008 remboursées en 2009 pour un total de € 8 897 000. Au 31 décembre 2010 le contrôle est terminé et s'est soldé par un redressement de €173 000.

A la suite de la rupture du contrat de fourniture de quantités commerciales de naproxinod avec Dipharma, Dipharma a adressé à la Société des courriers comportant des demandes financières portant principalement sur une violation alléguée du contrat liée aux autres contrats de fourniture de naproxinod conclus par la Société. La Société estime ces demandes sans fondement.

Il n'existe pas d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe.

20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2011

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2011 sont indiqués à la section 5.1 du présent document.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation

Actions en circulation :

Nombre d'actions ordinaires au 31 janvier 2011: 72 687 918

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2

Au 31 décembre 2010, les données étaient les suivantes :

Nombre d'actions ordinaires : 72 546 341

Valeur nominale de chaque action ordinaire : €0,2

Capital statutaire (mis à jour au 28 janvier 2011) :

€4 537 583, 60 divisé en 72 687 918 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 16 juin 2010 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à un programme de rachat d'actions NicOx, conformément aux articles L. 225-209 et suivant du Code de commerce, dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de €2 000 000.

Les actions pourront être acquises dans le cadre de ce programme de rachat d'actions dans un but d'animation du marché ou de liquidité de l'action NicOx par l'intervention d'un prestataire d'investissement au travers d'un contrat de liquidité, la conservation et la remise ultérieure d'actions à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, l'attribution d'actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société ou de son Groupe, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise, la remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de NicOx, l'annulation d'actions sous réserve qu'une résolution soit soumise à cet effet à l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires ou enfin la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être autorisée par la loi ou l'AMF.

A la date du présent document, ce programme de rachat n'a pas été mis en œuvre. Cette autorisation a été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 16 juin 2010, 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 2010, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 17.2 du présent document.

21.1.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 17 juin 2009	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2010
1. Emission de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du DPS des actionnaires	991 593, 80 ⁽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	986 906, 40 ^{(2) (3)}	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
3. Augmentation du nombre de titres à émettre pour les émissions avec ou sans DPS décidées en vertu des résolutions 1. et 2. ci-dessus	15% de l'émission initiale ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
4. Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes	1 800 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
5. Augmentation de capital pour rémunérer des apports en nature constitués de titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital	10% du capital social	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
6. Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	60 000 ⁽²⁾	26 mois ⁽¹⁾	non utilisée
7. Attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés et mandataires sociaux	100 000	38 mois ⁽¹⁾	Attribution de 191 600 options de souscription ⁽⁴⁾
8. Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre aux salariés et mandataires sociaux	200 000 ⁽⁵⁾	26 mois ⁽¹⁾	Attribution de 467 005 actions gratuites ⁽⁶⁾

(1) A compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire.

(2) Dans la limite du plafond nominal global de €5 000 000, étant précisé que certaines de ces autorisations ont été utilisées à hauteur de €4 821 499, 80 au cours de l'année 2009 et que dès lors, le montant maximum de l'augmentation restant disponible s'élève globalement à €178 500, 20 seulement.

(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 5 séances de bourse précédant la fixation du prix éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10%).

(4) Ces droits sont devenus caducs en raison de la non-atteinte des critères de performance fixés par le Conseil au moment de leur attribution.

(5) Dans la limite de 10% du capital.

(6) 462 078 droits sont devenus caducs en raison de la non-atteinte des critères de performance fixés par le Conseil au moment de leur attribution et du départ de certains 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)
21/10/2008 (AGE 28/05/1999; AGE 05/06/2002; AGE 05/06/2003 et AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercice de bons et d'options de souscription d'actions	95 000 BSA et 52 130 options	156 119	31 223,80	601 348,06€	9 488 299€	47 441 495	0,20€
28/07/2009 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	198 900	198 900	39 780	(39 780)	9 528 079	47 640 395	0,20
20/10/2009 (AGE 28/05/1999 ; AGE 05/06/2002 ; AGE 01/06/2005)	Augmentation de capital par exercices de bons et d'options de souscription d'actions	40 000 BSA 260 946 options	397 541	79 508,20	1 221 322,72	9 607 587,20	48 037 936	0,20
23/11/2009 (AGE 17/06/1999)	Augmentation de capital par placement privé	-	4 065 468	813 093,60	29 677 916,40	10 420 680,80	52 103 404	0,20
23/12/2009 (AGE 17/06/2009)	Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription	-	20 042 031	4 008 406,20	65 938 281,99	14 429 087	72 145 435	0,20
17/02/2010 (AGE 05/06/2002 AGE 01/06/2005 AGE 22/05/2007 AGE 17/06/2009)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites et souscription d'options de souscription d'actions	34 080 options 16 965 actions gratuites 145 993 actions gratuites	202 848	40 569,60		14 469 656,60	72 348 283	0,20
29/07/2010 (AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	14 000	15 834	3 166,80		14 472 823,40	72 364 117	0,20
29/10/2010 (AGE 05/06/2002 AGE 01/06/2005 AGE 22/05/2007)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites et souscription d'options de souscription d'actions	5 800 actions gratuites 146 354 options de souscriptions d'actions	182 223	36 444,60		14 509 268,20	72 546 341	0,20

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en

fonction notamment des exercices d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'action et d'émission d'actions à la suite de la livraison d'actions gratuites.

21.2 Actes constitutifs et statuts

21.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- la recherche, le développement et l'expérimentation en vue de la mise au point et de la mise sur le marché de produits pharmaceutiques ou para-pharmaceutiques et, en particulier, de tous composés greffés d'un groupe NO,
- la protection par tous les moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre,
- la cession de tous droits de propriété intellectuelle et la commercialisation de tous produits pharmaceutiques ou para-pharmaceutiques, et
- plus généralement, toutes opérations connexes ou complémentaires ou relatives à la gestion de ses biens meubles ou immeubles.

21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir le Chapitre 16 – Fonctionnement des organes d'administration et de direction

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.

Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans le Chapitre 15.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la réglementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

21.2.5 Assemblées générales

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

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

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

Tout actionnaire a le droit de participer aux assemblées générales, sous réserve de l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte en application du septième alinéa de l'article L. 228-1 du Code de

commerce, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

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

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

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

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

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

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

21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte ou d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration n'est plus délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières dans le contexte d'une offre publique, l'autorisation précédemment accordée par l'Assemblée Générale extraordinaire du 17 juin 2009 ayant expiré.

21.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils, ou par

tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

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

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

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

21.2.8 Modifications du capital social

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

21.2.9 Autres renseignements de caractère général

Registre du commerce et des sociétés, code APE

NicOx SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de NicOx SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en sciences physiques et naturelles.

Exercice social

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

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

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

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

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

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

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

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

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

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

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

Conditions de modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du code de commerce, seule l'Assemblée Générale Extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

21.3 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris (Compartiment B), depuis janvier 2010

(Source : Euronext Paris)

Mois	Cours de l'action (en euros)			Volume des transactions en nombre de titres
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	
Janvier 2010	5,56	6,38	5,9	5 765 277
Février 2010	4,78	5,85	5,24	4 077 491
Mars 2010	5,10	6,58	6,12	11 706 188
Avril 2010	6,17	8,48	6,99	17 831 667
Mai 2010	2,25	8,19	4,27	74 378 724
Juin 2010	2,58	3,58	2,93	29 493 446
Juillet 2010	2,13	3,17	2,65	27 949 833
Août 2010	2,05	3,28	2,32	23 827 736
Septembre 2010	2,39	3,02	2,63	20 917 489
Octobre 2010	2,40	2,74	2,51	10 297 099
Novembre 2010	2,10	2,67	2,29	15 191 326
Décembre 2010	2,13	2,45	2,25	13 743 162
Janvier 2011	2,20	2,39	2,25	8 788 331

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe, autres que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires sont les contrats de collaboration décrits à la section 6.2.1 et les accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod décrits à la section 6.2.3.

**23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS
D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS**

Non applicable.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site Internet de la Société. Les informations réglementées présentées dans le présent Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2010 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

24.1 Responsable de la communication financière

Gavin Spencer
Vice President Business Development

NicOx SA
1681 route des Dolines, Taissounières HB4
BP 313
06560 Valbonne

Tel : 04.97.24.53.00
Télécopie : 04.97.24.53.99
Site web : www.nicox.com
E-mail : spencer@nicox.com

24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière trimestrielle 1 ^{er} trimestre 2011 :	4 mai 2011
Information financière semestrielle 1 ^{er} semestre 2011 :	29 juillet 2011
Information financière trimestrielle 3 ^{ème} trimestre 2011 :	26 octobre 2011
Résultats annuels 2011 :	29 février 2012

24.3 Document d'information annuel 2010

La liste ci-dessous présente les informations publiées ou rendues publiques au cours de l'année 2010 (article L.451-1-1 du Code monétaire et financier ; article 222-7 du Règlement général de l'AMF)

LISTE DES INFORMATIONS PUBLIEES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Etablie conformément à l'article L.451-1-1 du Code monétaire et financier et à l'article 222-7 du Règlement général de l'AMF)

Exercice clos le 31 décembre 2010

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 décembre 2009	6 janvier 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals mettent fin à leur collaboration suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis »	12 janvier 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Décision du Président Directeur Général du 24 novembre 2009 ; Décision du Président Directeur Général du 23 décembre 2009 ; Procès-verbal du Conseil d'administration du 17 novembre 2009 ; Procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 17 juin 2009 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société ; renouvellement du mandat d'un administrateur ; modification de la limite d'âge des administrateurs	13 janvier 2010	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 127, 129, 128 et 130)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce la recevabilité du dossier de demande d'AMM du naproxinod par l'EMEA »	22 janvier 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 janvier 2010	5 février 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de la livraison d'actions gratuites et de l'exercice de bons et d'options de souscription d'actions et modification correspondante des statuts de la Société	17 février 2010	L'avenir Côte d'Azur du 19 février 2010 (n°1956, p.16)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx et Bausch + Lomb annoncent un Accord de Licence Mondial pour le NCX 116 »	3 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Résultats Financiers 2009 de NicOx »	4 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 janvier 2010 (<i>erratum</i>)	5 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 28 février 2010	5 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 17 février 2010 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	5 mars 2010	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°704)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx annonce la réunion d'un Comité Consultatif de la FDA, prévue pour le 12 mai, portant sur le naproxinod »	8 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Document de référence 2009	5 mars 2010	Site Internet de l'AMF et site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Publication de données de phase 3 du naproxcinod dans Osteoarthritis and Cartilage »	22 mars 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com et site Internet de l'AMF
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mars 2010	8 avril 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 19 mai 2010 et publication du projet d'affectation du résultat	9 avril 2010	BALO du 9 avril 2010, bulletin N°43 et site Internet de la Société : www.nicox.com
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 19 mai 2010	9 avril 2010	Les Echos du 9 avril 2010
Documents et information mis à disposition des actionnaires avant la réunion de l'Assemblée Générale du 19 mai 2010 (en vertu des articles R 225-89, L 225-115 et R 225-83 du code de commerce)	9 avril 2010	Siège de la société Site Internet de la Société : www.nicox.com
Ordonnance du Président pour la nomination du Commissaires aux avantages particuliers du 9 avril 2010	9 avril 2010	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1013)
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 19 mai 2010	30 avril 2010	L'Avenir Côte d'Azur du 30 avril 2010 (numéro 1966 p.26)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentation à l'American Society of Hypertension (ASH) de résultats de pression artérielle du naproxcinod issus de l'analyse de l'ensemble des données de phase 3 »	3 mai 2010	Site internet de la Société : www.nicox.com
Rapport du Commissaires aux avantages particuliers du 29 avril 2010	5 mai 2010	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N° 1306)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx publie ses résultats financiers pour le premier trimestre 2010»	7 mai 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 avril 2010	7 mai 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : mise en ligne des documents d'information pour le Comité Consultatif de la FDA sur le naproxcinod – Conférences téléphoniques avec NicOx prévues le jeudi 13 mai»	11 mai 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Information sur la réunion du Comité Consultatif de la FDA concernant le naproxcinod»	13 mai 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Informations sur la stratégie de NicOx »	19 mai 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Avis de réunion valant avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 16 juin 2010	26 mai 2010	BALO du 26 mai 2010, bulletin N°63 et site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 16 juin 2010	26 mai 2010	Les Echos du 26 mai 2010
Documents et information mis à disposition des actionnaires avant la réunion de l'Assemblée Générale du 16 juin 2010 (en vertu des articles R 225-89, L 225-115 et R 225-83 du code de commerce)	26 mai 2010	Siège de la société Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'Avis de convocation à l'Assemblée Générale Ordinaire et à l'Assemblée Générale Extraordinaire du 16 juin 2010	28 mai 2010	L'Avenir Côte d'Azur du 28 mai 2010 (numéro 1970 p.20)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentation de résultats précliniques prometteurs dans les domaines de l'ophtalmologie et de la douleur »	1 juin 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 mai 2010	7 juin 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentations au congrès de l'EULAR »	21 juin 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentation au congrès de l'ESH »	22 juin 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentation de données précliniques pour le NCX 434 dans le domaine de l'ophtalmologie »	28 juin 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Procès-verbal de l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2010; Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Rapports des Commissaires aux comptes sur le Rapport sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur le contrôle interne ; Comptes sociaux et comptes consolidés 2009, Rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux et consolidés 2009 ; Document de référence, rapport annuel financier et rapport de gestion ; Nomination d'un nouvel administrateur	1 juillet 2010	Greffé du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°997, 998, 1889)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 juin 2010	5 juillet 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication de l'approbation des comptes sociaux et des comptes consolidés au 31 décembre 2009 par l'Assemblée Générale Ordinaire du 16 juin 2010	9 juillet 2010	BALO du 9 juillet 2010, bulletin N°82
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Lettre de réponse de la FDA pour le dossier de New Drug Application du naproxcinod »	22 juillet 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx: Résultats financiers du premier semestre 2010 »	30 juillet 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx: Fermeture des bureaux américains »	4 août 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 juillet 2010	5 août 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com

OBJET	DATE DE PUBLICATION	LIEU DE CONSULTATION
Augmentation du capital social de la Société résultant de la livraison d'actions gratuites et modification correspondante des statuts de la Société	6 août 2010	L'avenir Côte d'Azur du 6 août 2010 (n°1980, p.17)
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 29 juillet 2010 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société ; Procès-verbal d'Assemblée générale extraordinaire 16 juin 2010	10 août 2010	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôts N°2350)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 août 2010	7 septembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Elargissement de l'objet de l'accord de licence entre NicOx et Merck »	15 septembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 septembre 2010	1 octobre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « Publication des résultats financiers de NicOx pour les trois premiers trimestres de 2010 et information sur une restructuration de ses activités »	3 novembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Augmentation du capital social de la Société résultant de l'exercice de bons et d'options de souscription d'actions et modification correspondante des statuts de la Société	5 novembre 2010	L'avenir Côte d'Azur du 5 novembre 2010 (n°1993, p.11)
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 31 octobre 2010	5 novembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Initiation par Bausch + Lomb d'une étude de phase 2b pour le BOL 303259-X (NCX 116), candidat médicament pour le glaucome »	15 novembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Extrait du Procès-verbal du Conseil d'administration du 29 octobre 2010 (modification du capital social de la Société) ; Statuts de la Société	16 novembre 2010	Greffe du Tribunal de commerce de Grasse (dépôt N°3279)
Communiqué de presse, intitulé « NicOx : Présentation de résultats de phase 1b pour le NCX 6560 à l'AHA »	18 novembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com
Publication du nombre d'actions et de droits de vote au 30 novembre 2010	3 décembre 2010	Site Internet de la Société : www.nicox.com

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.